Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2022 / 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 28, Octobre, 2022 à POITIERS
par Madame KARKI Line

Les effets indésirables des antipsychotiques : cas particulier du syndrome métabolique

Composition du jury :

Président : Madame Stéphanie Pain, Maître de Conférences Universitaires, Toxicologie

Membres : Madame Lydia Zerrouki, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame Alexia Chauzy, Maitre de Conférence Universitaires, pharmacologie fondamentale et thérapeutique

Liste des professeurs de Pharmacie

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico- chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)

- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU,pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

À Madame Stéphanie PAIN
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect pour la qualité de votre travail, votre disponibilité et votre enseignement de qualité.

À Madame Alexia CHAUZY,
Qui a accepté de m'encadrer et de diriger cette thèse. Pour tout le temps consacré et la qualité de votre travail, veuillez accepter mes remerciements et recevez l'expression de ma reconnaissance dans ce travail.

À Madame Lydia ZERROUKI
Trouve ici toute ma reconnaissance pour tes conseils et le temps que tu m'as consacré pour mener à bien ce projet. Merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ton soutien.

À une amie très chère,
Une amie très chère à mes yeux, devenue une sœur de cœur et qui saura se reconnaitre au travers de ce message. Elle a su m'apporter confiance et écoute à tous les moments.

À tous les membres de ma famille,
Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissé ces derniers mois pour achever cette thèse. Vos attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années et il n'existe point assez d'encres et de papier pour vous exprimer tout l'amour que je vous porte. À mes frères et mes sœurs, je vous aime et remercie pour votre soutien.

À mon mari,
Je remercie mon cher époux pour son soutien quotidien indéfectible et son enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Je te suis plus que redevable pour m'avoir aidé à me hisser là où je suis, en m'entourant de tes rires, sourires et de ton amour. Merci pour ta tendresse et ta joie de vivre au quotidien.

À mes parents,

Je termine par les personnes les plus chères à mon cœur, Amel et Mohamed KARKI.

Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir apporté toute votre aide quand j'en ai eu besoin. Merci à vous pour votre confiance inconditionnelle, pour votre soutien de tous les instants et pour vos encouragements. Ce mémoire vous est dédié à 200%. Car vous êtes ceux à qui je dois tout et sans qui je ne serais rien.

Plan de la thèse

Table des matières

1 Introduction 9

2 Psychose et délire chronique 10

2.1 Introduction 10

2.2 Schizophrénie 11

2.2.1 Introduction 11
2.2.2 Épidémiologie 12
2.2.3 Étiologie 12
2.2.4 Les modèles biologiques de la schizophrénie 14
2.2.5 Signes cliniques 25
2.2.6 Traitement 29

3 Les antipsychotiques 30

3.1 Principe général 30

3.1.1 Historique 30
3.1.2 Classification générale selon l'effet clinique 32
3.1.3 Pharmacocinétique 37

3.2 Les antipsychotiques de première génération 41

3.2.1 Définition 41
3.2.2 Molécules caractéristiques 41
3.2.3 Mécanisme d'action 43
3.2.4 Effets indésirables 44
3.2.5 Conclusion 50

3.3 Les antipsychotiques de seconde génération (ADG) 50

3.3.1 Définition 50
3.3.2 Molécules caractéristiques 51
3.3.3 Mécanisme d'action 52
3.3.4 Effets indésirables 56
3.3.5 Conclusion 58

4 Les antipsychotiques de seconde génération à l'origine du syndrome métabolique 58

4.1 Critères de définition du syndrome métabolique 58

4.2 Prévalence 60

4.2.1 Dans la population générale 60
4.2.2 Chez les patients sous antipsychotiques 61

4.3 Pathogenèse des différents troubles métaboliques 61

4.3.1 Prise de poids et obésité 61
4.3.2 Diabète 69
4.3.3 Dyslipidémie 73
4.3.4 Hypertension artérielle 77

5 Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique 78

5.1 Suivi du syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques 78

5.1.1 Bilan pré-thérapeutique 78

5.1.2 Surveillance tout au long de la prise en charge médicamenteuse 79

5.1.3 Recommandations avant instauration du traitement 81

5.2 Traitements du syndrome métabolique 82

5.2.1 Mesure hygiéno-diététiques 82

5.2.2 Traitements pharmacologiques 85

6 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome métabolique 89

7 Conclusion 93

Bibliographie 94

Liste des figures et tableaux

Figure 1: Les voies dopaminergiques cérébrales(14) 16
Figure 2: Synthèse et dégradation de la dopamine (16) 16
Figure 3: Synapse dopaminergique (18) 18
Figure 4: voies glutamatergiques impliquées dans la schizophrénie (22) 21
Figure 5: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation normale) (21). 22
Figure 6: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation anormale) (21). 22
Figure 7: Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine (4) 24
Figure 8: Classification de Lambert et Revol (35) 33
Figure 9: Classification clinique des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet(39) 34
Figure 10: Étoiles de Liège selon Bobon(40) 35
Figure 11: Impact de l'antagonisme des récepteurs 5-HT2A sur la libération de dopamine(4) 55
Figure 12; Répartition de la population en fonction de l'IMC, selon l'enquête Obépi réalisée en 2020(70) 60
Figure 13: Impact des antipsychotiques sur la prise pondérale (82) 68

Tableau 1 : phénothiazines, DCI et princeps 41
Tableau 2: Butyrophénones et dérivés, DCI et princeps 42
Tableau 3: DCI et princeps des Thioxanthènes et dibenzoxazépine / dibenzoazépine 42
Tableau 4: DCI et princeps des dibenzodiaépine et apprentés 51
Tableau 5: DCI et princeps des benzisoxazoles 52
Tableau 6: Caractérisation du syndrome métabolique 59
Tableau 7: Antipsychotiques de deuxième génération et facteurs de risque cardiovasculaire 62
Tableau 8: Recommandations sur le suivi du. syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques de seconde génération (147) 81

1 Introduction

Les antipsychotiques sont une classe de médicaments relativement ancienne puisque les premières découvertes remontent au milieu des années cinquante. Cependant, ils ont connu un développement constant tout au long de la seconde moitié du vingtième siècle et au cours des années 2000. La découverte progressive des antipsychotiques de deuxième génération et leur utilisation à partir des années 80, a assuré une meilleure tolérance du traitement avec une meilleurs efficacité sur les symptômes psychotiques réfractaires et une réduction des effets latéraux induits par les antipsychotiques de première génération.

Toutefois, ces nouveaux traitements ont rapidement montré qu'ils étaient eux aussi à l'origine de nombreux effets indésirable et notamment de lourdes conséquences métaboliques réunissant prise de poids, dyslipidémies, diabète, élévation de la pression artérielle. On parle de syndrome métabolique à l'origine d'une augmentation du risque cardio-vasculaire.

La prise en charge de ce syndrome engendré par les antipsychotiques est complexe et requiert une réelle collaboration entre les différents professionnels de santé.

Cette thèse a pour but de réaliser un constat de la situation métabolique des patients souffrant de schizophrénie et de proposer les différentes prises en charges existantes.

Cette thèse s'articule autour de cinq grandes parties.

La première partie est consacrée à la revue des caractéristiques et de la physiopathologie de la schizophrénie.

La seconde partie est consacrée à la revue des généralités sur la classe des antipsychotiques de première et de seconde génération

La troisième partie est un état des lieux sur le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques de deuxième génération, ainsi qu'une explication des modifications métaboliques.

La quatrième partie s'attache à préciser les points à respecter dans la prise en charge du syndrome métabolique. Le respect des règles hygiéno-diététiques s'accompagne dans la plupart des cas d'un traitement médicamenteux des comorbitidés induites par le syndrome métabolique.

Enfin la cinquième partie repositionne le rôle du pharmacien comme acteur essentiel dans la prise en charge du patient souffrant de schizophrénie et atteint d'un syndrome métabolique.

2 Psychose et délire chronique

2.1 Introduction

La psychose se traduit par une rupture avec la réalité (modifications des perceptions, interprétations, repli sur soi), par une altération du fonctionnement mental (troubles de la pensée, troubles du jugement), par la méconnaissance du patient des troubles dont il est atteint (anosognosie) et par d'un dysfonctionnement social dans la plupart des cas.(1)

La classification de l'Association psychiatrique américaine, publiée sous le nom D.S.M est utilisée pour classer les troubles mentaux : c'est actuellement la 5ème version du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, désigné par DSM 5. Cette nouvelle version a été conçue pour être compatible avec la classification internationale des maladies (CIM 11) de l'OMS qui entrera en vigueur en 2022. (2)

Les principales formes de troubles psychotiques sont les suivantes :

- Schizophrénie : les symptômes psychotiques durent au moins six mois et perturbent considérablement la capacité de la personne de fonctionner (3).
- Trouble schizophréniforme : la personne a des symptômes psychotiques qui durent moins de six mois (3).
- Trouble bipolaire : les symptômes psychotiques de ce type de maladie perturbent davantage l'humeur que les pensées (3).
- Trouble schizo-affectif : la personne a des symptômes de schizophrénie et un dérèglement de l'humeur qui peuvent se manifester en même temps ou en alternance (3).

- Dépression psychotique : la personne fait une grave dépression accompagnée de symptômes psychotiques, sans la phase maniaque caractéristique du trouble bipolaire (3).
- Psychose due aux drogues : la consommation de drogues, telles que la marijuana, la cocaïne, le LSD, les amphétamines et l'alcool, peut parfois entraîner des symptômes psychotiques (3).
- Psychose organique : des symptômes psychotiques peuvent survenir à la suite d'une maladie physique ou d'une blessure à la tête (3).
- Psychose réactionnelle brève : en général, la durée de la psychose réactionnelle brève ne dépasse pas un mois ; la maladie est déclenchée par un événement très stressant, comme la mort d'un être cher (3).
- Trouble délirant : la personne atteinte de ce type de psychose croit réellement en des choses qui n'existent pas. Ce trouble affecte principalement les pensées et les idées. La personne présentant un trouble délirant est persuadée que ses idées sont vraies, même si des évidences démontrent le contraire (exemple : le patient est persuadé qu'une vedette est tombée amoureuse de lui) (3).
- État de stress post-traumatique : les symptômes de l'état de stress posttraumatique durent habituellement plus d'un mois et apparaissent à la suite d'un événement très traumatisant. La personne atteinte a parfois des flash-backs ou des hallucinations (3).

2.2 Schizophrénie

2.2.1 Introduction

Maladie psychiatrique propre à l'Homme, la schizophrénie se caractérise par la présence d'une dissociation (intellectuelle, affective et comportementale), d'hallucinations et de délires. Aujourd'hui, une prise en charge adaptée, combinant traitement pharmacologique et psychosocial, permet d'obtenir une rémission durable. Les chercheurs tentent de mieux comprendre la pathologie et ses facteurs de risque. Ils cherchent aussi à identifier des marqueurs de sa survenue et de son évolution. Leur objectif : être en mesure d'intervenir le plus tôt possible et de prévenir la sévérité de la maladie. En résumé, la schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique complexe qui se traduit schématiquement par une perception perturbée

de la réalité, des manifestations productives, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives, comme un isolement social et relationnel. En pratique, elle peut être très différente d'un patient à l'autre, selon la nature et la sévérité des différents symptômes qu'il présente.

2.2.2 Épidémiologie

La prévalence du trouble schizophrénique en population générale est de 1 %, ce qui représente pour la France compte tenu de la classe d'âge concernée environ 600 000 malades. Le sex ratio est égal à 1. Le premier accès survient entre 15 et 25 ans chez l'homme, un peu plus tardivement chez la femme. 90% des patients traités pour schizophrénie sont âgés de 15 à 55 ans. (1,4–6)
Sous traitement, l'évolution à court terme est marquée par un taux de rechute après le premier accès estimé entre 20 et 40 %. À long terme l'évolution est marquée par une forte surmortalité avec un taux de suicide évalué entre 10 et 20 % et une espérance de vie abaissée globalement d'environ 10 ans. Seuls 10 % des patients connaîtront une évolution leur permettant une bonne autonomie. L'impact socio-économique est donc considérable avec un coût moyen de la prise en charge estimé à 15000 euros par an. (7)
Enfin, parmi les facteurs associés, la consommation régulière de cannabis semble jouer un rôle déterminant augmentant d'un facteur 2 le risque de développer la maladie.(1)

L'OMS classe la schizophrénie dans le groupe des 10 maladies entraînant le plus d'invalidité.(8)

2.2.3 Étiologie

La cause précise de la schizophrénie est encore inconnue. Cependant, une base biologique a été établie, comme décrit ci-dessous.

- Des altérations des structures cérébrales (tels que l'hypertrophie des ventricules cérébraux, hypotrophie du cortex, diminution de la taille de la partie antérieure de l'hippocampe et d'autres régions du cerveau) (9).
- Des anomalies neurochimiques, en particulier l'altération de l'activité des marqueurs de la transmission dopaminergique et glutamatergique (9)

- Des facteurs de risque génétiques récemment démontrés. En effet, le risque d'être atteint de schizophrénie est accru dans les familles dont un membre souffre de la maladie. C'est ce qu'on appelle la vulnérabilité génétique. De nombreux travaux de recherche ont tenté d'identifier les mutations génétiques en cause (plus de 100 gènes identifiés) et concluent à l'existence de deux profils (9) :
    - Dans un premier cas, la schizophrénie serait associée à des variations génétiques fréquentes mais dont l'effet serait mineur. L'exposition à des facteurs de risque environnementaux joue un rôle décisif dans le déclenchement de la maladie (9).
    - Dans un second cas, la susceptibilité à la schizophrénie serait liée à des mutations génétiques rares mais dont la contribution à la maladie est majeure (9).

La schizophrénie se manifesterait plus fréquemment chez les sujets qui présentent des vulnérabilités neurodéveloppementales et l'apparition, la rémission et la réapparition des symptômes résulteraient d'interactions entre ces vulnérabilités durables et des agents stressants environnementaux.

Vulnérabilité du développement neurologique

Bien que la schizophrénie se manifeste rarement au cours de la petite enfance, les facteurs présents dans l'enfance influencent l'apparition de la maladie à l'âge adulte. Ces facteurs comprennent (9):

- Une prédisposition génétique
- Des complications intra-utérines, à la naissance ou postnatales
- Infections virales du système nerveux central
- Des traumatismes et négligences pendant l'enfance

Bien que des patients schizophrènes n'aient pas d'antécédents familiaux, des facteurs génétiques sont fortement impliqués. Les sujets dont un parent du 1er degré est atteint de schizophrénie présentent un risque de 10-12% de manifester le trouble comparé à la prévalence de 1% au sein de la population générale. Les jumeaux monozygotes ont une concordance de près de 45% (9).

Des facteurs de stress environnemental peuvent déclencher l'apparition ou la récidive des symptômes psychotiques chez les patients vulnérables. Les agents stressants peuvent être principalement pharmacologiques (ex : toxicomanie, en particulier marijuana) ou sociaux (comme se retrouver au chômage ou appauvri, quitter le foyer familial pour l'université, mettre fin à une relation amoureuse). Il est de plus en plus évident que des événements environnementaux peuvent être à l'origine des changements épigénétiques pouvant influencer la transcription des gènes et favoriser ainsi l'apparition de la maladie (9).

2.2.4 Les modèles biologiques de la schizophrénie

Les mécanismes de la schizophrénie restent encore peu connus. L'hypothèse la mieux validée actuellement repose sur des perturbations de la dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur. Elle est classiquement associée à l'énergie, à la motivation, au plaisir (on la retrouve notamment dans le « circuit de la récompense » du cerveau).
On retrouve l'origine de ces neurones dans l'aire tegmentale ventrale. Ces neurones projettent des connexions dans le cortex préfrontal, responsable de nos prises de décision, de nos interactions sociales, de nos stratégies et de nombreuses autres fonctions complexes.

2.2.4.1 Hypothèse dopaminergique

2.2.4.1.1 Origine

L'hypothèse dopaminergique classique avancée par Carlsson et Lindqvist en 1963 était simple. Ils émettent l'hypothèse que la symptomatologie positive caractérisée par les délires et les hallucinations découlent d'une hyperactivité de la transmission dopaminergique.(10)
Il est montré par ailleurs que la dopamine est impliquée dans la survenue des symptômes extrapyramidaux observés dans la maladie de Parkinson et induits par les traitements neuroleptiques (11). Van ROSSUM formule en 1966 cette « hypothèse dopaminergique » et propose que les délires et hallucinations schizophréniques soient la traduction d'une hyperfonction du système dopaminergique (12). Dans les années 1970, cette hypothèse vient trouver une validation supplémentaire après les travaux de Philip SEEMAN qui confirment que

les récepteurs cérébraux de la dopamine sont bien la cible des neuroleptiques (13), que l'effet clinique de ces derniers est proportionnel à leur fixation au niveau des récepteurs dopaminergiques(13), et par ailleurs que les anomalies dopaminergiques de la schizophrénie semblent se produire à un niveau présynaptique (13).
Le modèle le plus récent est celui d'une maladie neurodéveloppementale progressive impliquant plusieurs systèmes de neurotransmission.

2.2.4.1.2 Les neurones dopaminergiques

2.2.4.1.2.1 Synthèse de la dopamine

La dopamine est synthétisée dans un processus en deux étapes. La tyrosine est convertie en DOPA par une enzyme appelée tyrosine hydroxylase. Ensuite, la dopamine est synthétisée à partir de DOPA par une autre enzyme appelée DOPA décarboxylase. La dopamine est ensuite capturée dans des vésicules synaptiques par un transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2), où elle est stockée jusqu'à sa mobilisation pour la neurotransmission (4,5).
La dopamine, synthétisée à partir de la tyrosine, est stockée dans des vésicules puis libérée par le neurone au niveau de sa terminaison.(4)
Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont localisés dans le tronc cérébral, et en particulièrement dans la substance noire. Les neurones dopaminergiques se projettent dans le striatum, le système limbique et le cortex préfrontal.(4)
Ces neurones sont impliqués dans l'attention (cortex préfrontal), le plaisir, le comportement sexuel (système limbique) et la fonction motrice (striatum).(4)

Il existe quatre voies dopaminergiques :

- Voie mésolimbique
- Voie mésocorticale
- Voie nigrostriée
- Voie tubéro-infundibulaire

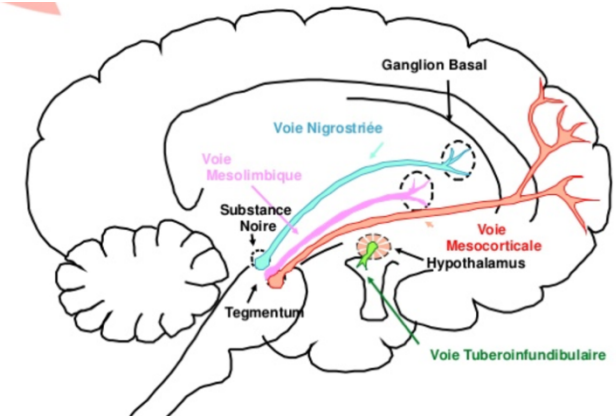


Figure 1: Les voies dopaminergiques cérébrales(14)

2.2.4.1.2.2 Recapture et/ou inactivation de la dopamine

La dopamine est soit recapturée par des autorécepteurs situés au niveau de la membrane présynaptique appelé DAT. La dopamine capturée pourra être de nouveau restockée dans des vésicules synaptiques pour être réutilisée ultérieurement pour la neurotransmission (4)

La dopamine en excès qui échappe au stockage dans des vésicules synaptiques peut être détruite à l'intérieur du neurone par les enzymes monoamine oxydase A ou B (MAO-A ; MAO-B), ou dégradée à l'extérieur du neurone par l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COMT). La dopamine qui diffuse à distance des synapses peut également être transportée par les transporteurs de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (NET) comme un « faux » substrat, ce qui met aussi fin à son action (4,5,15).

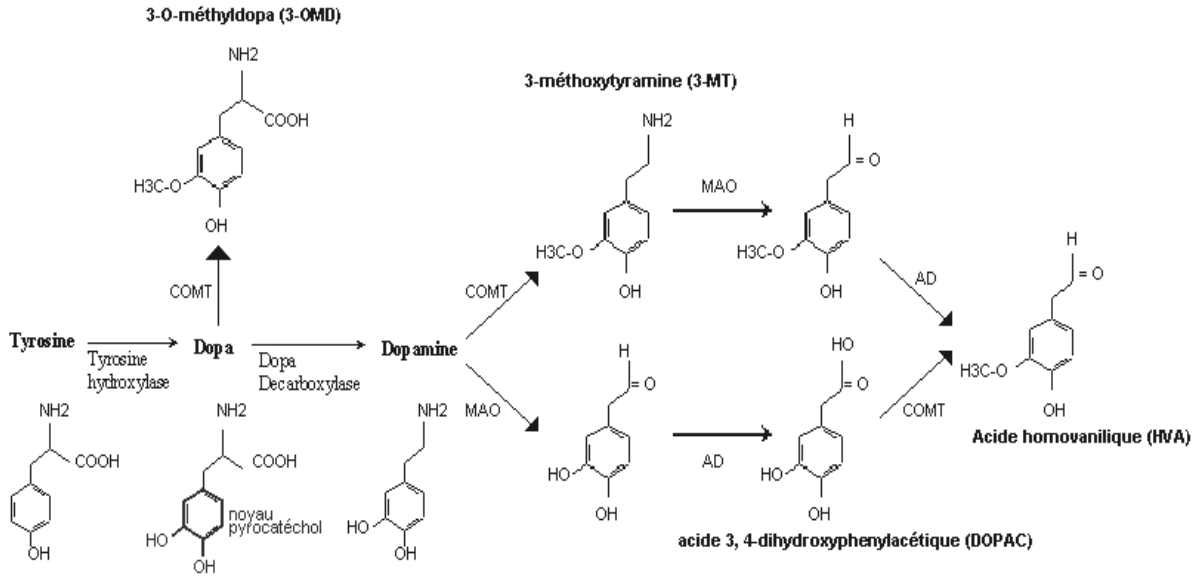


Figure 2: Synthèse et dégradation de la dopamine (16)

2.2.4.1.2.3 Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs dits métabotropiques couplés à une protéine G. Le neurotransmetteur dopamine est le ligand endogène primaire des récepteurs dopaminergiques (5)

Il existe huit récepteurs distincts, que l'on regroupe en deux familles détaillées ci-dessous :

- Famille D1 qui se compose des récepteurs D1A, D1B=D5, D1C, D1D
- Famille D2 composée de D2A, D2B, D3, D4

(5)

Les conséquences d'une liaison de la dopamine à l'un de ses récepteurs, seront différentes selon le type du récepteur.

Les récepteurs D1 sont relativement ubiquistes, sous-corticaux et corticaux ; ils sont très abondants dans le cortex préfrontal ; bien représentés dans le striatum et dans la substance noire ; mais beaucoup moins nombreux dans le système limbique(5).

