

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID- TLEMCEM

FACULTE DE MEDECINE

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

Thème

**Etude comparative entre les neuroleptiques
atypiques et les neuroleptiques classiques en terme d'efficacité**

Présenté par :

- ❖ BENGANA ILYES
- ❖ ATTAR IMADEDDINE

Encadré par : Pr. BENOSMANE

2013/2014

Remerciement Remerciement

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à monsieur **Pr BENOSMANE**, chef de service de neuropsychiatrie qui a mis à notre disposition tous les moyens humains et matériels pour mener à bien notre stage.

A **Dr Boucif**, maitre assistant en neuropsychiatrie pour nous avoir orienté, conseillé et guidé tous le long de ce travail.

A l'ensemble des maitres assistants, assistants du service de neuropsychiatrie.

A l'ensemble des résidents du service de neuropsychiatrie.

A l'ensemble des résidents du service d'épidémiologie.

Qui n'ont ménagé aucun effort pour nous encadrer, nous venir en aide, nous transmettre de précieuses connaissances, pour leurs judicieux conseils et leur constante disponibilités en dépit de leurs responsabilités et leurs charge de travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous remercions également tout le personnel paramédical et administratif de service de neuropsychiatrie pour leur gentillesse à notre égard.

Dédicaces Dédicaces

Nous dédions ce modeste travail à tous ceux qui sont chers :

A nos parents :

« Merci pour votre soutien moral et spirituel qui nous a accompagné depuis toujours, Que Dieu vous bénit ! »

A nos sœurs et frères :

« Serrons d'avantage la ceinture nous allons atteindre nos objectifs inch ALLAh. Que nos liens fraternels se resserrent d'avantage ! »

A nos conjoints :

« Que l'esprit d'unité qui règne entre nous se maintienne pour toujours ! »

A tous nos enseignants :

« Les mots nous ont toujours manqué pour exprimer toute l'affection que nous avons pour vous. On vous prie de trouver à travers ce modeste travail l'expression de notre profonde reconnaissance. Mille fois merci ! »

A nos amis :

« Je prie Dieu de tout cœur qu'il vous garde très longtemps auprès de nous. »

A tous les étudiants en médecine :

« Bon courage et bonne continuation à vous tous. »

Partie théorique

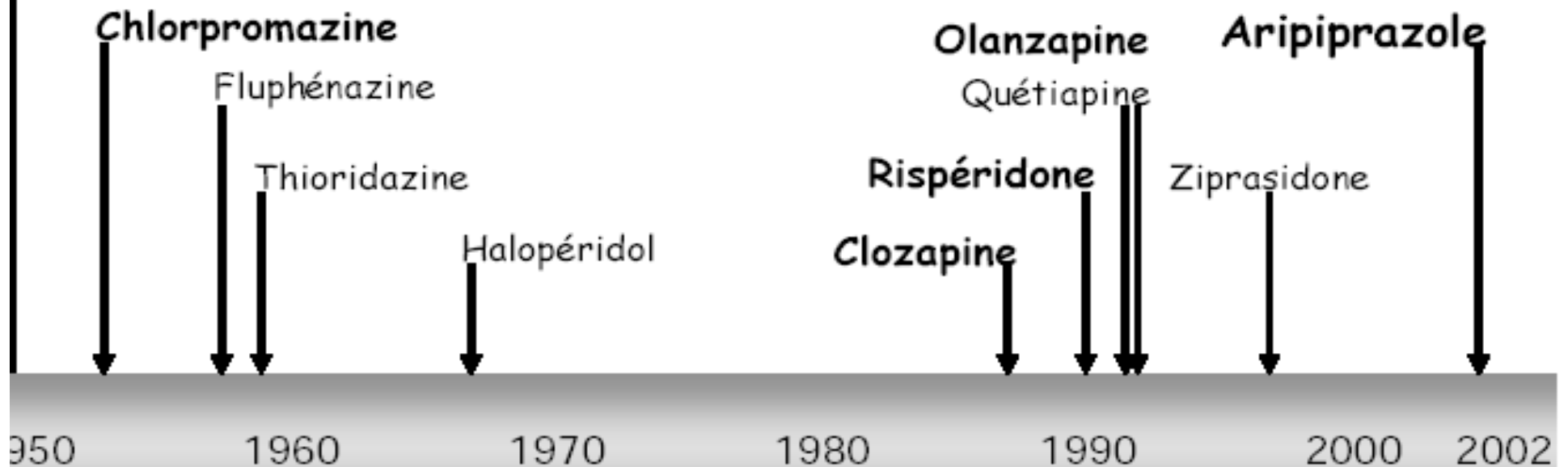
Introduction:

- Les neuroleptiques (NL):
 - progrès majeur de la psychopharmacologie
 - meilleure compréhension de la physiopathologie des psychoses
- Les antipsychotiques (AP):
 - Evolution ou révolution thérapeutique ?
 - Problème de terminologie

Le problème de la terminologie

- Neuroleptiques « classiques » versus Neuroleptiques « atypiques »?
- Antipsychotiques:
 - de 1^{ère} génération: neuroleptiques
 - 2^{ème} génération: rispéridone, olanzapine...
 - 3^{ème} génération: aripiprazole

Chronologie de l'introduction des antipsychotiques



PLAN

I. Les antipsychotiques de 1^{ère} génération: les NEUROLEPTIQUES

1. Rappel historique
2. Définition
3. Classifications
4. Effets pharmacologiques et mécanismes d'action
5. Indications et contre indications
6. Effets secondaires
7. Surveillance

II. Les antipsychotiques de 2^{ème} génération:

1. Classification
2. Mécanismes d'action
3. Effets secondaires

III. Les antipsychotiques de 3^{ème} génération: aripiprazole

Première partie:

Les

ANTIPSYCHOTIQUES de

Première Génération:

Les NEUROLEPTIQUES

RAPPEL

HISTORIQUE

« L'essor de la chimiothérapie des psychoses a si profondément modifié l'évolution de la psychiatrie, qu'il est pratiquement impossible d'imaginer ce qu'elle était auparavant »

Pierre Deniker

THERAPEUTIQUES VEGETALES



Calmants

pavot
mandragore
jusquiame
belladone
camphre



Purgatifs

hellébore
scammonée
diaséné

SAIGNEES

PSYCHOTROPES SEDATIFS DE SYNTHESE

Laudanum

Chloral (1869)

Barbituriques (1903)

Cocktails sédatifs (v. 1930)

L'avènement des neuroleptiques : les débuts d'une grande histoire