Les récepteurs D2 sont essentiellement localisés dans le striatum, mais aussi dans la substance noire, l'hypothalamus et l'hypophyse (cellules à prolactine), et faiblement dans le cortex (5).
Les récepteurs D3 sont principalement limbiques (hippocampe, noyau accumbens, amygdale), les D4 sont essentiellement corticaux et amygdaliens (5).

Les fonctions des récepteurs dopaminergiques D2 sont les plus connues. En effet, ils sont impliqués dans une série de fonctions vitales allant du contrôle de la locomotion jusqu'à la régulation hormonale (17).
Ces récepteurs sont les sites primaires de liaison pour presque tous les agents antipsychotiques, ainsi que pour les agonistes dopaminergiques. Il existe également un autorécepteur D2 (présynaptique) qui régule la libération de dopamine. Ces récepteurs présynaptiques stimulent la libération de dopamine quand ils ne sont pas occupés par celle-ci ; ou inhibent sa libération quand elle s'accumule dans la synapse et stimule les autorécepteurs.
Ces autorécepteurs sont localisés soit sur les boutons synaptiques ou, à l'autre extrémité du neurone, dans l'aire somatodendritique (au niveau de son soma et de ses dendrites) (4).

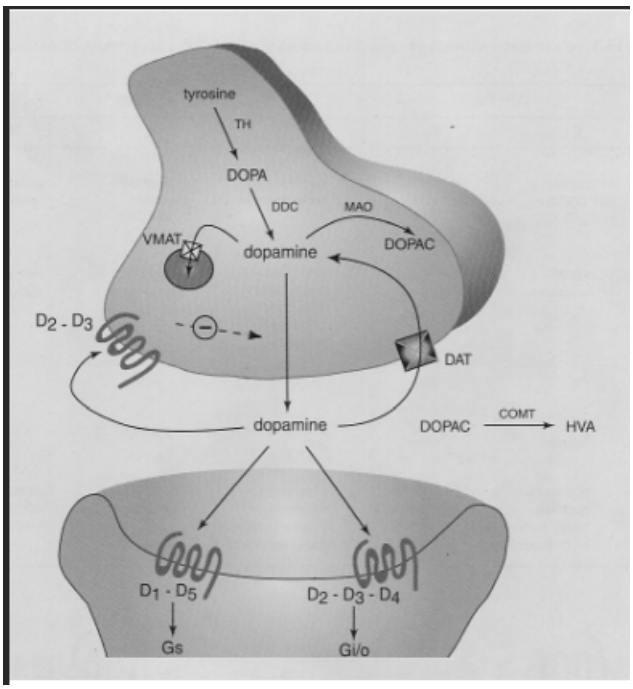


Figure 3: Synapse dopaminergique (18)

2.2.4.1.3 Les circuits dopaminergique et rôle dans la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique revue par Weinberger associe (19):

- L'hyperactivité dopaminergique sous corticale à la symptomatologie positive
- L'hypoactivité dopaminergique préfrontale à la fois à la symptomatologie négative et aux troubles cognitifs.

2.2.4.1.3.1 Voie mésolimbique

La voie mésolimbique prend naissance dans le tronc cérébral au niveau du tegmentum ventral pour se projeter vers les terminaisons des aires limbiques. Son rôle a été établi dans les symptômes productifs de la schizophrénie. Les situations ou les substances qui augmentent la transmission dopaminergique aggravent le délire et les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent ces symptômes chez les sujets sains. À l'inverse, celles qui diminuent les taux de dopamine réduisent ou suppriment ces symptômes. C'est d'ailleurs sur cette voie qu'agissent certains psychostimulant comme les amphétamines (4)

Ces observations ont conduit à l'hypothèse dopaminergique mésolimbique des symptômes psychotiques positifs mettant en exergue une hyperactivité spécifique de cette voie (4).

D'autres neurones seraient hypoactifs, entrainant des symptômes négatifs et un dysfonctionnement des mécanismes de récompense(4).
Les symptômes d'un patient schizophrène qui n'a plus de motivation ni d'intérêts, qui présente une anhédonie (une absence de plaisir), pourraient être en rapport avec un déficit fonctionnel des voies dopaminergiques mésolimbiques, et pas seulement des voies dopaminergiques mésocorticales (4).

2.2.4.1.3.2 Voie mésocorticale

La voie mésocorticale est en relation étroite avec la voie mésolimbique. Cette voie relie le tegmentum ventral au cortex préfrontal (4,15)
Cette voie semble impliquée dans les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie liés à un déficit dopaminergique, en particulier au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Cette hypodopaminergie pourrait être primaire ou secondaire à l'inhibition due à un excès de sérotonine au niveau de cette voie (4)

2.2.4.1.3.3 Voie nigrostriée

La voie nigrostriée s'étend de la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de la base et le striatum. Cette voie fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité (4)

Un déficit dopaminergique est à l'origine de troubles moteurs, troubles rencontrés dans la maladie de Parkinson. Parmi ces troubles moteurs, on retrouve une rigidité, une akinésie[1] ou une bradykinésie[2] et des trémulations[3]. Un déficit en dopamine au niveau des ganglions de la

[1] Absence de mouvement
[2] Ralentissement moteur
[3]Tremblements particuliers

base se traduit symptomatologiquement par une akathisie[4] et une dystonie[5]. Ces troubles moteurs peuvent être reproduits avec des substances qui bloquent les récepteurs dopaminergques D2 (4).

À l'inverse, une hyperactivité dopaminergique provoquerait des mouvements hyperkinétiques, comme la chorée[6], les dyskinésies[7] et les tics (4).

2.2.4.1.3.4 Voie tubéro-infundibulaire

La voie tubéro-infundibulaire s'étend de l'hypothalamus vers l'hypophyse. À l'état normal, ces neurones dopaminergiques inhibent la libération de prolactine. Le blocage du fonctionnement des neurones tubéro-infundibulaire engendre une hyperprolactinémie responsable d'une gynécomastie[8], une galactorrhée[9], une aménorrhée[10] et des troubles sexuels (4).

L'hypothèse neurobiologique de la schizophrénie s'est essentiellement focalisée sur un dysfonctionnement dopaminergique. Reposant sur une hyperactivité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (associée aux symptômes positifs) et une hypoactivité des neurones dopaminergiques méso corticaux (associée aux symptômes négatifs, affectifs et cognitifs), elle n'apporte cependant qu'une explication partielle de l'étiopathogénie de la schizophrénie (4).
La schizophrénie n'est pas exclusivement due à un dysfonctionnement primaire du système dopaminergique. Diverses substances pharmacologiques modulatrices d'autres récepteurs que les récepteurs dopaminergiques peuvent entraîner des symptômes schizophréniformes à la fois chez l'humain et chez l'animal. Ces découvertes ont permis l'éclosion de nouvelles hypothèses physiopathologiques : l'implication du glutamate et de la sérotonine.

[4] Impossibilité de rester immobile
[5] Mouvement de torsion (face et cou essentiellement)
[6] Mouvement involontaire arythmique, saccadé, rapide non suppressible involontaire, qui implique principalement les muscles distaux et le visage
[7] Mouvements anormaux involontaires
[8] Développement excessif des glandes mammaires. Chez l'homme
[9] Sécrétion de lait
[10] Arrêt de l'ovulation et des cycles menstruels

Les hypothèses glutamatergique et sérotoninergique sont envisagées et seront évoquées de manière succincte dans cette thèse (4,20).

2.2.4.2 Hypothèse glutamatergique

Un hypofonctionnement du système glutamatergique a été suggéré dans la schizophrénie. De nombreuses observations cliniques montrant l'apparition d'un syndrome schizophrenia like suite à l'usage de la phencyclidine (aussi connue sous le nom de angel dust) ou de la ketamine, antagonistes des récepteurs au glutamate de type acide N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ont permis de mettre en évidence le rôle majeur d'un dysfonctionnement du système glutamatergique dans la schizophrénie (21).

Contrairement à d'autres substances comme les amphétamines (les amphétamines peuvent diminuer les symptômes négatifs de la schizophrénie), la kétamine, synthétisée pour la première fois en 1962 est capable d'induire des symptômes positifs (délires et hallucinations) et négatifs (retrait social). Par ailleurs, la kétamine peut également entraîner des altérations cognitives telles que des troubles de l'attention, ainsi que des perturbations de la mémoire.

Cinq voies glutamatergiques seraient impliquées dans la schizophrénie: (1) la voie cortex préfrontal-tronc cérébral, (2) la voie cortex préfrontal-striatum, (3) la voie cortex préfrontal-thalamus, (4) la voie thalamus-cortex et (5) la voie cortex préfrontal-cortex préfrontal (cf. figure 4) (21).

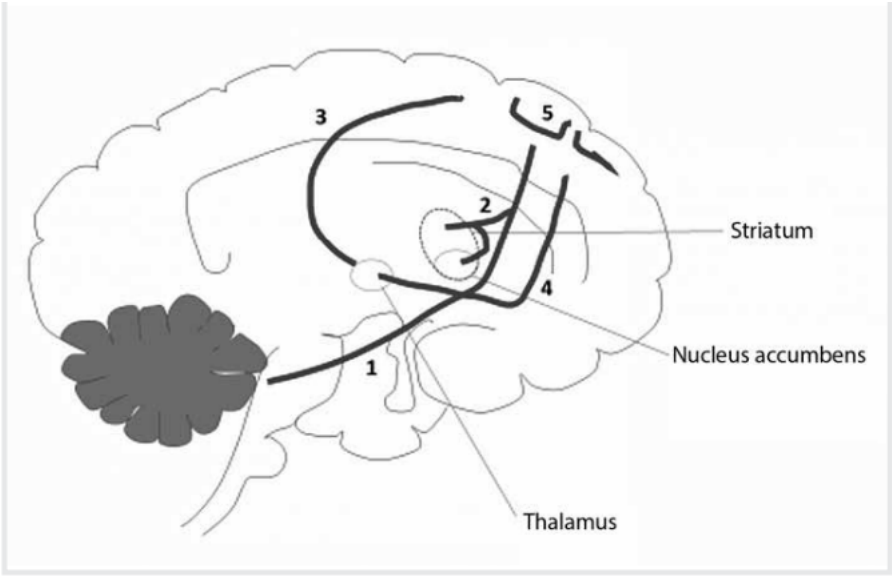


Figure 4: voies glutamatergiques impliquées dans la schizophrénie (22)

La première voie inhibe la voie dopaminergique mésolimbique en activant les interneurones GABAergiques. En cas d'une hypofonction des récepteurs NMDA, les interneurones GABAergiques dans la voie cortex préfrontal-tronc cérébral n'inhibent plus de façon tonique la voie dopaminergique mésolimbique, s'en suit une hyperactivité, entraînant les symptômes positifs (figures 5 et 6) (21)

De même, l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA ne permet plus l'excitation de type tonique sur les neurones dopaminergiques mésocorticaux. Ce mécanisme permet d'expliquer l'hypothèse d'hypoactivité dopaminergique mésocorticale, ainsi que les symptômes négatifs et cognitifs (figures 5 et 6) (21).

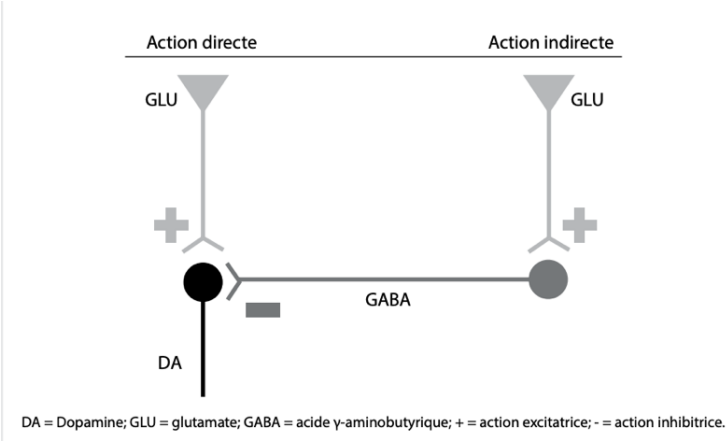


Figure 5: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation normale) (21).

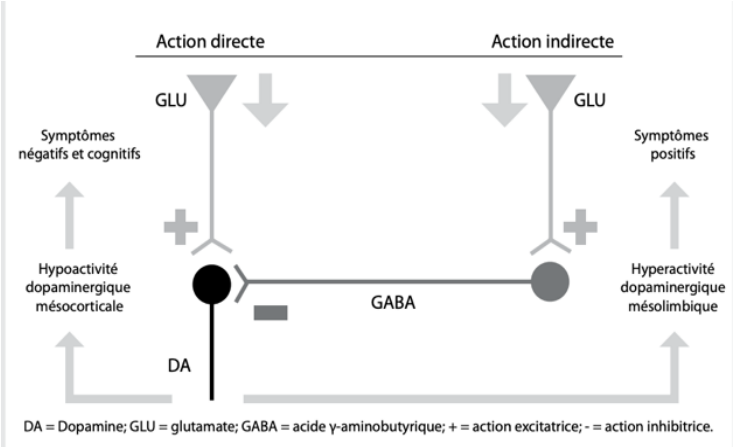


Figure 6: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation anormale) (21).

2.2.4.3 Hypothèse sérotoninergique

L'identification de la sérotonine en tant que neurotransmetteur en 1948 a été suivie rapidement par l'hypothèse selon laquelle la sérotonine serait impliquée dans la genèse de la schizophrénie du fait que les hallucinogènes, comme le lysergic acid diéthylamide (LSD) et la psilocybine, sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques, en particulier des récepteurs de type 5-HT2A(21).

Cependant, la sérotonine agit principalement sur l'expression des symptômes négatifs et cognitifs, donc finalement assez peu sur les symptômes positifs. De plus, tandis que dans la schizophrénie les hallucinations sont beaucoup plus souvent acoustico-verbales, les drogues hallucinogènes, au contraire, entraînent des hallucinations de nature principalement visuelle. Dans la mesure où les hallucinogènes semblent entraîner des hallucinations de nature principalement visuelle, il a été avancé que les hallucinations visuelles puissent être davantage liées à des mécanismes sérotoninergiques, tandis que les hallucinations acoustico-verbales seraient de nature dopaminergique. De plus, il existe aussi des hallucinations visuelles, surtout observées dans les formes débutantes de schizophrénie, ce qui pourrait laisser suggérer des anomalies sérotoninergiques plus importantes au cours de ces phases (21).

La sérotonine présente une très grande variété de récepteurs, situés aux niveaux pré et postsynaptique. Leurs interactions nombreuses avec les structures dopaminergiques leur donnent un rôle important dans les psychoses et leurs traitements. Les récepteurs 5-HT1A se situent au niveau dendritique sur les neurones sérotoninergiques qui peuvent eux-mêmes innerver des neurones dopaminergiques. Ce sont donc des autorécepteurs, c'est-à-dire qu'ils captent le neurotransmetteur émis par leur propre neurone. Leur activation entraîne l'inhibition du tonus sérotoninergique et conséquemment la désinhibition du neurone dopaminergique efférent. Les récepteurs 5-HT2A sont présents sur les neurones dopaminergiques présentant une afférence sérotoninergique. La fixation de la sérotonine sur ces récepteurs provoque l'inhibition de la libération de dopamine par le neurone (4).

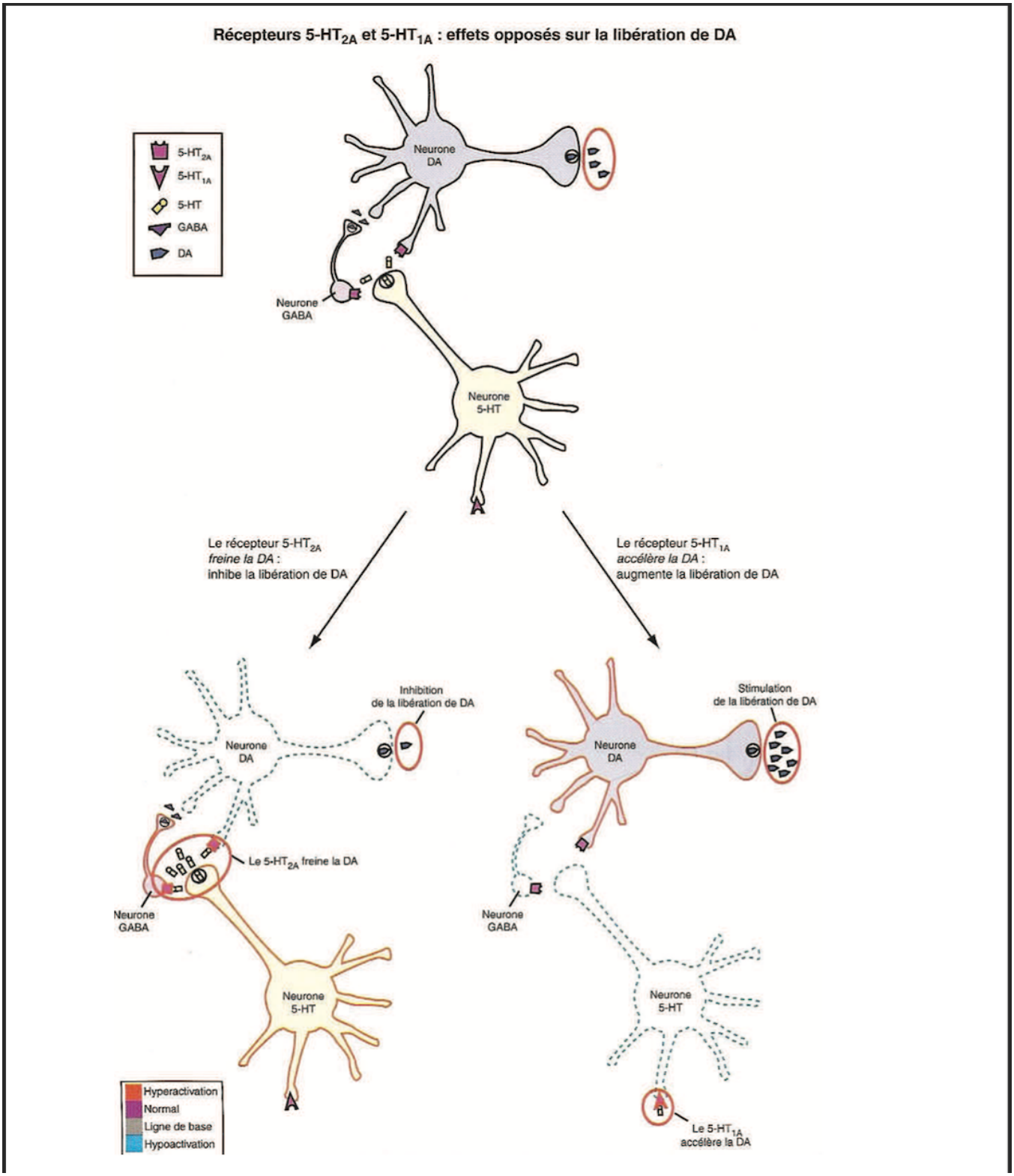


Figure 7: Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine (4)

2.2.5 Signes cliniques

Presque 20 ans après celle du DSM-IV, la publication du DSM-V est un évènement majeur dans le champ de la psychiatrie. Chaque révision du texte du DSM vise à améliorer la fidélité et la validité des diagnostics psychiatriques et améliorer ainsi son utilité clinique.

Dans le DSM-V, le chapitre concernant la schizophrénie s'intitule "Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques", et il inclut successivement la schizotypie, le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, la schizophrénie, le trouble schizoaffectif, les troubles psychotiques liés à un abus de substances, les troubles psychotiques liés à une maladie autre, la catatonie (qui prend un statut indépendant), un ensemble incluant la schizophrénie non spécifiée et les autres troubles psychotiques.

Critères diagnostiques de la schizophrénie (DSM-V)

Selon le DSM-V le diagnostic est établi sur des signes clinique dits « caractéristiques » (critères A) et dont la présence est nécessaire pendant au moins un mois (ou moins si le patient est sous traitement), d'autres doivent persister au moins 6 mois (critères C). Ces symptômes doivent être accompagnés de perturbations fonctionnelles sociales ou occupationnelles marquées (critères B). Il faut par ailleurs s'assurer que ces perturbations ne soient pas liées à un état dépressif acquis suite à un traitement médicamenteux (critères D et E).

Chez les patients ayant présenté au cours de leur vie un trouble autistique ou tout autres troubles envahissant du développement, le diagnostic de schizophrénie ne sera posé qu'en présence de délires ou d'hallucinations pendant plus d'un mois (critère F).
(4,5)(23)

Critères diagnostics :
A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes ;

2. Hallucinations ;
3. Discours désorganisé ;
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
5. Symptômes négatifs (ex. aboulie, diminution de l'expression émotionnelle).

(4,5,23)

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passée d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).
(4,5,23)

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).
(4,5,23)

D. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que :
1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes,
2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.
(4,5,23)

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. exemple une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.
(4,5,23)

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé

seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).
(4,5,23)

2.2.5.1 Symptômes productifs (ou positifs)

Les symptômes positifs apparaissent chez le patient et ceux-ci comprennent (4,5,23) :

- A1 : les idées délirantes : Ce sont « des croyances figées qui ne changent pas face à des évidences qui les contredisent », on y retrouve par exemple la persécution, la mégalomanie, le vol de la pensée, des idées délirantes invraisemblables et excentriques.
- A2 : les hallucinations : Ce sont « des expériences de type perceptif qui surviennent sans stimuli externe ». Elles peuvent toucher toutes les modalités sensorielles (visuelles, olfactives, tactiles, gustatives ou auditives), cependant la modalité auditive est la plus courante (le patient entend des voix).

Les symptômes dits « positifs » de schizophrénie font référence aux délires et aux hallucinations, symptômes qui surviennent souvent associés dans la schizophrénie (24). Toutefois, l'état associant hallucinations et délires, souvent appelé « état psychotique » (25), n'est pas pathognomonique de la schizophrénie et peut se rencontrer dans d'autres pathologies psychiatriques, comme les troubles bipolaires ou certaines dépressions mélancoliques.(20)
On trouve également des états psychotiques dans de nombreuses pathologies neurologiques, le plus souvent neurodégénératives (26), ou bien après l'intoxication avec des drogues dites hallucinogènes ou psychotomimétiques (27).

2.2.5.2 Les symptômes dissociatifs (ou désorganisés)

La désorganisation comprend la désorganisation de la pensée et la désorganisation du comportement (4,5,23).

- A3 : le discours désorganisé correspond à une distorsion du langage et de la communication recouvrant les concepts de pensée désorganisée, troubles de la

pensée formelle[11] et de perte des associations. Il existe plusieurs types de désorganisation du discours comme le déraillement ou perte des associations, le coq-à-l'âne, l'incohérence de la salade de mots[12]. Dans la mesure où des désorganisations modérées du discours sont fréquentes, le symptôme n'est retenu que lorsqu'il est sévère et retentit manifestement sur la communication.

- A4 : comportement grossièrement désorganisé et troubles moteurs de type catatonique. La désorganisation grossière du comportement peut prendre des allures variables depuis des comportements de type infantile jusqu'à l'agitation imprévisible.

2.2.5.3 Les symptômes négatifs (ou déficitaires)

Les symptômes négatifs sont regroupés sous le critère A5. Ils désignent une « perte » de certains comportements chez le patient. On y retrouve (4,5,23) :

- L'émoussement affectif : correspond à la diminution de l'expression émotionnelle (au niveau du visage, de l'intonation, des mouvements, du contact oculaire…)
- L'alogie : correspond à un dysfonctionnement de la communication, restriction de la fluidité, de la richesse de la pensée et du discours. Les réponses sont brèves et vides et la fluence verbale[13] est diminuée.
- L'avolition : symptôme empêchant le patient de terminer plusieurs différents types d'activités (par exemple le travail, les soins personnels, les activités intellectuelles).

Les symptômes dits « négatifs » de schizophrénie font référence aux dimensions de repli social, d'isolement et de froideur affective qui peuvent être présentes au cours de la maladie (24). Bien

[11] La pensée formelle se caractérise d'abord, généralement, par une sorte de mise entre parenthèses, ou d'abstraction, de la réalité sensible ou imaginée qui intervient forcément dans toute pensée.
[12] Juxtaposition de phonèmes, de mots quelconques et de néologismes sans rapport ni signification apparents pour l'interlocuteur, sans lien logique ni grammatical.
[13] La fluence verbale est le nombre de mots émis par minute chez un patient parlant spontanément ou décrivant une scène. Imagée. Ce nombre est d'environ 90 pour un individu normal.

que non systématiques, les symptômes négatifs sont très fréquents dans la schizophrénie puisqu'ils surviendraient dans 50 à 90% des premiers épisodes, et resteraient présents au long cours chez 20 à 40% des patients. La persistance de symptômes négatifs est associée à un pronostic plus péjoratif en termes d'autonomie personnelle et de qualité de vie (28).

2.2.5.4 Troubles et caractéristiques associés

Les troubles et caractéristiques associés regroupent entre autres l'anhédonie, l'aboulie (c'est-à-dire la diminution du désir, de la motivation pour des activités professionnelles, sociales, en résumé une réduction de la mise en œuvre d'actes dirigés vers un but).
Par ailleurs le patient se met en retrait et s'isole progressivement de son cercle familial, amical et social. C'est ce que l'on appelle l'asocialité caractérisée par une diminution des interactions et des initiatives sociales.
(4,5,23)

2.2.6 Traitement

La prise en charge d'un premier épisode psychotique est globale, multidisciplinaire, articulée autour des volets médicaux, sociaux, psychologiques.
Cette prise en charge s'articule en réponse à la multiplicité et à la diversité des symptômes, au profil de chaque patient, aux besoins d'accompagnement spécifiques à cette phase de la maladie, à la tranche d'âge, au terrain cognitif, médical et développemental, à la présence d'un abus de substance et à l'environnement. (1)

Le traitement médicamenteux de la schizophrénie a connu une révolution dans les années 50 avec la découverte des médicaments antipsychotiques dits typiques ou de première génération et ayant permis une amélioration des symptômes chez les patients réduisant ainsi le taux de rechute.
Depuis plus de 20 ans, une nouvelle génération d'antipsychotiques est apparue, les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, occasionnant moins d'effets secondaires (8).

3 Les antipsychotiques

3.1 Principe général

3.1.1 Historique

Jusqu'au milieu du vingtième siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par des traitements pouvant nous sembler « indigne » d'une pratique qualifiée de « médicale ». Rares fois sont mentionnées les techniques utilisées telles que la contention physique, les électrochocs de Cerletti, les lobotomies frontales d'Antonio Egas Moniz ou encore les comas insuliniques de Sakel. Des hypnotiques tels que le bromure, chloral ou encore barbituriques étaient également utilisés mais leurs effets thérapeutiques sont non spécifiques (5).

À la fin des années 1940, Bernard Halpern (Laboratoires Rhône-Poullenc) découvre un nouvel antihistaminique, la prométhazine (futur Phénergan®) et met en évidence ses effets sédatifs en injection intracérébrale chez l'animal (29).

En 1950, le chimiste Paul Charpentier synthétise la chlorpromazine, un nouvel antihistaminique phénothiazinique, proche de la prométhazine et de la dibenzothiazine, mais avec un atome de chlore supplémentaire, d'où son nom de chlorpromazine, et dont les effets centraux sont plus marqués que les précédents dérivés (30)

En outre, dans la même année, l'action centrale de l'association Phénergan® (prométhazine) et Diparcol® (Diéthazine) est décrite dans un article d'Henri Laborit publié dans La Presse Médicale (31).
Avec Huguenard, Laborit poursuit ses études sur l'utilisation en anesthésie des nouvelles phénothiazines, qui, outre leur effet antihistaminique, diminuent la vigilance et potentialisent les barbituriques. Il présente devant la Société d'anesthésie les résultats de l'essai du « Dip-Dol », premier "cocktail lytique" : l'association Diparcol® (diéthazine) et Dolosal®(péthidine) procure un état de sérénité et d'indifférence qui facilite l'intervention chirurgicale sous anesthésie locale(31).

De même, l'association Largactil® (chlorpromazine), Phénergan® (prométhazine) et Diparcol® (péthidine) diminue les effets neurovégétatifs du choc anesthésique et facilite l'hibernation artificielle en "bloquant" le système nerveux végétatif (32).

En 1952, Jean Delay et Pierre Deniker ont posé les principes de la cure neuroleptique. De nombreux travaux ont été menés par ces auteurs pour prouver l'efficacité de la chlorpromazine utilisée seule dans le traitement des patients psychotiques. L'efficacité de ces traitements a été confirmée dès 1954 et leurs effets secondaires ont été décrits(33).

En 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker ont été décrits (33):

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs
- Effets sous corticaux prédominants

En 1963, Carlsson et Lindqvist décrivent les propriétés anti-dopaminergiques et ont pu ainsi définir les antipsychotiques en fonction de leur mode d'action. S'instaure un débat sur les effets secondaires neurologiques inévitables, débat qui se poursuit jusqu'à la découverte des antipsychotiques dits atypiques (sulpiride puis clozapine, dont les mécanismes d'action diffèrent des antipsychotiques classiques)(10).

La prescription de la clozapine disponible dès les années 1960 a rapidement été suspendue à la suite des nombreux accidents hématologiques à type d'agranulocytose. Malgré tout certains praticiens, dans des formes réfractaires de schizophrénies aux autres traitements, ont continué de l'utiliser. J. Kane démontre dans les années 80 l'intérêt de la clozapine dans des formes résistantes de schizophrénie.(34)

La découverte des antipsychotiques a permis d'une part une meilleure prise en charge des patients, d'autre part d'améliorer les relations soignants – patients. Ces traitements ont permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques des patients psychotiques et de les réinsérer dans la

société. Le pronostic évolutif de la schizophrénie a ainsi été véritablement amélioré par l'introduction des antipsychotiques(31).

Toutefois, il a été observé qu'environ ¼ des patients psychotiques ne répondaient pas aux traitements antipsychotiques de première génération et qu'ils conservaient des symptômes résiduels de schizophrénie.

Au cours des années 1990, de nouvelles molécules ont été mises au point : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine. Ce sont les antipsychotiques / neuroleptiques de deuxième génération encore appelés antipsychotiques / neuroleptiques atypiques. Ces nouveaux traitements utilisés aux doses usuelles allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance neurologique (5,31).

3.1.2 Classification générale selon l'effet clinique

Il existe plusieurs classifications permettant de classer les antipsychotiques selon leurs effets cliniques.

Classification de Lambert et Revol

Dès 1960, Lambert et Revol classifient les antipsychotiques de 1ère génération en fonction du profil thérapeutique de la molécule(35).

Sur un axe allant de gauche à droite les antipsychotiques sont classés du plus sédatif (extrémité gauche) au plus incisif ou anti déficitaire (extrémité droite). Ces deux psychiatres français proposent des doses optimales de neuroleptiques et incitent à combiner les traitements sédatifs (à gauche) à ceux dits incisifs (à droite) pour traiter la psychose. Les médicaments les plus sédatifs ont le plus d'effet sur l'agitation et l'angoisse avec une corollaire inévitable, les effets indésirables végétatifs. À l'inverse les médicaments les plus incisifs agissent, selon Lambert, sur les éléments productifs à savoir les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire, et ce au prix d'effets secondaire extrapyramidaux. Entre ces deux extrémités, un axe horizontal sur lequel sont répartis les autres antipsychotiques en fonction de la prévalence de l'une ou de l'autre de ces caractéristiques (15,35,36).

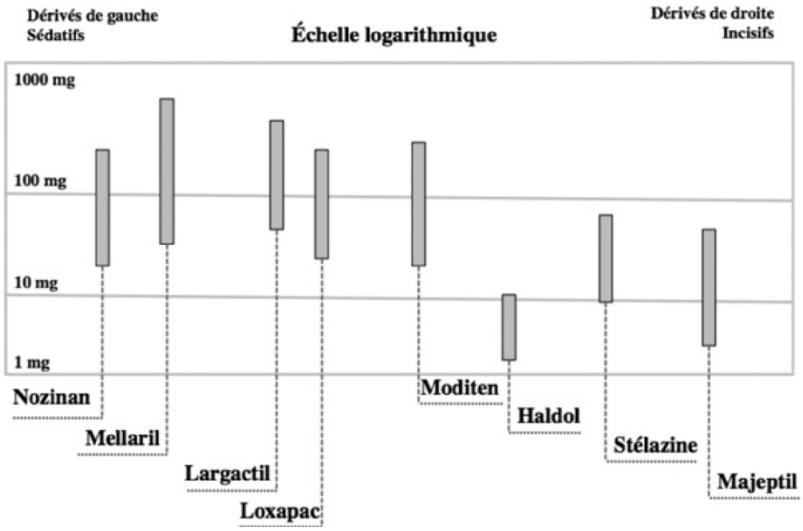


Figure 8: Classification de Lambert et Revol (35)

Classification de Deniker et Ginestet

La classification de de Deniker et Ginestet a été établie en 1975. Elle conserve le principe d'une classification biaxiale en opposant les pôles sédatifs et désinhibiteurs déjà présents dans la classification de Lambert et Revol. S'y ajoutent les effets végétatifs et extrapyramidaux.

Cette classification distingue quatre catégories qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur (15,36–38) :

- Les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- Les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ; ils sont essentiellement anxiolytiques et peu antipsychotiques ;
- Les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédative, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
- Les désinhibiteurs (type sulpiride ou encore prochlorpérazine) qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques

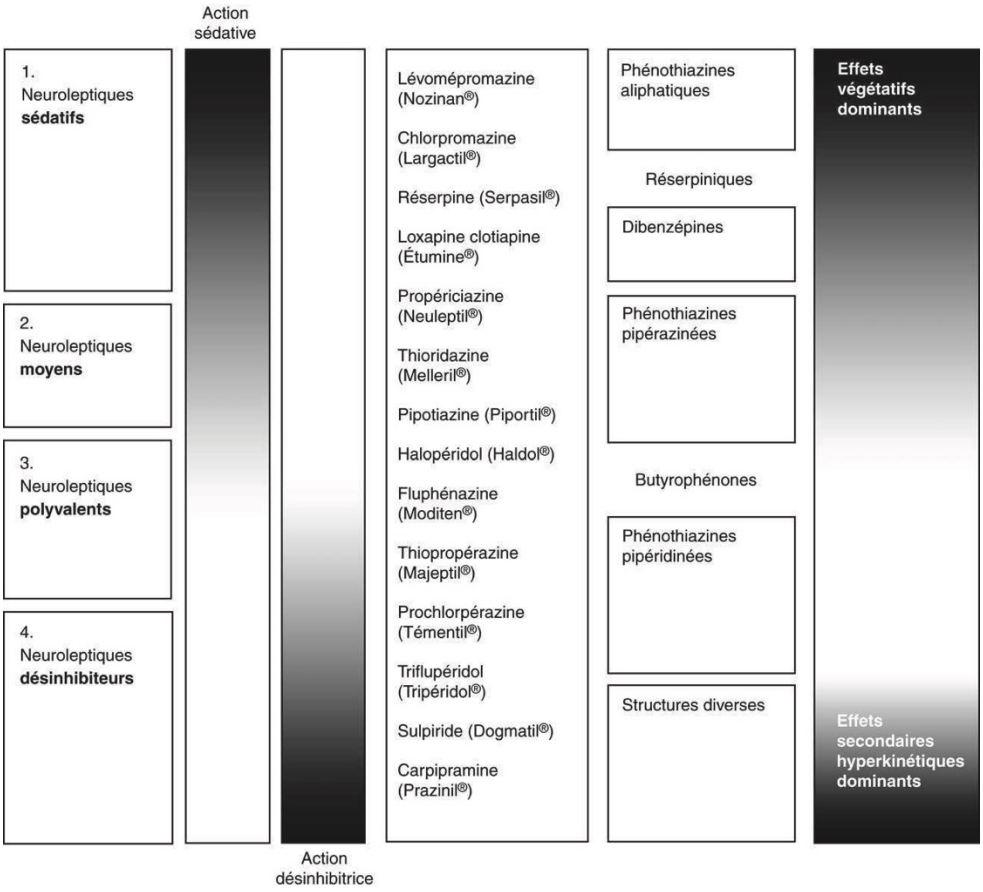


Figure 9: Classification clinique des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet(39)

Classification de Delay et Deniker

Delay et Deniker propose une classification en 1961 suggérant d'opposer quantitativement sous forme d'histogramme les effets thérapeutiques et les effets secondaires correspondants (15,33):

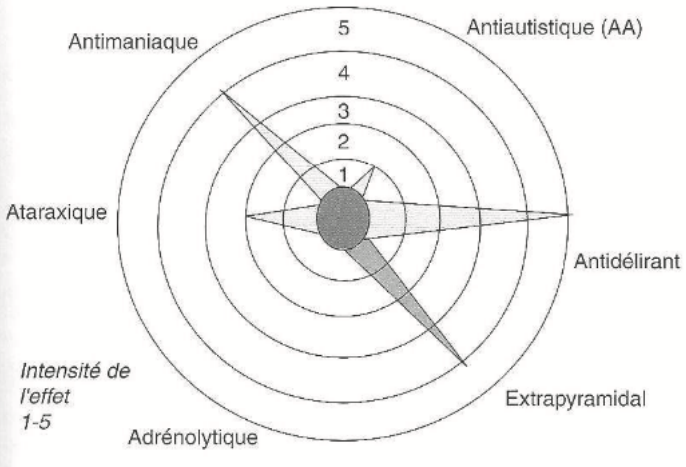
- Effet sur l'excitation par une action sédative à laquelle s'opposent des effets secondaires végétatifs et somnolence (15,33).
- Effet sur le délire et les hallucinations par une action antipsychotique à laquelle s'opposent des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie, asthénie (15,33).
- Effet sur l'inertie avec comme effet secondaire l'hyperkinésie (15,33).

Classification de Bobon

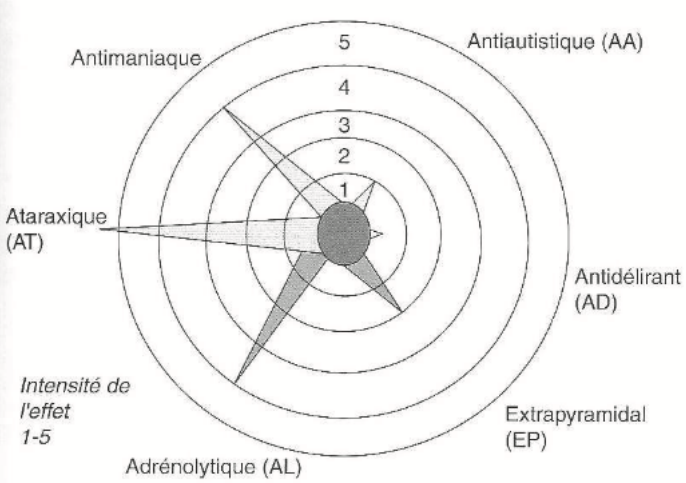
En 1972, Bobon propose un modèle à six branches correspondant aux propriétés thérapeutiques dont les longueurs sont proportionnelles à la puissance de l'effet observé.

L'action des différents antipsychotiques, à une posologie donnée, est présentée selon leurs effets sur quatre dimensions thérapeutiques : l'effet ataraxique (ou sédatif), l'effet anti

maniaque, l'effet anti autistique ou anti déficitaire et l'effet anti-délirant ; et sur deux dimensions à type d'effets indésirables: les effets adrénolytiques et les effets extrapyramidaux.



Etoile de Liège du Halopéridol



Etoile de Liège de la cyamémazine

Figure 10: Étoiles de Liège selon Bobon(40)

Ci-dessus, nous pouvons constater que l'halopéridol a une forte action anti-délirante et anti-maniaque et en puissance moindre des propriété anti-autistique et ataraxique (15,31,38,40).
À l'inverse la cyamémazine présente de forte propriétés anti-maniaque et ataraxique et avec une puissance moindre des propriétés anti-autistiques et anti-délirantes (15,31,38,40).

Classification de Petit et Colonna

Dans cette classification, un paramètre supplémentaire est considéré comme pouvant modifier l'activité thérapeutique : la dose administrée (15,41).

E 1978, Petit et Colonna distinguent :

- Les neuroleptiques dits monopolaires, toujours sédatifs (la sédation est proportionnelle à la dose administrée) avec des effets secondaires neurovégétatifs prédominants ; les chefs de file sont Lévomépromazine (Nozinan®), Chlorpromazine (Largactil®), Cyamémazine (Tercian®) (15,41).
- Les neuroleptiques dits bipolaires possédant un effet stimulant puis déshinibiteur à faible dose, un effet sédatif et un effet réducteur des symptômes positifs à plus forte dose. Les chefs de file sont les benzamides (l'amisulpride), les phénothiazines (la fluphénazine et la pipotiazine), les diphénylbutylpipéridines (le pimozide et le penfluridol) (15,41).

Classification en fonction de la puissance

Cette façon d'appréhender les antipsychotiques est vivement contestée. Elle propose de déterminer la dose nécessaire pour chaque antipsychotique afin de réaliser le même effet que 100 mg de chlorpromazine (15,37,42). Elle met de côté les notions de bipolarité pour ne retenir qu'un hypothétique pouvoir antipsychotique comparable entre toutes les molécules (15,37,42).

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

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

(15,37,42)

Les limites

Ces méthodes de classifications concernent les antipsychotiques de première génération. Concernant les antipsychotiques de seconde génération, l'atypicité se traduit par des propriétés propres à chaque sous classe de molécule voire à chaque composé particulier.

La définition des antipsychotiques de première et deuxième génération est apportée ci-après dans cette thèse.

3.1.3 Pharmacocinétique

3.1.3.1 Absorption

Les neuroleptiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale (exclusivement en IM en psychiatrie, la voie intraveineuse étant réservée aux anesthésies)(43).

3.1.3.1.1 Voie intramusculaire

La voie intramusculaire est caractérisée par un pic plasmatique précoce et une absorption rapide. Les antipsychotiques d'action immédiate ont une biodisponibilité généralement supérieure à 90% avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 30 minutes (exception faite de la Loxapine pour laquelle le pic n'est atteint qu'après 2 heures).

(15,38,44)

3.1.3.1.2 Voie orale

L'absorption des antipsychotiques par voie orale dépend de la liposolubilité du produit. En effet l'importance de l'absorption intestinale dépend de la solubilité de la molécule dans la lumière intestinale et de la dégradation éventuelle au niveau de l'intestin grêle.
Par ailleurs le pic plasmatique est plus tardif et moins élevé que pour les formes injectables. Selon les classes d'antipsychotiques et le patient considéré, la biodisponibilité et le pic plasmatique sont différents. Les solutions sont souvent mieux absorbées que les comprimés.

(15,38)

⇒ Les phénothiazines :

Ces molécules présentent une forte liposolubilité, raison pour laquelle elles sont absorbées rapidement. Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 70%, mais variable d'un patient à l'autre en raison du premier passage hépatique. Les posologies administrées doivent être adaptées à chaque patient. À noter que certains aliments

sont à éviter car diminuent l'absorption de ces médicaments. Les jus de fruits, le lait, le thé et le café peuvent être à l'origine d'un précipité insoluble en milieu acide. Les produits laitiers diminuent, par le mécanisme d'alcalinisation, l'absorption des phénothiazines (15,38,43,44).

⇒ Les butyrophérones :

Ce sont des molécules lipophiles mais soumises à un effet de premier passage hépatique important. La biodisponibilité est supérieure à 50% avec un pic plasmatique atteint après quelquues heures. Prises en association avec des produits laitiers, les butyrophénones sont soumises à un effet alaclinisant (15,38,43,44).

⇒ Les thioxanthènes :

Ces molécules ont une biodisponibilité d'environ 50% en raison d'une faible absorption entérale (et non pas à cause d'un effet de premier passage hépatique qui est faible). Après quelques heures, le pic plasmatique est atteint (15,38,43,44).

⇒ Les benzamides :

La biodisponibilité est variable selon la molécule utilisée. Avec un pic plasmatique compris entre 1h et 4h. Les repas riches en sucre réduisent leur biodisponibilité (15,38,43,44).

⇒ Les dibenzodiazépines et dérivés :

La biodisponibilité de ces molécules est comprise entre 50% et 60%. L'effet de premier passage est important justifiant la forte variabilité inter patient existante. Le pic plasmatique est atteint après quelques heures (15,38,43,44).

Cas particulier de la quétiapine pour laquelle la prise est recommandée au moins 1 heure avant un repas. En effet suite à un repas riche en graisses la concentration maximale Cmax peut être augmentée (15,38,43,44).

⇒ Les benzisoxazoles :

Ces molécules sont caractérisées par une absorption rapide, en 1 à 2 heures. La biodisponibilité est variable, comprise entre 66 et 82%, due à un effet de premier passage hépatique important (15,38,43,44).

3.1.3.2 Distribution

3.1.3.2.1 Fixation aux protéines circulantes

Les molécules antipsychotiques se fixent essentiellement à l'albumine et en moindre proportion les lipoprotéines. Cette fixation aux protéines plasmatiques bien que variable d'une molécule à une autre, demeure élevée. Pour exemple, l'Halopéridol se fixe à 90% aux protéines plasmatiques, une fixation protéique à 90-99% est notable pour la Chlorpromazine (37,38,45).

La fixation aux protéines plasmatiques peut augmenter à la suite d'une augmentation des protéines plasmatiques circulantes dans certaines pathologies. La fraction libre de médicament devient basse ce qui peut engendrer une résistance au traitement (37,38,45).

3.1.3.2.2 Volume de distribution

Les antipsychotiques diffusent dans tous les tissus avec une affinité prépondérante pour les tissus très vascularisés tels que le cerveau, foie, reins, cœur et poumons.
L'affinité des antipsychotiques pour le tissu adipeux est importante ; ils y sont stockés notamment lors d'administration au long cours et relargués progressivement.
A noter que les antipsychotiques passent la barrière foeto-placentaire et se retrouvent dans le lait maternel à des concentrations supérieures à celles du plasma.

(37,38,45)

3.1.3.3 Métabolisme / Élimination

Le métabolisme des antipsychotiques varie quantitativement et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, comorbidité, mode de vie) (4).

La plupart des antipsychotiques subissent un métabolisme hépatique avec un effet de premier passage important notamment pour les molécules administrées per os. Ainsi, les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 du cytochrome P450 (CYP450) sont impliquées. Dans le métabolisme des antipsychotiques, il existe un polymorphisme génétique, notamment pour le CYP2D6. Il

présente plusieurs variants alléliques dont la fréquence varie selon l'origine ethnique des personnes. On compte environ 6% de métaboliseurs lents[14] dans la population caucasienne contre seulement 2% en Afrique et 1% en Asie (4,15,37,38,46).

Pour exemple l'impact du génotype du CYP2D6 a été établi sur la réponse à la Rispéridone et à l'Aripiprazole. Cette étude rétrospective réalisée sur une large cohorte de patients conclut que les métaboliseurs lents et intermédiaires s'exposent à des concentrations plasmatiques plus élevées que les métaboliseurs extensifs et ultra-rapides tant pour l'Aripiprazole que la Rispéridone. Cela expose les patients à un risque d'effets secondaires plus élevé puisqu'il est établi que les effets secondaires de ces antipsychotiques sont concentration-dépendants (47,48).

Le jus de pamplemousse a un effet inhibiteur sur le CYP450 1A2 et 3A4 entrainant une augmentation des taux d'antipsychotiques métabolisés par ces isoenzymes(4,15,37,38).

Le tabac induit l'activité du cytochrome CYP450 1A2 engendrant une dégradation importante de certains antipsychotiques dont l'olanzapine et la clozapine. Des doses plus importantes de ces molécules doivent être administrées aux patients fumeurs (4,15,37,38).

En outre, des traitements type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tels que la paroxétine ou la fluoxétine et certains antipsychotiques (levomépromazine, chlorpromazine et halopéridol) inhibent le cytochrome CYP450 2D6. La conséquence directe est une augmentation des taux sanguins de certains antipsychotiques s'ils leur sont associés (4,15,37,38).

Les antipsychotiques sont éliminés par voie rénale sous forme de métabolites hydrosolubles. La voie biliaire constitue une voie accessoire d'élimination des antipsychotiques qui sont retrouvés en faible quantité dans les fécès (4,15,37,38).

[14] Métaboliseur lent (PM) : activité enzymatique nulle ou quasi-nulle

3.2 Les antipsychotiques de première génération

3.2.1 Définition

Les antipsychotiques de première génération qualifiés de typiques ou conventionnels sont répartis en 4 catégories détaillées ci-dessous (31):

- Les phénothiazines dont le chef de file est la Chlorpromazine
- Les butyrophénones dont le chef de file est l'Halopéridol
- Les thioxanthènes dont le chef de file est le Flupentixol
- Les benzamides dont le chef de file est le Sulpiride

Les antipsychotiques ont en commun la propriété d'antagoniser de manière non sélective les récepteurs D2 postsynaptiques, ce qui justifie les effets végétatifs (31).

3.2.2 Molécules caractéristiques

3.2.2.1 Les phénothiazines

Dénominations communes	PRINCEPS
Phénothiazines	
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Lévomépromazine	NOZINAN®
Cyamémazine	TERCIAN®
Fluphénazine	MODITEN®, MODECATE®
Pipotiazine	PIPORTIL®
Périciazine	NEULEPTIL®

Tableau 1 : phénothiazines, DCI et princeps

(15,43,44)

3.2.2.2 Les butyrophénones

Dénominations communes	PRINCEPS

Butyrophénones	
Halopéridol	HALDOL®
Dropéridol	DROLEPTAN®
Pipampérone	DIPIPERON®
Pimozide	ORAP®
Penfluridol	SEMAP®

Tableau 2: Butyrophénones et dérivés, DCI et princeps

(15,37,43)

3.2.2.3 Les thioxanthènes et les dibenzoxazépines / dibenzoazépines

Dénominations communes	PRINCEPS
Thioxanthènes	
Flupenthixol	FLUENXOL®
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®
Dibenzoxazépines	
Loxapine	LOXAPAX®
Dibenzoazépine	
Carpipramine	PRAZINIL®

Tableau 3: DCI et princeps des Thioxanthènes et dibenzoxazépine / dibenzoazépine

(15,37,43)

3.2.2.4 Les benzamides substitués

Dénominations communes	PRINCEPS
Benzamides substitués	
Sulpiride	DOGMATIL®
Sultopride	BARNETIL®
Amisulpride	SOLIAN®
Tiapride	TIAPRIDAL®

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaine latérale.

(15,37,43)

3.2.3 Mécanisme d'action

Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les antipsychotiques mais chaque antipsychotique possède des propriétés spécifiques à certains récepteurs cérébraux.

3.2.3.1 Sur le système dopaminergique

Les antipsychotiques classiques ont une action antagoniste sur les récepteurs D2.
Comme décrit ci-dessus, 4 voies dopaminergiques ont été identifiées et c'est par ces voies que s'exerce l'action antagoniste des antipsychotiques.

- Voie mésolimbique
- Voie méso-corticale
- Voie nigro-striée
- Voie tubéro-infundibulaire

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont localisés dans le tronc cérébral, au niveau du mésencéphale et dans l'hypothalamus. Les récepteurs D2 sont présents au niveau des corps cellulaires dopaminergiques (autorécepteurs somatodendritiques), au niveau présynaptique (autorécepteurs présynaptiques), et au niveau post-synaptique (4,15,45).
L'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs D2 post-synaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique (13). L'antagonisme des récepteurs D2 post-synaptiques est également responsable des effets secondaires neurologiques détaillés par la suite (4,15,45).

3.2.3.2 Sur le système sérotoninergique

L'action antipsychotique sur le système sérotoninergique s'exerce par antagonisme des récepteurs 5-HT2 à la sérotonine. Les antipsychotiques de 1ère génération se lient faiblement

aux récepteurs 5-HT2. Le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 sur celui des récepteurs D2, selon Meltzer en 1989, est inférieur à 1 ce qui supporte l'hypothèse d'un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 et fort taux d'occupation des récepteurs D2.

(15,45,49)

3.2.3.3 Conclusion

Outre leur affinité aux récepteurs dopaminergiques D2, les antipsychotiques ont une affinité plus ou moins importante pour différents récepteurs notamment les récepteurs sérotoninergiques.
Toutefois ces antipsychotiques présentent également une affinité pour les récepteurs adrénergiques, histaminergiques et cholinergiques à l'origine d'effets indésirables.

3.2.4 Effets indésirables

3.2.4.1 Effets indésirables psychiques

- Sédation par blocage des récepteurs histaminergiques H1 et adrénergiques α1
- Syndrome d'indifférence psychomotrice
- Indifférence affective et état dépressif par blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique et mésocorticale ;
- Réactivation anxieuse
- Syndrome confusionnel (favorisé par les anticholinergiques)

(4,37,45,50)

3.2.4.2 Effets indésirables neurologiques

Les antipsychotiques de première génération, encore qualifiés de "typiques", sont caractérisés par la relation de proportionnalité entre leur efficacité thérapeutique et leur capacité à bloquer

le récepteur D2 au niveau de la voie nigrostriée, blocage également responsable des symptômes extrapyramidaux.

Effet extrapyramidaux précoces

On distingue :

- La dystonie aigüe dont les symptômes surviennent dans les 36 heures et qui se caractérise par des contractions musculaires engendrant des postures anormales(4,31,37,38,50–52).
- Le parkinsonisme ou syndrome parkinsonien ou encore syndrome akinéto-hypertonique se traduisant par des tremblements classiques au repos, de la rigidité, une lenteur des mouvements(4,31,37,38,50–52).

Ces deux effets indésirables s'expliquent par le blocage des récepteurs dopaminergique D2 par les antipsychotiques engendrant un arrêt de l'effet inhibiteur de l'activité cholinergique d'interneurones. Ce blocage est responsable d'une augmentation de l'activité de l'acétylcholine et donc des dysfonctionnements moteurs constatés. La prise en charge se fait par administration d'anticholinergiques (4,31,37,38,50–52).

- L'akathisie aiguë s'apparentant à un état d'agitation excessive associé à la nécessité de bouger, le mouvement soulageant les symptômes. La prise en charge se fait par administration d'un β bloquant non cardiosélectif tels que le propranolol (Avlocardyl®) ou encore métoprolol (Lopressor®, Seloken®) (31,37,38,43,52–54).

Effets extrapyramidaux tardifs

La dyskinésie tardive se manifeste par des mouvements répétitifs et anormaux de la bouche, des lèvres et de la langue (4,37,38).
Celles-ci peuvent être permanentes ou intermittentes, diminuent au repos et pendant le sommeil et lors de tout geste volontaire. La prise en charge consiste en première intention à l'arrêt précoce de l'antipsychotique de première génération ou remplacement par un antipsychotique de deuxième génération. La tétrabénazine (Xénazine® 25 mg) peut être envisagée dans le traitement des dyskinésies modérées à graves nuisant à la qualité de vie(4,37,38).

3.2.4.3 Effets indésirables neurovégétatifs

3.2.4.3.1 Effets antagonistes du système adrénergique

Les antipsychotiques bloquent les récepteurs α1 présents au niveau post-synaptiques.
En plus de l'effet adrénolytique, la somnolence est liée également au blocage des récepteurs histaminergiques H1. Les symptômes caractéristiques sont les suivants : hypotension orthostatique, rétention hydro-sodée, asthénie, somnolence, hypersialorrhée[15].
L'hypotension est le symptôme principalement pris en charge.

- Port de bas de contention
- En première intention, Midodrine (GUTRON®)
- En seconde intention, heptaminol (HEPTAMYL®). Ce médicament augmente la tension artérielle mais dans une moindre mesure les fluctuations orthostatiques

(4,31,37,43,52,55)

3.2.4.3.2 Effets anticholinergiques

Le neurone dopaminergique libère la dopamine qui inhibe l'activité cholinergique empêchant la sécrétion de l'acétylcholine. L'antipsychotique antagonise les récepteurs dopaminergiques et par conséquent l'activité cholinergique n'est plus inhibée et augmente.
La quantité d'acétylcholine s'élève, à l'origine des symptômes extrapyramidaux.

Tableau clinique (4,6,37,43,56):

- Sécheresse buccale par diminution des sécrétions salivaires entrainant troubles de la déglutition et infections du parodonte
- Constipation par diminution des sécrétions et du péristaltisme intestinal
- Reflux gastro-oesophagien, nausées par ralentissement de la vidange gastrique par blocage des cellules musculaires lisses
- Rétention aigue d'urine / dysurie sur terrain d'hypertrophie de la prostate par inhibition des cellules musculaires lisses au niveau du detrusor

[15] hypersalivation

- Trouble de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen (apparition de glaucome) par blocage du sphincter lisse
- Suppression du tonus cardio-modérateur parasympathique, ce qui engendre une libération du tonus cardio-accélérateur sympathique et donc une tachycardie

Prise en charge :

- Hyposialie corrigée par l'Anétholtrithione (SULFARLEM®). À ce traitement s'ajoute une éducation thérapeutique du patient : avoir une bonne hygiène bucco-dentaire ; arrêter le tabac, l'alcool et la caféine, les aliments épicés ; utiliser des sprays humectants. La mastication de chewing-gum est recommandée pour stimuler la sécrétion salivaire(4,6,37,43,56).
- Pour ce qui est de la constipation, l'instauration de règles hygiéno-diététiques sera nécessaire dans un premier temps : avoir une alimentation riche en fibres, bien s'hydrater en petite quantité tout au long de la journée. Des traitements médicamenteux sont disponibles, à privilégier en seconde intention : des laxatifs osmotiques ainsi que les mucilages sont prescrits (4,6,37,43,56).

3.2.4.4 Effets neuroendocriniens

L'hyperprolactinémie est un des effets neuroendocriniens secondaire à la prise d'antipsychotiques. La dopamine en se fixant sur les récepteurs D2 inhibe la libération de prolactine par l'hypophyse. La fixation des antipsychotiques sur les récepteurs D2 empêche la fixation de la dopamine qui ne peut plus inhiber les cellules galactophores de l'hypophyse. Le taux de prolactine s'élève, taux dépendant de la posologie, de la durée et du type d'antipsychotique utilisé (4,15,31,37,38,43,52,57).

L'augmentation de prolactine entraine :

- Des troubles menstruels empêchant la croissance folliculaire et à l'origine d'une anovulation(4,15,31,37,38,43,52,57).
- Une perturbation des taux de testostérone ayant pour conséquence des dysfonctionnements sexuels et des troubles de la spermatogenèse (4,15,31,37,38,43,52,57).
- Un syndrome d'aménorrhée / galactorrhée chez la femme et de gynécomastie chez l'homme, si ces effets surviennent durant le traitement par antipsychotique, une

diminution de posologie ou un changement de molécule est à envisager (4,15,31,37,38,43,52,57).

3.2.4.5 Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction de type idiosyncrasique[16]. Le mécanisme du SMN reste inconnu. Toutefois des hypothèses sont avancés :

- Un excès de blocage des récepteurs centraux à la dopamine D1/D2 paraît le plus probable (48,58).
- L'hypothèse d'une parenté avec l'hyperthermie maligne de l'anesthésie impliquant une anomalie des canaux calciques RYR1 des muscles striés squelettiques a été évoquée devant des similitudes sémiologiques (48,58).

Tableau clinique (31,37,38,45,50):

Les symptômes caractéristiques sont les suivants :

- Rigidité musculaire se traduisant par une élévation des créatines phosphokinases (CPK)
- Hyperthermie grave > 39 °C
- Troubles de la conscience
- Dysfonctionnement du système nerveux autonome : tachycardie, pression artérielle variable, tachypnée.

Prise en charge :

Ce syndrome est une urgence médicale car le pronostic vital est engagé : la mortalité est estimée à 10 %, la durée d'évolution est de 1 à 2 semaines (48,58).

Mesures symptomatiques (31,37,38,45,50) :

- Réfrigération immédiate externe
    - soit à l'aide de tunnels réfrigérants soit par immersion dans de l'eau froide (entre 10 et 15°C)

[16] Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance

- Les autres solutions : pulvérisation (brumisation) d'eau fraîche sur la peau ; placer le patient dans une pièce climatisée; perfusion par des solutés refroidis
- Réhydratation abondante
- Perfusion avec des solutions isotoniques jusqu'à normalisation pour traiter la rhabdomyolyse

Traitement spécifique (31,37,38,45,50) :

- La bromocriptine est recommandée par certains auteurs dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques. Sa présentation sous forme orale et la fréquence des nausées associées en limite l'application pratique.
- ATTENTION : Éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, particulièrement néphrotoxiques et la prescription de paracétamol en raison de son inefficacité et d'une possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente.

3.2.4.6 Effets cutanés et muqueux

Une photosensibilisation, des éruptions cutanées et une hyperpigmentation sont les effets les plus fréquemment observés (37,38,45,50,52).
De fortes doses de chlorpromazine (supérieures à 300mg/jour) peuvent entraîner des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes (37,38,45,50,52).
Une opacification du cristallin peut être favorisée par l'utilisation de phénothiazines et d'halopéridol à posologie élevée (37,38,45,50,52).

3.2.4.7 Effets cardiaques

En dehors des morts subites par fibrillation ventriculaire, des palpitations, une tachycardie, des syncopes ainsi que des modifications électrocardiographiques (ECG) ont été rapportées lors des traitements antipsychotiques (37,45).
Les antipsychotiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) (37,45).

3.2.4.8 Effets hématologiques

Les antipsychotiques, chez 0,4% des patients, peuvent induire une agranulocytose polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0.5 g/L.

(37,50,52)

3.2.5 Conclusion

Les antipsychotiques typiques ou de première génération ont été une réelle avancée dans le traitement de la schizophrénie. Cependant les effets indésirables générés ne sont pas négligeables et ont conduit à la mise sur le marché des antipsychotiques dits atypiques ou de deuxième génération. Ces derniers sont mieux tolérés en termes d'effets extrapyramidaux mais engendrent un risque de syndrome métabolique.

3.3 Les antipsychotiques de seconde génération (ADG)

3.3.1 Définition

Les antipsychotiques de deuxième génération (ADG), ou antipsychotiques atypiques, ont été mis au point pour remplacer les antipsychotiques de première génération, aussi appelés antipsychotiques typiques, pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Les effets thérapeutiques comprennent un effet antiproductif (antidélirant et antihallucinatoire), une efficacité sur les signes déficitaires plus importante que les antipsychotiques de 1ère génération, et un impact positif sur les fonctions cognitives.

3.3.2 Molécules caractéristiques

3.3.2.1 Composé tricyclique atypique

DCI	PRINCEPS
Dibenzodiazépine et apparentés	
Olanzapine	ZYPREXA®
Clozapine	LEPONEX®
Quétiapine	XEROQUEL®

Tableau 4: DCI et princeps des dibenzodiaépine et apprentés

(15,37,43,49)

Dérivé de la dibenzodiazépine

Il s'agit de la clozapine. Elle est très poche chimiquement de la loxapine. Elle est commercialisée sous la spécialité Leponex®.

(15,37,43,49)

Dérivé de la thiénobenzodiazépine

Il s'agit d'une structure très proche de la Clozapine. Le seul représentant est l'Olanzapine commercialisé en France sous le nom de Zyprexa®.

(15,37,43,49)

Dérivé de la dibenzothiazépine

Un seul composé ayant pour base ce noyau est utilisé en thérapeutique en France : la quétiapine dans Xeroquel®.

(15,37,43,49)

3.3.2.2 Antipsychotiques atypiques benzisoxazoles

DCI	PRINCEPS
Benzisoxazoles	
Rispéridone Palipéridone	RISPERDAL® ; RISPERDALORO® XEPLION®

Tableau 5: DCI et princeps des benzisoxazoles

Les composés atypiques du groupe des benzisoxazoles sont considérés comme apparentés aux butyrophénones. Il en existe deux représentants très proches chimiquement. En effet, la rispéridone et la palipéridone en sont les chefs de file.

(15,37,43,49)

3.3.2.3 Autres antipsychotiques : les dérivés de la quinolinone

Le chef de file est l'Aripiprazole (ABILIFY®).

(15,37,43,49,59)

3.3.3 Mécanisme d'action

3.3.3.1 Introduction

Le concept d'antipsychotique atypique apparait suite à la mise sur le marché de la Clozapine. Cette molécule induisait un effet pharmacologique antipsychotique sans provoquer d'effets indésirables inhérents aux antipsychotiques dits typiques ou de première génération.
La définition des antipsychotiques de deuxième génération repose sur quatre conditions :

- Absence d'effets extrapyramidaux
- Absence d'hyperprolactinémie
- Une efficacité sur les formes pharmaco-résistantes

- Une efficacité sur les symptômes négatifs

L'antipsychotique idéal devrait augmenter la libération de la dopamine dans la voie méso-corticale traitant ainsi les symptômes négatifs et cognitifs, et, diminuer le taux de dopamine dans la voie mésolimbique traitant les symptômes positifs.
En plus d'antagoniser les récepteurs dopaminergiques D2 tout comme les antipsychotiques de première génération, les antipsychotiques de seconde génération présentent un antagonisme sérotoninergique par blocage des récepteurs 5-HT2A. Cela limiterait les effets indésirables, habituellement observés avec les antipsychotiques de première génération et favoriserait de fait une meilleure observance.

(4,5,37,60)

3.3.3.2 Vitesse de dissociation

Le postulat est le suivant : les antipsychotiques de deuxième génération auraient une plus faible affinité et se dissocierait plus rapidement des récepteurs dopaminergiques D2 (notion de liaison de type « Hit and Run »).

Les antipsychotiques de première génération antagonisent les récepteurs dopaminergiques D2 avec une forte affinité et pour une longue durée. À l'inverse, les antipsychotiques de seconde génération ont une liaison antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 moins forte et moins durable. L'idée véhiculée serait la suivante : les antipsychotiques de deuxième génération se fixeraient suffisamment longtemps pour exercer leurs actions pharmacologiques mais finiraient par se séparer du récepteur D2 plus rapidement permettant ainsi un regain de l'activité dopaminergique dans les différentes voies impliquées, diminuant ainsi les effets indésirables caractéristiques des antipsychotiques de première génération.

(4,15,49,61)

3.3.3.3 Agonisme partiel des récepteurs D2

Cette propriété a été avancée dans les dernières années. L'antipsychotique stimulerait les récepteurs dopaminergiques suffisamment pour maintenir une action contre les symptômes déficitaires et éviter l'apparition de syndromes extrapyramidaux tout en présentant des propriétés antagonistes à même de corriger la symptomatologie positive des psychoses. Il n'existe qu'une seule molécule avec une AMM et présentant ces propriétés : l'Aripiprazole.

(4,49,61)

3.3.3.4 Voie sérotoninergique

Les propriétés de certains antipsychotiques atypiques peuvent s'expliquer par un antagonisme à la fois des récepteurs 5-HT2A situés sur les extrémités dendritiques et axonales des neurones dopaminergiques et des récepteurs D2. L'activation du récepteur 5-HT2A par la sérotonine entraine en temps normal une diminution de la sécrétion de dopamine par le neurone cible. Un antagoniste du récepteur 5-HT2A va donc être à l'origine d'une stimulation de l'activité du neurone dopaminergique (4,15,49,61).

Les antipsychotiques de seconde génération présentent un taux d'occupation des récepteurs 5-HT2A supérieur à celui des récepteurs dopaminergiques D2 (rapport des taux > 1).
Au niveau de la voie nigro-striée, l'antagonisme des récepteurs 5HT2A induirait une meilleure tolérance neurologique (4,5,15,62).
Il a été proposé que le blocage des récepteurs 5-HT2A situés sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticale par certaines molécules pouvait réduire les symptômes négatifs et les troubles cognitifs primaires. Le blocage des récepteurs 5-HT2A par un antipsychotique atypique induit une libération accrue de dopamine dans la synapse, dans une région où elle est hypoactive dans la schizophrénie, ce qui justifie l'amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs (4,5,15,62).

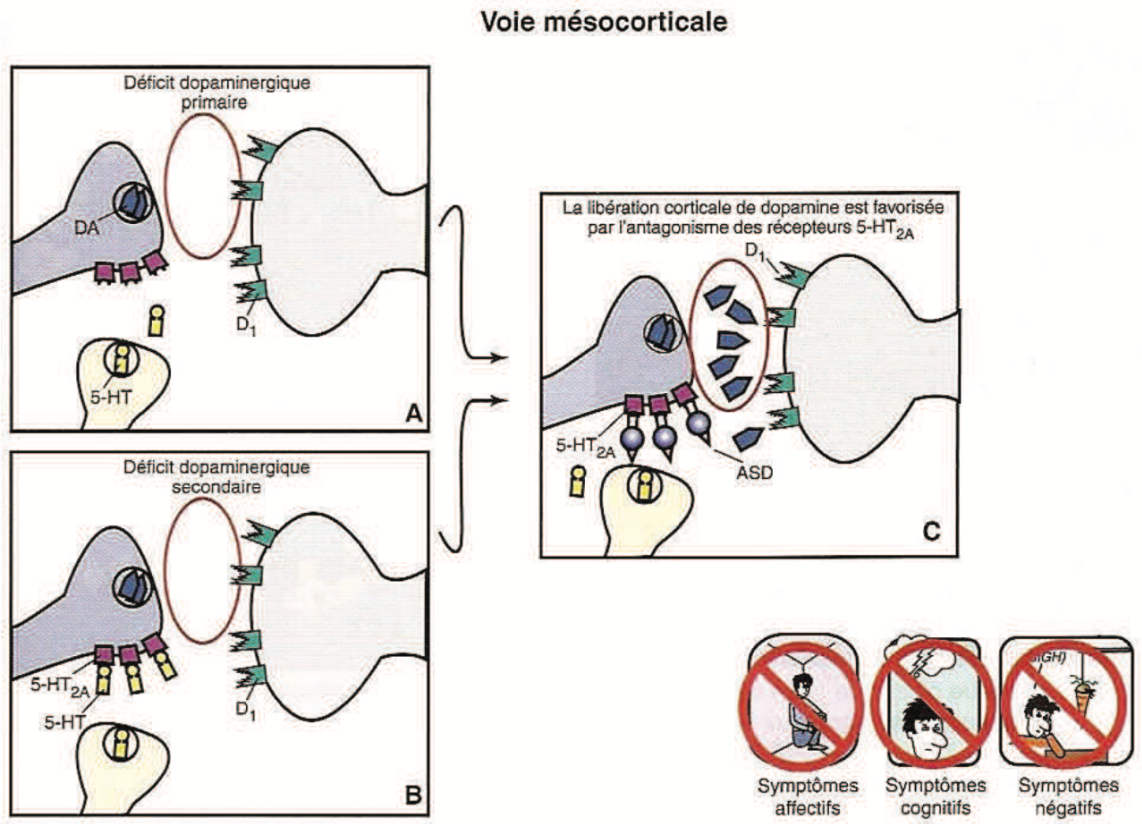


Figure 11: Impact de l'antagonisme des récepteurs 5-HT2A sur la libération de dopamine(4)

(4,5,15,62)

La fixation conjointe d'un antipsychotique sur les récepteurs D2 et sur les hétérorécepteurs de type 5-HT2A localisés sur des neurones dopaminergiques, autolimite le blocage dopaminergique dans les structures renfermant une forte densité de récepteurs sérotoninergiques. L'élévation de la concentration en dopamine au niveau postsynaptique permettrait de compenser l'antagonisme D2 concomitant de l'antipsychotique en le déplaçant de ses récepteurs. Au- delà d'un certain seuil d'occupation des récepteurs dopaminergiques striataux par son ligand normal, la symptomatologie extrapyramidale disparaît.
En conclusion cette double action rendrait compte du moindre risque d'effets extrapyramidaux et de la meilleure efficacité sur les symptômes négatifs (4,15) .

La production de prolactine par l'hypophyse est également sous contrôle sérotoninergique par le biais de récepteurs 5-HT2A. Lors de l'administration d'antipsychotiques de deuxième

génération, les récepteurs 5-HT2A sont inhibés de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine (57).

En conclusion, l'antagonisme 5-HT2A peut entraîner une libération de dopamine dans certaines aires cérébrales ce qui expliquerait les propriétés atypiques des antipsychotiques, à savoir peu d'effets extrapyramidaux et une efficacité sur les symptômes négatifs (4,15,49,61,62).

Par ailleurs les antipsychotiques de deuxième génération, agonistes partiels des récepteurs 5-HT1A, provoqueraient en s'y fixant une augmentation de la quantité de dopamine libérée dans le striatum améliorant les symptômes extrapyramidaux (4,15,49,61,62).

3.3.4 Effets indésirables

3.3.4.1 Syndrome extrapyramidal précoce et tardif

Une des propriétés caractéristiques des antipsychotiques de seconde génération est leur capacité à produire une action thérapeutique sans générer d'effets extrapyramidaux (4,37,45,50).

Toutefois, la rispéridone, utilisée à forte dose, peut en effet en provoquer. À l'inverse, très rares sont les cas rapportés concernant la Clozapine, l'Olanzapine, et la Quétiapine(4,37,45,50)
.

3.3.4.2 Effets neurovégétatifs

Ces effets ont été décrits ci-dessus et sont communs aux antipsychotiques de première génération même si ceux-ci sont moindre avec les antipsychotiques de deuxième génération. Ainsi, la sédation, conséquence du blocage des récepteurs histaminique H1, muscarinique M1 et adrénergique $\alpha 1$, est retrouvée avec les molécules suivantes : la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la loxapine et la quétiapine(4,15,37,43).

L'hypotension est un autre effet pouvant être diagnostiqué avec les antipsychotiques de seconde génération, notamment avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole,

l'amisulpride et la quétiapine, suite à l'antagonisme des récepteurs adrénergiques α1 (4,15,37,43).

Enfin des effets atropiniques sont observés suite au blocage des récepteurs muscariniques avec les molécules suivantes : la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine (4,15,37,43).

3.3.4.3 Syndrome malin des neuroleptiques

Nous avons vu que la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques est un des risques majeurs liés à l'utilisation des antipsychotiques de première génération.
La survenue de cet effet indésirable est beaucoup plus rare avec les atypiques mais pas inexistant. Des cas ont en effet été observés avec la Clozapine, l'Olanzapine, la Rispéridone.

(58)

3.3.4.4 Troubles neuroendocriniens

Les antipsychotiques atypiques entraînent nettement moins d'élévation de la prolactinémie que les neuroleptiques classiques. La rispéridone et la palipéridone peuvent parfois occasionner cet effet secondaire à forte dose.
(4,15,37,43)

3.3.4.5 Troubles cardiovasculaires

Une surveillance est mise en place avec tous les antipsychotiques pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT (63).

3.3.4.6 Troubles hématologiques

L'agranulocytose est un effet spécifique de la clozapine lui valant un suivi particulier (rarement observé avec la loxapine) (37,50,52).

3.3.4.7 Troubles métaboliques

Le problème majeur des antipsychotiques de deuxième génération est le risque de troubles cardiométaboliques. Ils occasionnent une augmentation de l'appétit suivi d'une prise de poids, des dyslipidémies, une résistance à l'insuline et une acidocétose diabétique. Les mécanismes, incidences et prises en charge de ces nouveaux effets indésirables, seront abordés dans la deuxième partie de ce document.

(64–66)

3.3.5 Conclusion

En conclusion, le choix de l'antipsychotique repose sur l'évaluation du rapport entre les bénéfices thérapeutiques et le risque des effets indésirables.

Pour optimiser les bienfaits d'un traitement antipsychotique et diminuer les risques, il est recommandé de :

- Respecter les posologies et les horaires de prises prescrites par le médecin. L'observance du traitement est indispensable même après la disparition des symptômes aigus de la maladie.
- Consulter son médecin régulièrement pour permettre une surveillance médicale et biologique (contrôle du poids, de la glycémie, de la pression artérielle et du bilan lipidique, en fonction des facteurs de risque et des symptômes) et l'adaptation du traitement si besoin.

Ne pas arrêter le traitement brusquement. L'arrêt d'un traitement psychotrope doit toujours se faire progressivement sur plusieurs semaines et en concertation avec son médecin.

4 Les antipsychotiques de seconde génération à l'origine du syndrome métabolique

4.1 Critères de définition du syndrome métabolique

Malgré une tolérance globale améliorée par rapport aux antipsychotiques de première génération, les antipsychotiques de deuxième génération ne sont pas dénués d'effets

secondaires, notamment métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie). Ce syndrome métabolique nécessite un suivi régulier et efficace des patients (67–69).

Le syndrome métabolique se caractérise par la présence de trois des éléments suivants selon NCEP-AT III (National Cholesterol Education Program-Adult treatment panel III) de 2001 (définition la plus communément admise) (68):

Tour de taille	Femme > 88 cm Homme > 102 cm
Triglycérides	Femme > 1,54 mmol/L Homme > 1,82 mmol/L
Cholestérol HDL	Femme < 1,3 mmol/L Homme > 1,0 mmol/L
Tension artérielle	Systolique >130 mmHg Diastolique > 85 mmHg
Glycémie	>5,8 mmol/L

Tableau 6: Caractérisation du syndrome métabolique

Le développement du syndrome métabolique dépend de la distribution ainsi que de la quantité de graisse.

Lorsque l'excès de graisse est dans l'abdomen (adiposité androïde ou viscérale), le tour de taille est élevé ce qui augmente le risque. Le syndrome est moins fréquent chez les personnes qui ont un surplus de graisse au niveau des hanches (appelée forme de poire) et un faible rapport taille-hanches (67–69).

Le syndrome métabolique se caractérise donc par la conjonction de troubles, souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont agir en synergie, provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose et à ses événements cliniques (67–69).

Le syndrome métabolique regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension) (67–69).

4.2 Prévalence

4.2.1 Dans la population générale

L'obésité se mesure avec l'Indice de Masse Corporelle ou IMC :
IMC = poids (en kg) / taille (en m²).

Selon l'enquête Obépi réalisée en 2020, (enquête nationale par questionnaire postal auto-administré), il a été estimé que 17% des Français de 18 ans et plus sont obèses. 47,3% des Français de 18 ans et plus souffriraient de surpoids ou d'obésité.

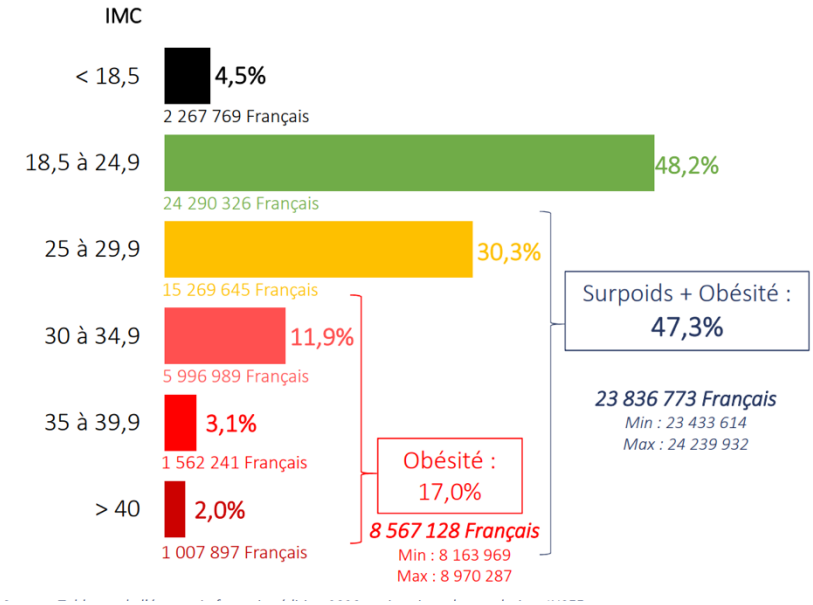


Figure 12; Répartition de la population en fonction de l'IMC, selon l'enquête Obépi réalisée en 2020 (70)

Toutefois, l'IMC reflète mal l'obésité androïde ou abdominale qui est corrélée à un risque accru de survenue de syndrome cardiométabolique. En effet la distribution des graisses joue un rôle dans le risque cardiovasculaire.

(70–72)

4.2.2 Chez les patients sous antipsychotiques

La surmortalité cardio-vasculaire est bien reconnue chez les patients atteints d'affection mentale sévère : leur espérance de vie est réduite d'environ 20% par rapport à la population générale.

Ainsi, les données épidémiologiques suggèrent une augmentation de la prévalence du diabète de type II et de l'obésité chez les patients atteints de maladie psychiatrique (de 1.5 à 2 fois chez les patients schizophrènes) comparativement à la population générale.

.En effet il existe une susceptibilité des patients schizophrènes liée :

- à la prise d'antipsychotiques
- aux facteurs intrinsèques de la pathologie psychiatrique et au comportement associé (sédentarité, diabète, tabagisme)

(73–77)

Pour exemple, aux États-Unis, selon l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) basée sur les critères NCEP (National Cholestérol Education Program-Adults treatment), la prévalence de surpoids chez les patients sous antipsychotiques atteint 41%. Cependant il faut prendre en compte que la prévalence du surpoids et de l'obésité est supérieure dans la population générale américaine en comparaison à celle de la population française. Cela constitue donc un biais dans la comparaison des résultats.

(78)

4.3 Pathogenèse des différents troubles métaboliques

4.3.1 Prise de poids et obésité

4.3.1.1 Variabilité de prise de poids selon l'antipsychotique

Le traitement antipsychotique peut induire une prise de poids chez une proportion élevée de patients (de 15 à 72 %). Cette prise de poids reste variable selon les molécules administrées.

Antipsychotique	Prise de poids	Risque de diabète	Aggravation du profil lipidique
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	-	-
Aripiprazole	+	-	-
Amisulpride	+	-	-
Quétiapine	++	+	+
Palipéridone	++	-	-

+++ : risque élevé ; ++ : risque modéré ; + : risque léger ; - : risque faible

Tableau 7: Antipsychotiques de deuxième génération et facteurs de risque cardiovasculaire

La clozapine et l'olanzapine sont associées à un risque accru de prise pondérale. La clozapine et l'olanzapine peuvent produire, même à court ou à moyen terme, une prise de poids moyenne entre 4 à 12 kg chez 18 à 85 % des patients.

Selon Newcomer et Haupt, la prise de poids moyenne sur une période d'une année est de 1 kg pour l'ariprizazole et de 1.5 kg pour l'amisulpride, 2 à 3 kg pour la quétiapine et la rispéridone et plus de 6 kg pour l'olanzapine et la clozapine (79).

La méta-analyse de Rummel-Kluge et al. (2010) regroupe 48 études sur une période allant de 2 à 6 mois. Cette méta-analyse inclut la rispéridone, l'olanzapine, l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine et la quétiapine. L'olanzapine a engendré une prise de poids de 2.11 kg de plus que l'amisulpride, de 2.44 kg de plus que la rispéridone, de 2.68 kg de plus que la quétiapine et de 3.9 kg de plus que l'aripiprazole (80).

La méta-analyse de Bak et al. (2014) regroupe l'analyse de 257 études sur 4 périodes : de 0 à 6 semaines, de 6 à 16 semaines, de 16 à 38 semaines et au-delà de 38 semaines de traitement. L'olanzapine et la clozapine sont associées aux plus grandes augmentations de poids.

L'augmentation du poids des patients est significativement plus importante dans la phase 4 (> 38 semaines), que dans la phase 1 (0-6 semaines) (81).

4.3.1.2 Mécanisme de la prise de poids

4.3.1.2.1 Rôle des neurotransmetteurs

4.3.1.2.1.1 La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur qui, en se fixant sur les récepteurs 5-HT2A et 5-HT2C, induit le blocage d'un peptide orexigène, le neuropeptide Y (NPY). Ainsi les antipsychotiques de deuxième génération, antagonistes des récepteurs 5-HT2, entraine une dysrégulation centrale de l'appétit. Le neuropeptide NPY est hyper sécrété activant la voix orexigène et induisant donc une augmentation de l'appétit.
La clozapine et l'olanzapine, les deux antipsychotiques provoquant la plus grande prise de poids, ont une forte affinité pour ces récepteurs (82).

Plus particulièrement, des études chez l'Homme ont été réalisées afin de mettre en évidence l'association génétique du récepteur de la sérotonine 2C, codé par le gène HTR2C, avec l'obésité et les problèmes alimentaires. Une étude de 2009, a montré qu'il existait 2 polymorphismes des gènes HTR2C et HTR2A. Ils semblent être associés à la survenue d'anomalies métaboliques chez les patients traités par olanzapine et clozapine.

(83–85)

4.3.1.2.1.2 La dopamine

Tous les antipsychotiques de deuxième génération se fixent au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 soit en jouant un rôle antagoniste soit en tant qu'agoniste partiel (aripiprazole).

La prise de poids est la résultante d'un effet sédatif. En effet, la dopamine est un neurotransmetteur qui en se fixant sur ses récepteurs D2 favorise l'éveil, le blocage de ces derniers se traduit par un effet sédatif rendant le patient inactif.

Enfin le blocage des récepteurs D2 réduit les effets du système hypothalamique qui s'enclenche lors de l'ingestion d'aliment et s'arrête quand la glycémie est haute. Il n'existe plus de signaux pour arrêter l'apport alimentaire, engendrant une surconsommation de nourriture.

(6,83)

4.3.1.2.1.3 L'histamine

La puissance de l'antagonisme H1 est corrélée positivement au pouvoir orexigène. Kim et al. ont montré que l'antagonisme des récepteurs H1 par la clozapine ou l'olanzapine entraînait une augmentation du taux de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) au niveau de l'hypothalamus (82).
Cette enzyme participe à la régulation de la prise alimentaire. L'activité de l'AMPK dans l'hypothalamus est inhibée par des agents anorexigènes tels que la leptine, l'hyperglycémie et la prise alimentaire ; elle est augmentée par un agent orexigène, l'agouti-related peptide (AgRP) (82).

L'effet antihistaminique H1 des antipsychotiques de seconde génération entraine également une sédation entrainant une baisse de l'activité physique. Associée à une augmentation des apports caloriques, la prise de poids peut donc être majorée par l'effet antihistaminique H1 (4,83).

4.3.1.2.1.4 Conclusion

Les prises de poids les plus importantes se retrouvent sous clozapine et olanzapine. En effet ces derniers sont les antipsychotiques de deuxième génération qui ont la plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT2C et H1.

4.3.1.2.2 Rôle des régulateurs hormonaux

Pour maintenir l'homéostasie énergétique interviennent de nombreuses substances provenant du tube digestif, du pancréas, du tissu adipeux et agissent au niveau du système nerveux central qui en retour contrôle la prise alimentaire, la dépense énergétique et les métabolismes périphériques.

4.3.1.2.2.1 La leptine

La leptine est une hormone qui intervient au niveau hypothalamique dans la régulation de l'appétit. Dans plusieurs études, il a été observé une élévation du taux sérique de leptine conjointement à la prise de poids et à l'augmentation de la graisse viscérale surtout lors d'un traitement par olanzapine ou clozapine. Ces changements sont plus modestes lors d'un traitement par quétiapine ou rispéridone (83,86–88).

L'hypothalamus est particulièrement impliqué dans l'homéostasie énergétique. De cette structure centrale émergent des voies effectrices anaboliques ou cataboliques organisées en réseaux. Les premières stimulent les prises alimentaires, diminuent la dépense énergétique et favorisent le stockage de triglycérides. Les autres ont des effets inverses (89).

Le noyau arqué dans l'hypothalamus exprime des populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire :

- les neurones à neuropeptide Y (NPY), l'Agouti related protein (AgRP) qui sont des stimulants de la prise alimentaire et qui sont inhibés par la leptine et l'insuline ;
- les neurones à propiomélanocortine (POMC), la propiomélanocortine étant un précurseur de l'α-Melanocyte stimulating hormone (αMSH) et du cocain and amphetamine related transcript (CART) qui sont des agents anorexigènes et dont l'expression est stimulée par l'insuline et la leptine.

Le système anabolique (favorisant la prise alimentaire) implique le neuropeptide Y (NPY) et l'Agouti related protein (AgRP). Le NPY active la voie orexigène en se fixant sur les récepteurs Y1 et Y5. Il stimule également la sécrétion d'insuline via le parasympathique et l'axe corticotrope. Il diminue l'activité sympathique et par son intermédiaire la dépense énergétique.

L'AgRP agit en antagonisant les récepteurs MC4-R. Il stimule puissamment la prise alimentaire en bloquant l'action anorexigène de l'α-MSH, qui, au contraire, est un ligand agoniste du récepteur MC4-R (87,90).

Le système catabolique (activant la voie anorexigène) se situe également dans le noyau arqué. Ici les mélanocortines jouent un rôle central en particulier l'αMSH ainsi que le CART.
L'αMSH, agoniste des récepteurs MC4-R stimule la voie anorexigène. Le CART est un peptide anorexiant (87,90).

La leptine diminue la prise alimentaire par un double impact. D'une part, elle active les neurones POMC entraînant la libération de l'α MSH et du peptide CART, réduisant la prise alimentaire et stimulant la dépense énergétique.

En même temps, la leptine réduit l'activité des neurones NPY/ AgRP qui sont des antagonistes des effets de l'α MSH (87,90).

La majorité des recherches ont porté sur les effets de la clozapine et l'olanzapine. L'élévation du taux de leptine par les antipsychotiques de seconde génération a été observé quelques heures après le début du traitement, avec un pic entre la sixième et la dixième semaine.
Il est pertinent de noter que, même si la prise de poids avec l'olanzapine et la clozapine se produit principalement au cours des six premiers mois de traitement, avec un plafonnement après 6 mois à 12 mois, les fluctuations de leptine ne correspondent pas aux variations de poids au cours du traitement antipsychotique prolongé.

(91–94)

Globalement, la majorité des auteurs pensent que les taux de leptine augmentent au cours du traitement antipsychotique à long terme et sont fortement corrélés avec le poids et l'IMC.
Le fait que les personnes obèses aient des niveaux chroniquement élevés de leptine plaide pour un certain niveau d'insensibilité ou une résistance aux effets suppressifs de l'appétit.

(87)

4.3.1.2.2.2 La ghréline

La ghréline, peptide essentiellement produit par l'estomac endocrine, a été découverte en tant que ligand naturel du récepteur sécrétant l'hormone de croissance (GH). Très rapidement, elle s'est révélée être le premier facteur orexigène périphérique.

Un traitement aigu par la ghréline stimule la prise alimentaire. Si la ghréline est essentiellement synthétisée par les cellules endocrines de l'estomac, l'existence d'un système neuronal intrahypothalamique est envisagée. Il est admis que la ghréline agit majoritairement par l'intermédiaire de récepteurs intrahypothalamiques. De manière indépendante, elle agit sur les neurones à neuropeptide Y et AgRP pour augmenter la prise alimentaire.

(95–99)

La ghréline augmente le dépôt de masse grasse et l'apport alimentaire grâce à la production du neuropeptide Y et l'expression de l'Agouti-related protein. Le taux circulant de ghréline augmente avant les repas et diminue lors d'apports d'éléments nutritifs.
L'impact de la ghréline dans la prise de poids sous antipsychotiques de 2ème génération n'est pas encore établi ni évoqué comme hypothèse par les auteurs.

(87)

4.3.1.2.2.3 Peptide YY

Le Peptide YY (PYY) agit sur la voie anorexigène en induisant la satiété et inhibant ainsi la prise alimentaire. Le PYY est un peptide de 36 acides aminés secrété par les cellules L endocrine de l'intestin. Les niveaux circulants de PYY sont faibles à l'état de jeûne et augmentent rapidement en post-prandiale lorsque deux formes, PYY1-36 et PYY3-36, sont libérées dans la circulation.

Les niveaux endogènes de PYY sont faibles chez les sujets obèses, une faible activité de ce peptide pourrait contribuer à la pathogénèse de l'obésité. Cette voie reste toutefois à étudier afin de comprendre les conséquences des antipsychotiques sur cette voie (87).

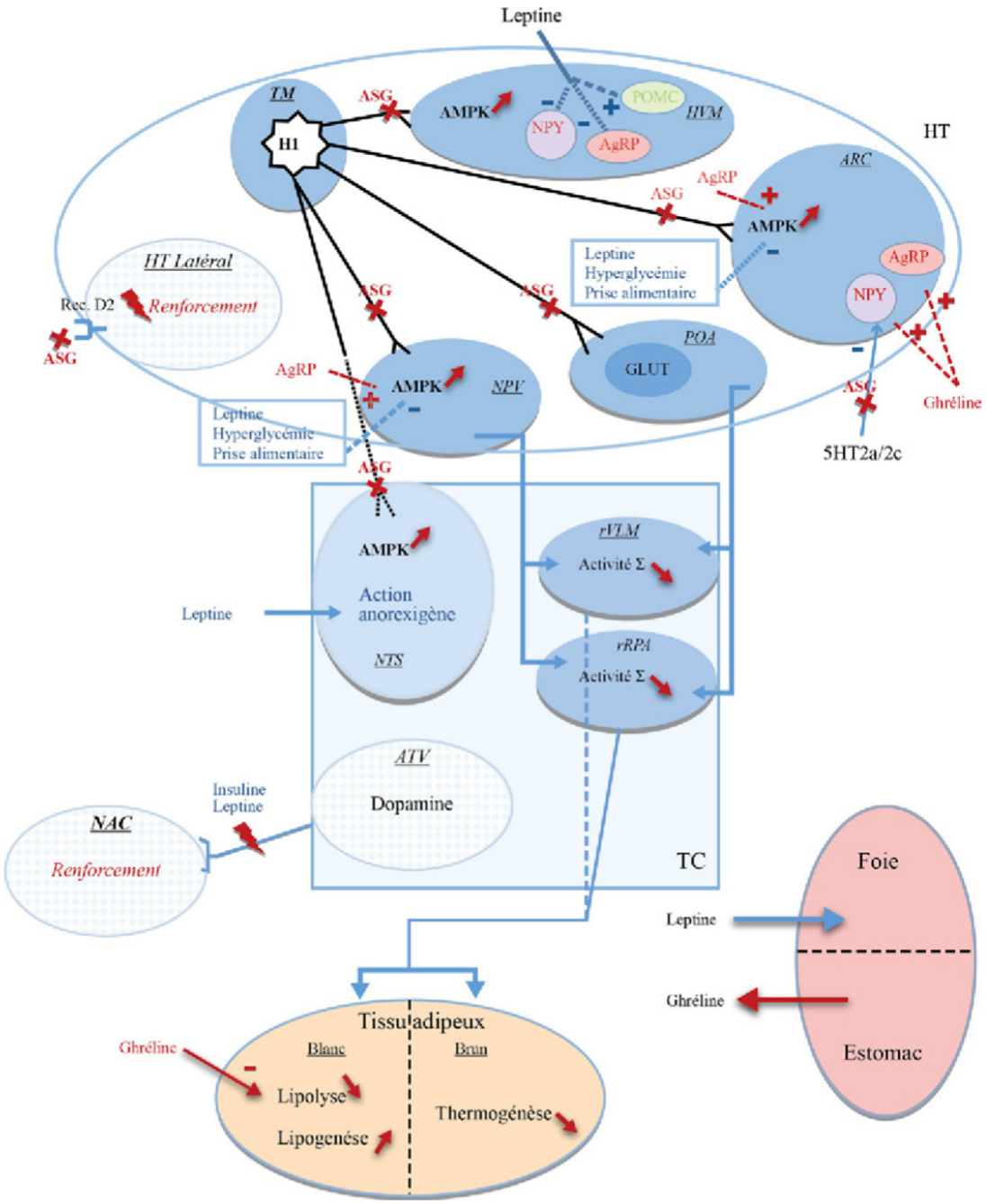


Figure 13: Impact des antipsychotiques sur la prise pondérale (82)

AgRP : agouti related peptide ; AMPK : protéine kinase activée par l'AMP ; ARC : noyau arqué ; ASG : antipsychotiques de seconde génération ; ATV : aire tegmentale ventrale ; GLUT : neurones glutamatergiques ; H1 : neurone à histamine ; HT : hypothalamus ; HVM : hypothalamus ventromédian ; Nac : noyau accumbens ; NPV : noyaux paraventriculaires ; NPY : neuropeptide Y ; NTS : noyau du tractus solitaire ; POA : aire préoptique ; POMC : pro-

opiomélanocortine ; RecD2 : récepteur dopaminergique D2 ; rRPA : partie rostrale du noyau du raphé pallidus ; rVLM : partie rostrale du bulbe ventrolatéral ; TC : tronc cérébral ; TM : noyaux tubéromammilaires ; ∑ : sympathique. Pouvoir orexigène : AgRP, AMPK, NPY; pouvoir anorexigène : POMC ; ⁝⁝⁝: éléments du système de la récompense

4.3.1.3 Conclusion

La schizophrénie, avant même tout traitement par antipsychotique, constitue une condition de prédisposition à la survenue de troubles métaboliques, telle que l'obésité. Les antipsychotiques de seconde génération, en particulier l'olanzapine et la clozapine, sont plus délétères sur le plan métabolique, et favorisent la survenue d'une obésité.

4.3.2 Diabète

4.3.2.1 Variabilité du potentiel diabétogène selon l'antipsychotique

La prévalence plus élevée de diabète était déjà connue avant l'utilisation des psychotropes. Ainsi la schizophrénie a été considérée comme favorisant l'apparition du diabète, lié aux facteurs de risque primaires : surcharge pondérale, sédentarité, mauvaise hygiène alimentaire associée aux facteurs familiaux de diabète potentiellement existants.
Des études plus récentes suggèrent cependant que la prise concomitante d'antipsychotiques de seconde génération augmente la prévalence de l'hyperglycémie. Mukherjee et al. (100), en 1996 ont constaté une prévalence globale de diabète sous antipsychotiques de 15 % contre 3 % dans une population contrôle. D'autres études comme celle de Cohen et al. (101), en 2006, ont montré que sur 200 patients schizophrènes ou atteints de troubles schizo-affectifs, 14.5 % des patients sous neuroleptiques ont présenté un diabète contre 1.5 % dans la population contrôle non traitée. Dans une autre étude, réalisée chez 82 patients schizophrènes suivis en ambulatoire et traités par clozapine, Henderson et al. (102), objectivent un diabète chez 37 % des patients au cours des cinq années de suivi.

Le risque de développer une hyperglycémie est plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine, modérée avec la quétiapine, faible avec la rispéridone, l'aripriprazole et l'amisulpride ce qui est en accord avec le risque métabolique globale propre à chaque antipsychotique (103).

Le développement du diabète sous antipsychotique est généralement corrélé à une prise de poids et à sa gravité. La prise de poids n'explique cependant pas entièrement l'action diabétogène qui a été observée avec les antipsychotiques de seconde génération. Des études animales ont indiqué que la clozapine et l'olanzapine, par exemple, exerçaient une action directe sur le métabolisme du glucose. Les patients qui reçoivent ces deux médicaments peuvent développer une résistance à l'insuline même en l'absence d'une augmentation de l'adiposité, ce qui ne semblerait pas être le cas pour d'autres antipsychotiques, comme la rispéridone (104,105)

Par ailleurs, selon certains auteurs (79), jusqu'à 25 % des cas de diabète sous antipsychotiques ne sont pas secondaires à une prise de poids. Mais il n'a pas été établi si le diabète est dû à une apparition de novo de la pathologie métabolique ou à une aggravation d'un diabète préexistant, passé cliniquement inaperçu. Les jeunes adultes semblent aussi plus à risque de développer un diabète que des patients plus âgés. Finalement, dans la majorité des cas, un arrêt de l'antipsychotique ou un changement d'antipsychotique dont le potentiel diabétogène est moindre permet une rémission du diabète (104).

4.3.2.2 Mécanisme de survenue du diabète

Les mécanismes impliqués dans la survenue d'un diabète sucré chez les patients traités par un antipsychotique de seconde génération paraissent complexes.

Deux problématiques différentes se distinguent.
La première serait liée à la prise de poids. Dans la plupart des cas, on peut associer la survenue du diabète sucré à une augmentation de l'insulinorésistance due à une adaptation insuffisante des cellules ß des ilôts de Langerhans, elle-même secondaire, à la prise pondérale.
La seconde est indépendante de toute obésité, ce qui laisse suspecter un effet propre négatif du médicament antipsychotique sur la sensibilité à l'insuline et/ou sur l'insulinosécrétion.

En effet, un diabète voire une acido-cétose ont été parfois décrits en l'absence de tout gain de poids, et dont le mécanisme de survenue est complexe et reste difficile à déterminer précisément.

(106)

La survenue d'une hyperglycémie ou d'un diabète après l'initiation d'un antipsychotique, et sa réversibilité après interruption thérapeutique, suggèrent une relation de cause à effet.
L'hypothèse que les antipsychotiques seraient capables de perturber le métabolisme glucidique sans passer par des effets « obésogènes » est soutenue par des données expérimentales. L'un des travaux majeurs a été effectué chez le rat sain, après une injection unique d'olanzapine par voie intraveineuse ou intra-cérébro-ventriculaire. Dans l'heure qui suivait cette injection, quel que soit le mode d'administration, on observait une hyperglycémie aiguë.

(107)

La première explication repose sur la survenue d'un effet délétère direct des antipsychotiques de seconde génération au niveau des cellules β par blocage des récepteurs muscariniques M3 et altérant ainsi la sécrétion d'insuline (dans des conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline est stimulée par l'acétylcholine) (108).

La seconde explication s'appuie sur plusieurs arguments laissant supposer le rôle du système sérotoninergique dans le contrôle de l'homéostasie du glucose. Ainsi, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, ainsi que les agonistes du récepteur 5-HT2C, diminuent la sécrétion d'insuline d'îlots isolés. Il est possible que l'activité agoniste partielle des antipsychotiques de seconde génération sur les récepteurs 5-HT2A ou 5-HT2C perturbe la sécrétion d'insuline (109).

Un autre mécanisme impliquerait les récepteurs de la dopamine D2. Les cellules ß expriment un récepteur dopaminergique D2-4R (proche du récepteur D2). Physiologiquement, la dopamine co-sécrétée avec l'insuline se lie sur ses récepteurs spécifiques de la cellule ß pour favoriser la sécrétion d'insuline.
Dans ce contexte, il est possible que le blocage des récepteurs dopaminergiques par des antipsychotiques altère la sécrétion d'insuline (110)

Enfin, une perturbation du profil des adipokines a également été suggérée comme pouvant justifier les désordres glycémiques plus fréquemment observés chez les patients sous antipsychotiques. Les adipokines ou adipocytokines sont des molécules produites par le tissu adipeux, et sont impliquées, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose.

En effet, il est connu que plusieurs adipokines peuvent participer au contrôle de la sensibilité à l'insuline. Parmi celles-ci, l'adiponectine occupe une place centrale : il s'agit d'une hormone insulino-sensiblisante. Ses taux sériques sont autant plus faibles que la masse grasse est importante et favorisant ainsi la survenue d'un diabète de type 2, et inversement.

En comparaison avec des patients traités par des antipsychotiques de première génération des patients traités par l'olanzapine ont des taux plasmatiques d'adiponectine 35 à 40 % plus faibles. Il semble que cette baisse de l'adiponectine précéderait les désordres de la glycémie. Toutefois il n'est pas clairement établi si cette hypoadiponectinémie sous olanzapine est un déterminant important du déséquilibre glycémique sous antipsychotiques.

(111–113)

Aussi, rappelons que le taux élevé de leptine, observé lors d'un traitement par olanzapine et clozapine, favorise la résistance à l'insuline (60).

4.3.2.3 Conclusion

Les mécanismes à l'origine des effets diabétogènes des antipsychotiques sont encore très mal connus. Il est désormais très bien établi que les antipsychotiques de seconde génération, et plus particulièrement l'olanzapine et la clozapine, sont les molécules les plus délétères. Il semble qu'une large part des effets diabétogènes de ces molécules est liée à leur capacité à induire une prise de poids, relayée par l'action de nombreux neuromédiateurs tant au niveau central qu'au niveau périphérique.

Toutefois, il est nécessaire de mentionner d'authentiques diabètes induits par les antipsychotiques en dehors d'un contexte de prise de poids. De fait, indépendamment d'un impact sur l'adiposité, les antipsychotiques peuvent altérer la sécrétion d'insuline et/ou la

sensibilité à l'insuline. Il est, à l'heure actuelle, impossible de faire la part des contributions respectives des différents mécanismes évoqués dans la survenue d'une dysglycémie.

4.3.3 Dyslipidémie

La dyslipidémie du syndrome métabolique est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes. Un trouble du profil lipidique se caractérise par une élévation des triglycérides à jeun ≥150 mg/dL et une diminution du cholestérol HDL <40mg/dL chez l'homme et <50 mg/dL chez la femme (114).

4.3.3.1 Variabilité du profil lipidique selon l'antipsychotique

Les troubles du métabolisme lipidique sont fréquents chez les patients traités par antipsychotiques atypiques (115,116).

La prise en charge thérapeutique par clozapine et olanzapine va de pair avec un risque élevé d'hypertriglycéridémie et d'hypercholestérolémie, tandis que les traitements par halopéridol, rispéridone, aripiprazole ne montrent pas de modifications ou même une diminution des taux plasmatiques des triglycérides et du cholestérol.

(117)

La plupart des études portant sur la clozapine et l'olanzapine, montrent une hypertriglycéridémie sévère, mais pas d'hypercholestérolémie. Selon une étude de 2011, l'olanzapine provoquerait une augmentation des triglycérides de 22%, une diminution du HDL-cholestérol de l'ordre de 10% et le taux de LDL-cholestérol resterait inchangé (60,86,117–120).

La quétiapine ayant une proximité structurale avec la clozapine et l'olanzapine, ses effets délétères sur le profil lipidique sont similaires (60,104,118,120)

Concernant, la rispéridone, l'aripiprazole et l'amisulpride, les études n'ont conduit à aucune observation de dyslipidémie (60,117,119).

4.3.3.2 Physiopathologie des dyslipidémies

Tout semble indiquer que la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques peut provoquer une dyslipidémie par deux types de mécanisme : d'une part, par un effet direct sur le métabolisme lipidique par les antipsychotiques (cas d'hypertriglycéridémie survenus malgré une prise de poids très limitée) ; d'autre part, par un effet indirect en augmentant la résistance à l'insuline, anomalie qui joue un rôle important dans les troubles lipidiques associés au syndrome métabolique (triglycérides élevés, cholestérol HDL bas).

4.3.3.2.1 Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines

Les lipoprotéines, en charge du transport des lipides insolubles, cholestérol et triglycérides, dans le plasma, sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines. Les lipoprotéines sont en règles définies selon leur densité en chylomicrons, VLDL (Very Low Density Lipoprotein), IDL (Intermediate Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein) et HDL (High Density Lipoprotein) (121).

Nous ne décrirons que les VLDL. Et les HDL car ce sont les lipoprotéines les plus impliquées dans la survenue de dyslipidémies.

VLDL :
Les VLDL, sécrétées par le foie, sont composées majoritairement de triglycérides (55 à 65 %). Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (apoB100, apoC, apoE) (122).

HDL :
Les HDL sont secrétées par le foie. Dans la circulation les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides. Les HDL vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. Le transfert du cholestérol intracellulaire vers les particules HDL fait intervenir un transporteur spécifique ABCA1 (ATP binding cassette transporteur A1) (123).

4.3.3.2.2 Rôle de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines

L'insuline joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme lipidique[17].

- Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Elle a ainsi un effet antilypolitique favorisant le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation.
- Au niveau hépatique, l'insuline inhibe la production de VLDL réduisant ainsi les taux de triglycérides circulants. L'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL a clairement été mis en évidence *in vivo*. C'est ainsi que chez le sujet sain, il est observé sous l'effet de l'insuline une inhibition de la production de VLDL-triglycérides (–67 %) et de la production d'apoB des VLDL (–52 %) (124,125)
- L'insuline, par son action stimulatrice de la lipoprotéine lipase, favorise le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (notamment VLDL). Il a été montré que l'insuline augmentait directement l'activité de la lipoprotéine lipase (126).
- Par ailleurs, il est observé sous l'effet de l'insuline une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux, témoignant d'un effet positif direct de l'insuline sur sa synthèse (127).
- L'insuline intervient dans le métabolisme des HDL. Elle active la LCAT (Lecithin Cholesteryl Acyl Transferase), enzyme responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL. En outre, l'insuline apparaît moduler l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (128).

Les conséquences de l'insulinorésistance sont les suivantes :

- Une hypertriglycéridémie à jeun, due à une augmentation du nombre et de la taille des VLDL (125,129). L'importance du taux de VLDL est due à une augmentation de leur production et à une réduction de leur catabolisme (126,127). L'augmentation de production des VLDL apparaît liée à plusieurs facteurs :

[17] La lipoprotéine lipase et la lipase hormono-sensible sont deux types de lipases qui se développent principalement dans le tissu adipeux. L'insuline active la lipoprotéine lipase, tandis que l'insuline inhibe la lipase sensible aux hormones

- Une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acide gras libre) liée à une diminution de la lipoprotéine lipase (130,131).
- Une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL (130,131).
- Une augmentation de la lipogenèse *de novo* dans l'hépatocyte par augmentation SREBP-1c (pour Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c) et de ChREBP (pour Carbohydrate Responsive Element Binding Protein) qui activent, tous les deux, l'expression des gènes des enzymes de la lipogenèse (125,129,132).
- Une diminution du catabolisme des VLDL (126,127). Cette réduction du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (notamment VLDL) est le reflet de la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase liée à la baisse de l'effet activateur de l'insuline sur la lipoprotéine lipase (125). Par ailleurs, l'augmentation des taux plasmatiques d'apoC, inhibiteur de la lipoprotéine lipase, pourrait également être impliquée (129).

- Une diminution du taux plasmatique de HDL cholestérol, dont les taux sont inversement corrélés à l'hypertriglycéridémie, d'une part, et à l'obésité, d'autre part (133). La réduction du HDL cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme, lié à une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (134). L'hypertriglycéridémie est un facteur important impliqué dans l'accélération du catabolisme des HDL. Il a été montré que l'augmentation de production des VLDL et le ralentissement de leur catabolisme étaient deux facteurs indépendants associés à l'augmentation du catabolisme des HDL dans les états d'insulinorésistance (135,136).

4.3.3.2.3 Rôle du tissu adipeux

À côté des désordres de l'insuline, le tissu adipeux pourrait, aussi, être un facteur important de la dyslipidémie du syndrome métabolique. En effet, il est actuellement reconnu que le tissu adipeux joue un rôle métabolique actif authentifié par la production d'adipocytokines, dont les niveaux plasmatiques sont modifiés au cours du syndrome métabolique.

Plusieurs adipocytokines, telle que l'adiponectine ou le TNFα influencent le métabolisme lipidique et pourraient, ainsi, jouer un rôle dans les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de syndrome métabolique (137).

Le taux plasmatique d'adiponectine, qui est réduit au cours du syndrome métabolique, est corrélé positivement avec le HDL-cholestérol et négativement avec les triglycérides, indépendamment du statut d'insulinorésistance. Les mécanismes d'action de l'adiponectine sur le métabolisme lipidique ne sont pas encore connus (138,139).

La production de TNFα par le tissu adipeux est augmentée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Le TNFα favorise la lipolyse et réduit la production de lipoprotéine lipase ainsi que d'acetylCoA synthetase (enzyme, activant la dégradation des acides gras et la biosynthèse *de novo* des lipides) (137,139). Cependant, le rôle du TNFα dans la physiopathologie des anomalies lipidiques du syndrome métabolique n'est pas certain dans la mesure où aucune corrélation entre les taux plasmatiques de TNFα et les constantes lipidiques n'a été objectivée (140).

Toutefois, les mécanismes d'effet direct des antipsychotiques sur le métabolisme lipidique nesont pas encore élucidés.

4.3.3.3 Conclusion

Les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique jouent un rôle majeur dans le développement des lésions athéromateuses. La physiopathologie de ces anomalies est complexe et non totalement élucidée. La recherche dans ce domaine est essentielle afin d'améliorer notre compréhension de la dyslipidémie du syndrome métabolique dans le souci d'optimiser sa prise en charge thérapeutique.

4.3.4 Hypertension artérielle

Selon l'OMS, l'hypertension artérielle se définit par des pressions artérielles systolique et diastolique strictement supérieures, respectivement, à 140 mmHg et 90 mmHg. Selon les

travaux de l'étude DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome), 69% des sujets qui présentent un syndrome métabolique sont hypertendus (141).
Des caractéristiques cliniques individualisent l'hypertension métabolique. Son début se situe à la cinquantaine et le surpoids est un élément quasi constant. Les mécanismes qui associent l'hypertension artérielle au syndrome métabolique sont probablement plus dépendants des effets de l'obésité que de l'insulinorésistance (142). Aucun effet direct des antipsychotiques de seconde génération sur l'hypertension artérielle n'a été établi et aucune hypothèse n'a été avancée.

5 Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique

L'introduction des antipsychotiques de seconde génération avec leurs effets secondaires métaboliques a attiré une plus grande attention sur le risque iatrogène éventuel de maladies cardiovasculaires dans la population des patients atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire. À cet égard, l'analyse du rapport bénéfice/risque dans l'utilisation de ces médicaments se révèle souvent délicate, nécessitant la coordination des différents professionnels de santé.
La mise en place et l'adaptation d'un traitement antipsychotique exigent par conséquent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin traitant afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

5.1 Suivi du syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques

5.1.1 Bilan pré-thérapeutique

Il est nécessaire de rechercher les facteurs de risque. En effet la recherche de troubles métaboliques préexistants et des facteurs exposant le patient au risque de développer des troubles cardio-métaboliques doit être effectuée par le prescripteur avant la mise sous traitement antipsychotique quel qu'il soit (51,75,104,143,144).

Par conséquent l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé recommande :

- d'interroger le patient sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardiovasculaire dans la famille), sur les traitements en cours, particulièrement ceux pouvant interférer avec les métabolismes glucidique et lipidique ;
- d'interroger le patient sur son hygiène de vie : habitudes alimentaires, activité physique, consommation d'alcool, toxicomanie, tabagisme.
- de pratiquer des bilans clinique et biologique : pesée, calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical, mesure de la pression artérielle à l'aide d'un brassard huméral adapté à la circonférence du bras, dosages à jeun du cholestérol (total, LDL, HDL), des triglycérides, et de la glycémie.

(75,104,118,143–145)

Si des anomalies sont détectées avant la mise sous traitement, le prescripteur peut être amené, dans certains cas, à orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge adaptée.

5.1.2 Surveillance tout au long de la prise en charge médicamenteuse

La posologie minimale efficace de l'antipsychotique utilisé doit être recherchée en priorité.
La clozapine et l'olanzapine sont les deux molécules ayant le plus d'effets délétères.
L'olanzapine pourra en pratique être prescrite en première intention lorsque l'état clinique du patient le nécessite. Elle n'est pas réservée aux seules schizophrénies réfractaires aux autres traitements (75).

La stratégie de la surveillance dépend à la fois des facteurs de risque retrouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et du médicament antipsychotique instauré (144).

- Prise pondérale

Il est recommandé de contrôler le poids après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement. Cette surveillance pourra être plus fréquente si la prise de poids est rapide et importante. Une prise de poids de + 7%, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur. Elle doit le conduire à vérifier l'absence d'un diabète (118,144).

Le tour de taille doit être contrôlé également car comme décrits ci-dessus, le syndrome métabolique se caractérise par une obésité viscérale. Elle devrait se calquer sur la périodicité du contrôle de la prise de poids, soit après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement (104,146).

- Glycémie

Il est recommandé de contrôler la glycémie après 3 mois et 12 mois de traitement, puis annuellement. Le prescripteur est invité à interroger, entre temps, le patient sur la survenue éventuelle de symptômes évocateurs d'un diabète. Des contrôles plus fréquents peuvent être nécessaires en fonction des données cliniques, des antécédents familiaux ou de la glycémie initiale (60,104,118,144,145).

- Bilan lipidique

La pratique d'un bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL, triglycérides) est recommandée 3 mois après l'instauration du traitement, puis après 5 ans en cas de bilan normal, ou plus fréquemment selon les données cliniques (prise de poids, diabète) (104,118,144,145).
Selon Meyer, le risque lipidogène étant variable en fonction du traitement antipsychotique administré au patient, la surveillance devrait rester de mise. Une surveillance annuelle est recommandée avec les antipsychotiques associés à un faible risque lipidogène (butyrophénones, rispéridone, aripiprazole), sauf si le bilan initial était perturbé. La surveillance devrait être trimestrielle avec les médicaments à fort potentiel lipidogène que sont les phénothiazines, la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine. Elle peut être réduite par la suite à une surveillance semestrielle si les taux de lipides restent normaux (60,117)

D'autres auteurs suggèrent une surveillance lipidique, après 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement puis annuellement quel que soit l'antipsychotique de deuxième génération utilisé. Cette volonté d'instaurer une périodicité dans la surveillance du profil lipidique s'appuie sur le fait qu'un dérèglement du profil lipidique peut avoir lieu sans prise de poids significative (104).

- Pression artérielle

Il est recommandé de contrôler la pression artérielle après 3 mois de traitement puis une fois par an. La fréquence peut être plus importante si cliniquement indiquée (104,144,145).

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	×	×	×	×		
Périmètre ombilical	×					
Glycémie à jeun	×		×		×	
Bilan lipidique	×		×			×
Pression artérielle	×		×		×	

Tableau 8: Recommandations sur le suivi du. syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques de seconde génération (147)

T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement

5.1.3 Recommandations avant instauration du traitement

Globalement, on peut identifier plusieurs niveaux d'intervention comme stratégie de prévention de ces effets secondaires.

Le premier facteur à considérer étant le choix de l'antipsychotique. Bien qu'un traitement optimal de la maladie psychiatrique soit à privilégier, il faut être attentif au fait que le choix de la molécule reste le facteur principal pour la survenue d'effets métaboliques. Sur le plan psychiatrique, plusieurs éléments entrent en ligne de compte dans le choix d'un antipsychotique. Ainsi, la nature et la gravité de la maladie, la réponse thérapeutique aux traitements précédents éventuels, la préférence exprimée par le patient, la comorbidité psychiatrique ou somatique, l'efficacité attendue de la médication et son profil d'effets secondaires métaboliques, extrapyramidaux ou autres sont à considérer. Une analyse du rapport risques/bénéfices pour chaque patient est donc nécessaire (148).

Une collaboration accrue entre le médecin psychiatre et le médecin somatique, avec une information au patient, sont souhaitables et à rechercher activement.
Finalement, une autre variable importante à considérer est celle de la comédication. En effet, les antipsychotiques peuvent être administrés avec d'autres médicaments tels que les antidépresseurs, le lithium (rôle dans la régulation thymique) ou encore le valproate. Ces derniers peuvent induire un gain pondéral conséquent et, pris en association avec un antipsychotique, aggraver un syndrome métabolique induit par l'antipsychotique seul (149).

5.2 Traitements du syndrome métabolique

Normalement, tous les patients recevant un antipsychotique de seconde génération, quel que soit le diagnostic, devraient être soumis à un dépistage de base approprié et à une surveillance continue (83,145).
Toutefois, selon l'étude CATIE, 74% des patients arrêtent prématurément leur traitement dans les 18 mois. Cet arrêt serait dû à une efficacité insuffisante, une intolérance ou une décision du patient pour un autre motif. Cela montre l'importance de l'information et de la psychoéducation lors de l'entretien avec le patient (143).

La base du traitement du syndrome métabolique est d'améliorer la qualité de vie, en favorisant l'activité physique régulière dans la mesure du possible pour le patient schizophrène, une alimentation saine et l'arrêt du tabagisme (150,151).
Il a été montré qu'une intervention basée sur une meilleure hygiène de vie réduit de 58% le risque de développer un diabète de type 2 au bout de 3 années de suivi; autrement dit, chez les personnes à risque, cet effet remarquable permettrait de retarder la survenue d'un diabète de type 2 et diminuerait de 20% le risque global de développer un diabète de type 2 (152).

5.2.1 Mesure hygiéno-diététiques

La prise en charge s'intègre à une démarche éducative, qui comporte un "état des lieux" concernant l'hygiène alimentaire et l'exercice physique, conduisant à fixer, en accord avec le patient, des objectifs et un suivi. Les conseils portant sur l'alimentation et l'activité physique

doivent tenir compte du contexte de vie du patient : patient hospitalisé ou en suivi ambulatoire, ayant ou non la possibilité de faire lui-même ses courses, de cuisiner, etc.

5.2.1.1 Impact de l'alimentation

Outre la perte de poids, la modification quantitative et/ou qualitative du contenu des macronutriments dans l'alimentation pourrait également jouer un rôle sur certaines composantes du syndrome métabolique et dans les troubles de la régulation de la glycémie (153).

La déclaration scientifique de l'AHA (American Heart Association) sur la prise en charge du syndrome métabolique propose d'adopter en plus de la restriction calorique totale qui permet de réduire la masse grasse, un régime alimentaire de meilleure qualité pour réduire les effets athérogènes de certains aliments. Celui-ci devra avoir une faible teneur en acide gras saturés, en sodium, en sucres simples et contenir davantage de légumes, de grains entiers et de fruits (154).

5.2.1.2 Pratique d'une activité physique

La pratique d'une activité physique doit être régulière et maintenue au long cours. Les recommandations de l'OMS pour les adultes de 18 à 64 ans sont les suivantes :

- Les adultes âgés de 18 à 64 ans devraient pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue (155).
- L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes. Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue(155).

- Des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués au moins deux jours par semaine (155).

Par conséquent, l'activité physique régulière freine la survenue et favorise la réduction de l'adiposité abdominale et des multiples anomalies métaboliques associées (156).

5.2.1.3 Conclusion

En conséquence, les stratégies préventives pour traiter la prise de poids sont les plus efficaces. Cette déclaration s'appuie sur 16 études publiées entre 2000 et 2008, qui montrent que les interventions comportementales empêchent ou inversent la prise de poids. Elles se sont s'appuyées sur une alimentation saine et/ou de l'activité physique ou des thérapies comportementales ou encore des techniques de motivation.
En moyenne, au bout de 12 à 16 semaines d'interventions tant sur l'alimentation que par la pratique d'une activité physique, la perte de poids était de 2,63 kg ; au bout de 6 mois d'intervention elle était de 4,24 kg ; et enfin après 12 à 18 mois d'intervention elle retombe à 3,05 kg (104,157).

Par ailleurs, des études ont montré, qu'après un amaigrissement modéré, une réduction de 5 à 10% de poids initial ainsi qu'une amélioration des taux des marqueurs du syndrome métabolique étaient notables (158,159).
Les raisons de cette amélioration s'expliquent par le fait que la graisse viscérale est la plus facile à mobiliser. Ainsi, il a été montré qu'un amaigrissement de l'ordre de 10% du poids initial réduit de 25 à 30% la quantité de masse grasse périviscérale, ce qui permettrait de corriger en partie certaines anomalies métaboliques, facteurs de risque cardio-vasculaire (160,161).

Toutefois, il est essentiel de ne pas proposer trop de changements à la fois. Une augmentation de l'activité physique est généralement une action très payante chez le sujet présentant un syndrome métabolique. Dans certains cas, même si le patient ne perd pas de poids, il peut obtenir une amélioration de son profil métabolique et cardiovasculaire. Il est généralement nécessaire d'accorder une période d'environ six mois au patient pour modifier ses habitudes de vie. Si, en revanche, le patient n'a pas réellement modifié ses habitudes, il apparaît alors nécessaire de se fixer des objectifs concrets pour passer à l'action. L'implication de l'entourage

dans cet objectif de stabilisation ou de perte de poids peut permettre d'obtenir de meilleurs résultats (104,157).

5.2.2 Traitements pharmacologiques

Aucun traitement médicamenteux ne doit être débuté avant d'avoir accordé environ six mois au patient pour qu'il travaille sur ses habitudes de vie, et ce, même présence de facteurs de risque établi. Si, après six mois, les anomalies métaboliques se sont peu améliorées, soit parce que le patient rencontre des difficultés à changer ses habitudes, soit parce que la réponse obtenue est insuffisante, la prescription de certains médicaments pour traiter la dyslipidémie, l'hypertension artérielle ou l'hyperglycémie est indiquée. Il est toutefois très important que le patient maintienne son effort concernant les mesures hygiéno-diététiques.

5.2.2.1 Médicaments favorisant la perte de poids

Orlistat

L'orlistat (Alli® ; Xenical®), inhibiteur de la lipase intestinale, diminue, d'environ 30%, l'absorption des graisses ingérées. La posologie usuelle est de 120 mg, trois fois par jour. Une perte de poids significative est observée en association avec un régime alimentaire équilibré réduit de 500-600 kcal par rapport aux apports caloriques antérieurs. À cet amaigrissement, s'associent une réduction de l'hyperinsulinisme, une amélioration de la tolérance glucidique et une réduction du cholestérol, partiellement indépendante de la perte pondérale (162).
Enfin, l'étude Xendos («Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects»), d'une durée de 4 ans, a confirmé l'effet favorable de l'orlistat sur l'apparition du diabète de type 2 chez des sujets obèses (IMC >30 kg/m2) non diabétiques (réduction du risque relatif de 37%), surtout chez ceux avec une intolérance au glucose à l'inclusion, tout en améliorant aussi plusieurs des paramètres du syndrome métabolique (163).

Depuis la commercialisation de l'orlistat, l'analyse des données internationales de pharmacovigilance a conduit l'Agence européenne du médicament à émettre une mise en garde contre le risque de survenue de pancréatite (décembre 2009). Plus récemment, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a alerté les professionnels de santé du risque

d'atteintes hépatiques rares, mais graves, rapportées chez des patients traités par orlistat. Dans l'attente des résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'orlistat, l'ANSM recommande aux médecins d'informer les patients de ce risque, ainsi que de la nécessité de l'arrêt immédiat de tout traitement en cas de signe d'atteinte hépatique (septembre 2011) (164–166).

Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), au regard de l'efficacité modeste de l'orlistat, de ses effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autres avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux), sa prescription n'est pas recommandée (167).

5.2.2.2 Médicament améliorant la sensibilité à l'insuline

Metformine

Le chlorhydrate de metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et post-prandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie (168).

Le chlorhydrate de metformine peut agir par trois mécanismes (168,169):

- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase (168) et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour (168).

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, le chlorhydrate de metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : le chlorhydrate de metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides (168).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, en particulier des diarrhées. Les biguanides sont contre-indiqués en cas d'ischémie, d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque (31,168).

Des méta-analyses apportent des précisions quant à l'intérêt de l'utilisation de la metformine lors d'une prise de poids sous antipsychotique de seconde génération et d'une modification de la glycémie. La metformine montre une efficacité supérieure lorsqu'elle est administrée tôt dans le cadre d'une prise de poids rapide. L'administration quotidienne de metformine à une dose supérieure à 750 mg par jour permet de perdre de la masse grasse et ainsi de stabiliser le poids, de diminuer l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose. La metformine doit être administrée de façon curative et non préventive (75,83,104,170).

Une méta-analyse, publiée en 2010 dans le « British Journal of Clinical Pharmacology » regroupant 4 études réunissant 105 patients, à propos de l'utilisation de la metformine lors d'une prise de poids sous olanzapine a montré d'importants résultats. La dose minimale de metformine était de 750 mg dans chaque étude. Après 12 semaines de traitement, en moyenne la perte de poids était de 5,02 kg, le tour de taille était réduit de 1,42cm et l'IMC diminuait de 1,82 kg/m2 (169).

5.2.2.3 Médicaments ciblant les anomalies du profil lipidique

Les statines

Ce sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme qui permet la biosynthèse du cholestérol. Elles sont indiquées en première intention dans le cadre des hypercholestérolémies, en prévention des accidents cardiovasculaires. Les molécules disponibles sont l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine.

Les principaux effets indésirables sont bénins. On retrouve entre autres des troubles digestifs (constipation, nausées, flatulences, diarrhées, douleurs abdominales), maux de tête, fatigue, vertiges ou crampes.

D'autres effets indésirables plus sévères mais plus rares surviennent à forte dose. Par exemple, on retrouve une atteinte hépatique, des crampes, une rhabdomyolyse, des myalgies. Les statines sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité au produit ou d'insuffisance hépato-cellulaire.

La prescription de statines nécessite un bilan hépatique pré-thérapeutique et une surveillance des transaminases, des gamma-glutamyl transférase (γ-GT) et des créatines phosphokinases (CPK) à un, trois, six mois et un an. Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale doit faire arrêter le traitement ; la surveillance des CPK permet de dépister une rhabdomyolyse.

(31,171)

Les fibrates

Les médicaments de la famille des fibrates diminuent le taux de cholestérol LDL par l'activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha (PPAR alpha).
Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fénofibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha (PPAR alpha).
Par l'activation du PPAR alpha, le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et la réduction de la production d'apoprotéine CIII. Ils sont utilisés lorsque les statines sont restées sans effet ou ont provoqué des effets indésirables gênants.

Les effets indésirables observés peuvent varier selon les substances : digestion difficile, nausées, diarrhée, rash cutané, photosensibilité, vertiges ou asthénie.
D'autres effets secondaires, plus graves mais plus rares peuvent survenir. Ainsi myalgies, rhabdomyolyse, hépatotoxicité, lithiase biliaire en sont des exemples.
La prescription de fibrates nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale et des transaminases hépatiques.

(31,171)

5.2.2.4 Traitement de l'hypertension artérielle

Le traitement de l'hypertension artérielle est particulièrement important chez les patients présentant un syndrome métabolique. En présence d'une obésité, il est souvent habituel de devoir recourir à plusieurs médicaments antihypertenseurs pour atteindre les objectifs thérapeutiques (pression <130/ 85 mmHg) (172,173)

En présence d'un syndrome métabolique, il est recommandé de privilégier en première intention des molécules qui ont tendance à améliorer la sensibilité à l'insuline plutôt que celles qui sont neutres, voire délétères, vis-à-vis de ce paramètre· Diverses molécules ont été testées avec succès à cet égard. C'est le cas des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, à privilégier

en première intention chez le sujet hypertendu porteur d'un syndrome métabolique, médicaments qui ont montré leur capacité à réduire la survenue d'un diabète de type 2 dans cette population de sujets hypertendus (154,173)

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) regroupent :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui réduisent la transformation de l'angiotensine I (Ang I) en angiotensine II (Ang II) et dont le chef de file est le captopril,
- les antagonistes des récepteurs de type 1 de l'Angiotensine II (ARA II ou sartans) dont le chef de file est le losartan,
- les inhibiteurs directs de rénine (IDR) qui réduisent la formation d'Angiotensine I à partir de l'angiotensinogène dont le seul représentant commercialisé est l'aliskiren.

(174)

Les effets indésirables des ISRA peuvent être :

- communs aux trois classes : hyperkaliémie, insuffisance rénale, hypotension, hyponatrémie, hypovolémie justifiant des précautions d'emploi et une surveillance de la fonction rénale,
- ou spécifiques d'une classe comme la toux ou les angiœdèmes avec les IEC, ou bien les diarrhées avec l'aliskiren.

(174,175)

6 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome métabolique

La prise en charge du patient schizophrène requiert une collaboration pluridisciplinaire entre tous les acteurs de santé. Cela va du psychiatre à la diététicienne par exemple. Le pharmacien trouve sa place dans ce parcours lors de la délivrance des traitements au patient. Toutefois, ce dernier reste peu impliqué auprès du patient souffrant de schizophrénie.

Le pharmacien peut jouer un rôle prépondérant dans l'amélioration de l'observance du patient face à son traitement en dépit des effets indésirables. Une étude menée aux Etats-Unis a évalué le bénéfice du conseil du pharmacien sur l'observance des traitements grâce à des visites du

professionnel de santé rappelant la nécessité de bien prendre son traitement et mettant en place un emballage à l'unité pour simplifier les prises ainsi qu'un rappel des renouvellement deux semaines avant les dates prévues. Une amélioration de 30% de l'observance a pu être constaté (176).

Toutefois, il est intéressant de préciser que le système de santé américain est différent du système français dans lequel la délivrance à l'unité n'est pas de mise.

De plus les patients psychotiques peuvent être en demande de renseignement sur les buts thérapeutiques, les effets secondaires, le risque d'interaction des principes actifs avec d'autres substances (177). Le pharmacien a donc un rôle d'informateur et se doit de répondre aux attentes du patient.

Le pharmacien d'officine a en outre un rôle à jouer dans la détection et la surveillance des effets indésirables non négligeable lors de la prise d'antipsychotiques. Cette surveillance a lieu tout au long de la prise du traitement médicamenteux (dans la plupart des cas à vie).
La surveillance des effets indésirables, et notamment des symptômes caractérisant le syndrome métabolique est essentielle. Une étude menée en 2017 au Royaume-Uni auprès de cinquante patients souffrant de schizophrénie a utilisé une échelle de mesure des effets secondaires, « the Maudsley Side Effects (MSE) », pour identifier les effets indésirables les plus gênants pour les patients. Selon les résultats obtenus, l'effet indésirable jugé étant le plus important et le plus sévère par les patients était la prise de poids induite par le traitement (178).

Le pharmacien, qui voit régulièrement le patient puisque celui-ci vient chercher son traitement chaque mois, est le professionnel de santé le plus à même de déceler les symptômes du syndrome métabolique. En effet, il peut au décours de la discussion au comptoir avec le patient, ou dans un local dédié et où la confidentialité est de mise, l'interroger sur son état de santé général.

Néanmoins la déclaration d'un effet secondaire par le patient demeure rare, car oublié ou jugé trop embarrassant pour en parler surtout lorsque cela concerne la sphère intime (galactorrhée, troubles sexuels, énurésies) (178). Avec l'accord du patient, le pharmacien peut informer le

médecin généraliste ou encore le psychiatre pour trouver une solution et améliorer la qualité de vie du patient, favorisant ainsi l'observance du traitement par le patient.

Le pharmacien semble être le seul professionnel de santé ayant la possibilité d'avoir accès au dossier complet pharmacologique du patient, ce qui est un avantage considérable par rapport aux autres professionnels de santé. De plus, il pourrait jouer un rôle très important dans l'observance du patient en instaurant une relation de confiance au fur et à mesure au comptoir, puis de façon plus poussée, dans l'avenir, à travers des entretiens pharmaceutiques individuels permettant un suivi personnalisé pendant lesquels toutes les notions de la maladie et de la pathologie pourront être abordées.

De nos jours, la plupart des pharmacies dispose d'un site internet. On pourrait facilement imaginer développer une page web sur laquelle des créneaux d'entretiens dédiées aux patients schizophrènes seraient disponibles. Ainsi, la famille ou l'aidant du patient pourrait prendre rendez-vous en ligne et pourrait participer avec le patient à ces sessions d'éducation thérapeutique.
En effet, si aujourd'hui l'ETP est bien en place pour des pathologies chroniques somatiques, comme le diabète ou les maladies cardiaques, cette approche d'éducation thérapeutique pour le patient souffrant de schizophrénie est encore très peu développée en France.

Je proposerai le déroulé suivant pour un entretien avec un patient souffrant de schizophrénie. Au préalable je préparerais un formulaire comportant les informations du patient requises (nom, prénom, âge, sexe, anamnèse, différents traitements ayant déjà été prescrits, date de début de la pathologie):

- Établir un diagnostic éducatif : cela passe par l'échange avec le patient/famille. Le but serait d'expliquer dans un premier temps au patient l'objectif de cet accompagnement. L'objectif pour le pharmacien est de recueillir et comprendre les besoins et les attentes du patient, en tenant compte de sa vision actuelle de la maladie, son parcours de santé, son contexte de vie.
- Le syndrome métabolique étant à l'origine des effets indésirables handicapants, je proposerais au patient de prendre dans un premier temps sa taille, son poids, son périmètre de taille, sa tension artérielle ainsi que sa glycémie. Je calculerais son IMC.

Je renseignerais ces informations sur le formulaire. Cela permet au pharmacien de détecter l'absence ou à l'inverse l'aggravation du syndrome métabolique.

- Je procéderais à une négociation des objectifs. En effet il s'agit de proposer et non d'imposer des solutions au patient. Celles-ci doivent pouvoir s'intégrer dans son mode de vie quotidien, s'adapter au contexte social dans lequel il vit. Il s'agit de hiérarchiser des compétences à acquérir en conservant des buts réalistes que le patient est prêt à accepter ou capable d'atteindre. Par exemple, en cas de prise de poids excessive liée à une sédentarité, je lui proposerais de sortir se promener une dizaine de minutes dans un premier temps, le but étant de familiariser le patient avec cette nouvelle habitude. Ces objectifs thérapeutiques sont liés à des objectifs éducatifs souvent comportementaux ou psychosociaux. Les objectifs doivent inclure une ou des actions, être évaluables, et être soumis à échéance.
- Enfin au terme de l'entretien mené, je lui demanderais son ressenti, ce qui lui a plu / déplu et lui suggérerais de maintenir ce suivi en lui fixant un nouveau rendez-vous.

Une évaluation des résultats obtenus à l'issu de ce processus éducatif est nécessaire (perte de poids, perte de tour de taille, diminution pression artérielle, diminution de la glycémie).
Une version dématérialisée est tout à fait envisageable. On peut proposer la mise en place d'un serveur sécurisé où le déroulé et l'évolution des résultats de ces entretiens seraient accessibles aux différents professionnels de santé encadrant le patient. On retrouverait également sur ce serveur les différents dosages biologiques prescrits par le médecin et transmis directement par le laboratoire d'analyses médicales permettant au pharmacien d'avoir une vue d'ensemble (le risque d'oubli de la part du patient de ses résultats biologiques lors de son entretien pharmaceutique étant trop important).

En outre, on pourrait imaginer une pratique similaire à plus grande échelle avec un groupe de patients dont les objectifs seraient les mêmes et avec une équipe pluridisciplinaire regroupant différents professionnels de santé. Le pharmacien se réserverait 1 journée / semaine pour intervenir dans des structures spécialisées (association pour patients, EHPAD, hôpital).

En conclusion, la schizophrénie étant une pathologie ubiquiste, n'importe quel pharmacien peut s'y retrouver confronté. Cela passe par la mise en place d'une relation de confiance par le

pharmacien avant une adhésion complète du patient. Le suivi du patient requiert souvent l'implication de l'entourage et des proches.

Le pharmacien demeure l'interlocuteur de premier choix pour les familles puisqu'il est assez simple pour eux d'aller le voir à l'officine et de discuter avec lui des difficultés quotidiennes rencontrées. Le pharmacien est dans son devoir d'écouter, de rassurer et de trouver une solution en les orientant au bon endroit et en continuant à suivre leur évolution.

7 Conclusion

Le syndrome métabolique suscite un intérêt croissant depuis une dizaine d'années. Il présente une physiopathologie complexe dans laquelle le tissu adipeux viscéral, le plus actif sur le plan métabolique, joue un rôle majeur. Il est étroitement (mais non automatiquement) associé à une résistance à l'action de l'insuline.

Il est nécessaire de développer la prise en charge du syndrome métabolique dès à présent afin de réduire la morbi-mortalité de ces patients souffrants de maladie mentale. Une prise en charge pluridisciplinaire permettrait une évolution favorable à ce problème : le médecin dans son rôle de prescripteur et d'évaluation des risques, et le pharmacien avec un rôle plus actif de sensibilisation et d'alerte de survenue des risques.

Bibliographie

1. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/

2. Crocq MA. Les principes du DSM. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 oct 2014;172(8):653-8.

3. DEBRAY Q. Psychopathologie de l'adulte. In: Psychopathologie de l'adulte. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005.

4. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 2010;

5. Amato T, Saoud M. La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements. Masson. 2006.

6. Costentin J. Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. 2004;

7. Masson E. Épidémiologie des troubles schizophréniques [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/102970/epidemiologie-des-troubles-schizophreniques

8. Schizophrénie [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.fondation-fondamental.org/node/31

9. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014;

10. Carlsson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 20e éd. 1963;140-4.

11. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia?1. Psychological Medicine. nov 1977;7(4):583-97.

12. Baumeister AA, Francis JL. Historical Development of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. Journal of the History of the Neurosciences. 1 sept 2002;11(3):265-77.

13. Seeman P, Lee T, Cha-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/ dopamine receptors. 1976;(261):717-9.

14. El Mostafa Makani. Schizophrénie [Internet]. 17:42:39 UTC [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.slideshare.net/elmostafamakani/schizophrnie-35189269

15. Pharmacologie_des_neuroleptiques.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.schizophrenies.fr/PDF/Pharmacologie_des_neuroleptiques.pdf

16. Synthèse et catabolisme de la dopamine [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-

connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements/parkinson3.gif/image_view_fullscreen

17. ABDEL SAMAD T. Regulation de l'expression genique et etude fonctionnelle du gene codant pour le recepteur dopaminergique d2 [Internet] [These de doctorat]. Strasbourg 1; 1998 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: https://www.theses.fr/1998STR13192

18. Landry, Gies. Pharmacologie. Dunod; 2003. 351 p.

19. Krebs MO. Chapitre 4. Modèles physiopathologiques : modèle neurodéveloppemental, maturation cérébrale et « double hit ». In: Signes précoces de schizophrénie [Internet]. Paris: Dunod; 2015 [cité 8 sept 2022]. p. 53-66. (Psychothérapies). Disponible sur: https://www.cairn.info/signes-precoces-de-schizophrenie--9782100738434-p-53.htm

20. Tamminga CA, Davis JM. The neuropharmacology of psychosis. Schizophr Bull. 2007;(33):937-46.

21. Nayer AD, Masson A, Delatte B, Desseilles M, Mallet L, Pirson O. Nouvelles pistes de recherche en psychopharmacologie dans le domaine de la schizophrénie. :24.

22. Nayer AD, Masson A, Delatte B, Desseilles M, Mallet L, Pirson O. Nouvelles pistes de recherche en psychopharmacologie dans le domaine de la schizophrénie. :24.

23. Krebs MO, CPNLF. Signes précoces de schizophrénie. Dunod; 2015. 236 p.

24. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. (374):635-645.

25. Gaebel W, Zielasek J. Future classification of psychotic disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;(259):Suppl 2, S213-218.

26. Iglewicz A, Meeks TW, Jeste DV. New wine in old bottle: late-life psychosis. Psychiatr Clin North Am. 2011;34:295-318,.

27. Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. Front Behav Neurosci. 2011;5.

28. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Wolfgang Fleischhacker W, et al. For The Eufest Study Group, . Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. European neuropsychopharmacology. the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2012;

29. Aronson JK. Old drugs – new uses. Br J Clin Pharmacol. nov 2007;64(5):563-5.

30. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. 2007;3:495-500.

31. Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Elsevier Masson; 2010.

32. Massat-Bourrat S. Des phénothiazines à la chlorpromazine : les destinées multiples d'un colorant sans couleur [Internet] [These de doctorat]. Strasbourg 1; 2004 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.theses.fr/2004STR13204

33. DELAY J, DENIKER P, HARL JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action. 1952;110:112-7.

34. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. 1988;45:789-96.

35. LAMBERT PA, REVOL L. Psychopharmacological and clinical classification of different neuroleptic drugs. General therapeutic indications in psychoses. 1960;68:1509-11.

36. COLONNA L. Dictionnaire des neuroleptiques. J.B. Baillière. Paris; 1989.

37. Neuroleptiques [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/neurol/chron.htm

38. Senon PJL. UNIVERSITE DE POITIERS FACULTE DE MEDECINE. :27.

39. Bolzinger A. Deniker Pierre, Ginestet Daniel, Loo Henri. — Maniement des médicaments psychotropes, Paris, Doin Editeur, 1980. Bulletin de psychologie. 1982;35(356):825-6.

40. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. 1972;13:123-31.

41. Petit M, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. 1978;306.

42. John MD. Dose equivalence of the anti-psychotic drugs. 1974;11:65-9.

43. Durand DV, Jeunne CL, Aslangul E, Bertin P, Collectif. Dorosz Guide pratique des médicaments. Maloine. 2008.

44. Olié JP, Dalery J, Azorin JM. Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution. ETICOM-Acanthe. 2001.

45. Katzung BG. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin. 2000.

46. Abdolmaleky HM, Faraone S, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. 2004;67:53-62.

47. Amar A, Segman RH, Shtrussberg S, Sherman L, Safirman C, Lerer B, et al. An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. 1998;1:41-4.

48. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. : 2004;464-70.

49. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 1 nov 2005;2(4):282-99.

50. Gasman I, Allilaire JF. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. Masson. 2009.

51. guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pd

52. Bouvard PM, Walliser PB. La Psychiatrie d'aujourd'hui : Du diagnostic au traitement. Odile Jacob. 2003.

53. Sharma A, Madaan V, Petty F. Propranolol Treatment for Neuroleptic-Induced Akathisia. 2005;7:202-3.

54. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. 2000;22:73-81.

55. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1 [Internet]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.html

56. FMPMC-PS - Pharmacologie2 - DCEM1 [Internet]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.2.html

57. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. 1999;S75-86.

58. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Antipsychotiques atypiques et syndrome malin des neuroleptiques : brève revue de la littérature. L'Encéphale. 1 déc 2008;34(6):618-24.

59. Vidal. Dictionnaire Vidal 2011 (French version of American Physician's Desk Reference (PDR)) (Dictionnaire Vidal (French & European Publishing)) (French Edition). (French & European Pubns, 2011).

60. Modalités d'utilisation des neuroleptiques.pdf [Internet]. Disponible sur: http://randy.royledoux.free.fr/MER%20Comportement%20normal%20et%20pathologique/Articles%20Thibaut/Modalit%C3%A9s%20d%27utilisation%20des%20neuroleptiques.pdf

61. PLAZE M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. 2008;34:S237-S241.

62. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5- HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. 1999;156:286-93.

63. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and

the Risk of Sudden Cardiac Death. New England Journal of Medicine. 15 janv 2009;360(3):225-35.

64. Biotteau M, Receveur-Doucet C, Suzanne I, Gaillard P, Camus V. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 mars 2008;166(2):93-101.

65. DeNayer A, DeHert M, Scheen A, VanGaal L, Peuskens J. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir. L'Encéphale. 1 avr 2007;33(2):197-202.

66. Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. La Presse Médicale. 1 mai 2012;41(5):e238-43.

67. Alberti K, Zimmet P. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. 1998;15:539.

68. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. Diabetes & Metabolism. 1 nov 2003;29(5):526-32.

69. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). 2001;285:2486.

70. Enquete-epidemiologique-sur-le-suproids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf [Internet]. Disponible sur: https://csohn.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/44/2021/09/Resultats-Obepi-Roche-2020-enquête-épidémiologique-sur-le-surpoids-et-lobésite.pdf

71. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours

72. Després JP. L'obésité abdominale, une maladie métabolique. 2007;

73. Saravane D, et al. Elaborations de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. Encéphale 2009; 35(4) : 330-9.

74. Barnett AH et al. Minimizing metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity, and dyslipidaemia. J Psychopharmacol 2007; 21:357-73.

75. De Hert M et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. World Psychiatry 2009;8:15-22.

76. Poulin M. Atypical antipsychotics in psychiatric practice: practical implications for clinical monitoring. 2005;50:555-62.

77. Bottai T. Antipsychotics and the risk of diabetes : a general data review. 2005;20:349-57.

78. Keefe RE, Bilder RM, Davis SM & et al. NEurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the catie trial. Arch. Gen. Psychiatry 64, 633–647 (2007).

79. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006 ; 51 : 480-90.

80. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010;123(2–3):225-33.

81. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. PLoS One 2014;9(4):e94112.

82. Franck N, Fromager F, Thibaut F. 6 - Effets indésirables des antipsychotiques. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. Prescrire les antipsychotiques [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 août 2022]. p. 101-60. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746338000064

83. Megna, J. L., Schwartz, T. L., Siddiqui, U. A. & Herrera Rojas, M. Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr. 23, 131– 140 (2011).

84. Gunes, A., Melkersson, K. I., Scordo, M. G. & Dahl, M.-L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. J. Clin. Psychopharmacol. 29, 65–68 (2009).

85. Mulder, H. et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. J. Clin. Psychopharmacol. 27, 338– 343 (2007).

86. Albaugh, V. L., Singareddy, R., Mauger, D. & Lynch, C. J. A double blind, placebo-controlled, randomized crossover study of the acute metabolic effects of olanzapine in healthy volunteers. PloS One 6, e22662 (2011).

87. Jin, H., Meyer, J. M., Mudaliar, S. & Jeste, D. V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. Schizophr. Res. 100, 70–85 (2008).

88. Cottier. Effets métaboliques et endocriniens des antipsychotiques atypiques. (2003). at <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=22980>.

89. CONE R.D. et al, Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nature neuroscience, 2005, 8, 571-578.

90. Orsini, J.-C. Neurobiologie du comportement alimentaire. (CPI Contemporary Publishing International - GB Science Publisher, 2003).

91. The Role of Leptin in Antipsychotic-Induced Weight Gain: Genetic and Non-Genetic Factors. at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317122/>.

92. Brömel, T. et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. Mol. Psychiatry 3, 76–80 (1998).

93. Theisen, F. M. et al. A prospective study of serum ghrelin levels in patients treated with clozapine. J. Neural Transm. Vienna Austria 1996 112, 1411–1416 (2005).

94. Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, A., La Pia, S. & Maj, M. Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment. J. Clin. Psychopharmacol. 22, 424–426 (2002).

95. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 : 5992–95.

96. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003; 37 : 649–61.

97. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101 : 8227–32.

98. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. Endocrinology 2003; 144 : 967–74.

99. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001; 409 : 194–8.

100. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. Lancet. 1989 ; 8636 : 495.

101. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-De Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in

patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. Diabetes Care. 2006; 29(4):786-790.

102. Henderson DC, Cagliero E, Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry. 2000 ; 157 (6): 975 - 81.

103. Yodd MU, DeLorenze G, Quesenberry Jr. CP, et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotics users differs according to agent: results from a multisite epidemiologic study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009 ; 18 : 791-9.

104. Hasnain M, Vueweg WVR, Fredrickson Sonja K, et al. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients recovering atypical antipsychotics. Primary Care Diabetes 2009 ; 3 : 5-15.

105. Rege S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. Aust New Zealand J Psychiatry 2008 ; 42 : 369-81.

106. Scheen AJ. Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes. Drugs 2003; 63: 1165–84.

107. Martins PJ, Haas M, Obici S. Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. Diabetes 2010;59:2418-25.

108. Johnson, D. E. et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perifused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic- induced diabetes and hyperglycemia. Diabetes 54, 1552–1558 (2005).

109. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, et al. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. Trends Endocrinol Metab 2014;25:593-600.

110. Simpson N, Maffei A, Freeby M, et al. Dopamine-mediated autocrine inhibitory circuit regulating human insulin secretion in vitro. Mol Endocrinol 2012;26:1757-72.

111. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. Curr Diab Rep 2003;3:207-13.

112. Richards AA, Hickman IJ, Wang AY, et al. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2006;26:232-7.

113. Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2012;32:390-3.

114. Hypolipidémiants [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/HYPOLIPIDEMIANS.PDF

115. Newcomer JW. ; Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects : a comprehensive literature review. CNS Drugs, 2005, 19, 1-93.

116. Newcomer JW. ; Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: A review of recent evidence. J Clin Psychiatry, 2007, 68, 20-27.

117. Meyer JM, Koro CE. ; The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophr Res, 2004, 7, 1-17.

118. Newcomer, J. W. Metabolic syndrome and mental illness. (2007).

119. Melkersson, K. & Dahl, M.-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs 64, 701–723 (2004).

120. Adverse Effects of Antipsychotic Medications - American Family Physician. at <http://www.aafp.org/afp/2010/0301/p617.html>.

121. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 mars 2007;21(1):9-16.

122. Olofsson SO, Stillemark-Billton P, Asp L. Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments. Trends Cardiovasc Med 2000;10:338–45.

123. Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. J Lipid Res 2001;42:1173–9.

124. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apo B production in normal weight and obese individuals. Diabetes 1993;42:833–42.

125. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, YkiJarvinen H, et al. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. Diabetes 1998; 47:779–87.

126. Taskinen MR, Kahri J, Koivisto V, Shepherd J, Packard CJ. Metabolism of HDL apolipoprotein A-I and A-II in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35:347–56.

127. Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. J Clin Invest 1993;92:2191–8.

128. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. J Clin Invest 1979;64:1309–19.

129. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et

al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709–16.

130. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia 2003;46:733–49.

131. Malmström R, Packard LJ, Caslake M, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. Diabetologia 1997;40:454–62.

132. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. Mol Cell 2000;6:77–86.

133. Laakso M. Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996;28: 341–5.

134. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) XI. Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. Diabet Med 1994;11:534–44.

135. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(suppl. 2):12–7.

136. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Vergès B. Inefficiency of insulin therapy to correct apolipoprotein A-I metabolic abnormalities in non insulino dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 2000;152: 229–37.

137. Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. Biochem Cell Biol 2004;82:170–90.

138. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabet Care 2004;27:1680–7.

139. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes 2003;52:239–43.

140. Shetty G, Economides P, Horton E, Mantzoros C, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. Diabet Care 2004;27:2450–7.

141. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. Diabetes Metab. nov 2003;29(5):526-532.

142. Girerd X, Dourmap C. Hypertension artérielle du syndrome métabolique. Feuill Biol.

47(270):49-53.

143. Chabroux, S., Haffen, E. & Penfornis, A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. Ann. Endocrinol. 70, 202–210 (2009).

144. MAP Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques - 6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf. at <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf>.

145. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 27, 596–601 (2004).

146. syndrome_metabolique.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/index.php/content/download/10270/76541/version/1/file/syndrome_metabolique.pdf

147. Choong E, Solida A, Lechaire C, Conus P, Eap CB. Suivi du syndrome métabolique induit par les antipsychotiques atypiques : recommandations et perspective pharmacogénétiques. Rev Med Suisse 2008 ; 1994-9.

148. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacological and nonpharmacological strategies for weight gain and metabolic disturbances in patients treated with antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006 ; 51 : 502-11.

149. Aronne LJ, Segal KR. Weight gain in the treatment of mood disorders. J Clin Psychiatry 2003 ; 64 (Suppl. 8) : 22-9.

150. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. Minerva Endocrinol 2004; 29: 31-45.

151. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr 2005; 25: 391-406.

152. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M et al. The costeffectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Ann Intern Med 2005; 142: 323-32.

153. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). Diabetes Care 2002; 25: 148- 98.

154. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive

Summary. Crit Pathw Cardiol. déc 2005;4(4):198-203.

155. Organisation mondiale de la santé. Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé. Genève; 2010 déc p. 60.

156. Wong SL, Janssen I, Ross R. Abdominal adipose tissue distribution and metabolic risk. Sports Med 2003; 33: 709-26.

157. Eapen, V. & John, G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we knou and where do we go? Australas. Psychiatry (2011).

158. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes 1992; 16: 397-415.

159. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res 2001; 9 (Suppl 4): 326S-34S.

160. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. BMJ 2001; 322: 716-20.

161. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2004; 110: 2952-67.

162. Keating GM, Jarvis B. Orlistat in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2001; 61: 2107-19.

163. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of oristat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155-61.

164. BDM : fiche [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_sp_anaes.php?p_code_cip=3400939159645&p_menu=FICHE&p_site=

165. Alli® (orlistat 60mg, gélules) : bilan après sept mois de commercialisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Alli-R-orlistat-60mg-gelules-bilan-apres-sept-mois-de-commercialisation-Point-d-information

166. Orlistat (Alli®, Xenical®) : Mise en garde concernant le risque d'hépatotoxicité - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

[Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Orlistat-Alli-R-Xenical-R-Mise-en-garde-concernant-le-risque-d-hepatotoxicite-Point-d-information

167. XENICAL (orlistat) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_443495/fr/xenical-orlistat

168. Metformine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html

169. Praharaj, S. K., Jana, A. K., Goyal, N. & Sinha, V. K. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 71, 377–382 (2011).

170. Ohaeri, J. U. & Akanji, A. O. Metabolic syndrome in severe mental disorders. Metab. Syndr. Relat. Disord. 9, 91–98 (2011).

171. Les médicaments contre l'excès de cholestérol [Internet]. VIDAL. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html

172. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.

173. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. Drugs 2004; 64: 2537-65.

174. Masson E. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1081165/inhibiteurs-du-systeme-renine-angiotensine

175. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials | The BMJ [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.bmj.com/content/346/bmj.f360

176. Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, et al. Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness. Schizophr Bull. 37(4) (2011) 727-736.

177. Palazzolo J, Midol N, Candau J. Vers une gestion autonome de la médication en psychiatrie ? Approche anthropologique. Annales Médico-Psychologiques 166 (2008) 717-726.

178. Wykes T, Evans J, Paton C, Barnes TRE, Taylor D, Bentall R, Dalto B, Ruffell T, Rose

D, Vitoratou S. What side effects are problematic for patients prescribed antipsychotic medication ? The Maudsley Side Effects (MSE) measure for antipsychotic medication. Psychol Med. 47(13) (2017 Oct) 2369-2378.

Résumé

L'arrivée sur le marché des antipsychotiques a représenté un progrès significatif dans le traitement des psychoses. Les antipsychotiques de première génération ou typiques constituent donc une révolution dans le traitement de la schizophrénie. Toutefois les effets indésirables sont nombreux et contraignants dans la vie quotidienne du patient.

Les antipsychotiques de seconde génération, ou atypiques, succèdent aux antipsychotiques de première génération et présentent une réponse améliorée au traitement des troubles du spectre de la schizophrénie. Ces antipsychotiques ont une efficacité comparable à celle des neuroleptiques typiques sur les symptômes positifs tout en ayant un effet moindre sur l'aggravation des symptômes négatifs. Par ailleurs, ils ont tendance à engendrer des effets indésirables moindres notamment extrapyramidaux. En conséquence, il est actuellement recommandé, que ce soit par les autorités européennes ou nord-américaines, de privilégier les antipsychotiques atypiques en première intention dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques. Toutefois, des publications récentes ont montré que leur prescription peut entraîner un syndrome métabolique avec une prise de poids parfois importante, une modification de l'indice de masse corporelle (IMC), une obésité abdominale, une altération du profil lipidique et glycémique et/ou une hypertension. De nombreux auteurs soulignent l'importance d'un suivi régulier et attentif des effets secondaires induits par ces médicaments, en particulier le syndrome métabolique.

Le traitement des patients schizophrènes par antipsychotiques a permis la désinstitutionalisation de nombre d'entre eux, qui ont alors commencés à fréquenter les officines. De ce fait, le pharmacien d'officine se retrouve désormais directement impliqué dans l'accompagnement thérapeutique des patients souffrant de schizophrénies et voit son domaine d'expertise élargit. Dans l'intérêt des patients, le pharmacien doit s'adapter et développer ses connaissances pour proposer un suivi efficace et adéquat.

Mots clés

- Antipsychotiques de première génération / typiques
- Antipsychotiques de seconde génération / atypiques
- Schizophrénie
- Symptômes positifs
- Symptômes négatifs
- Dopamine / sérotonine
- Effets indésirables extrapyramidaux
- Syndrome métabolique
- Obésité
- Dyslipidémie
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Physiopathologie du syndrome métabolique
- Prise en charge du syndrome métabolique
- Surveillance et suivi officinals du patient sous antipsychotiques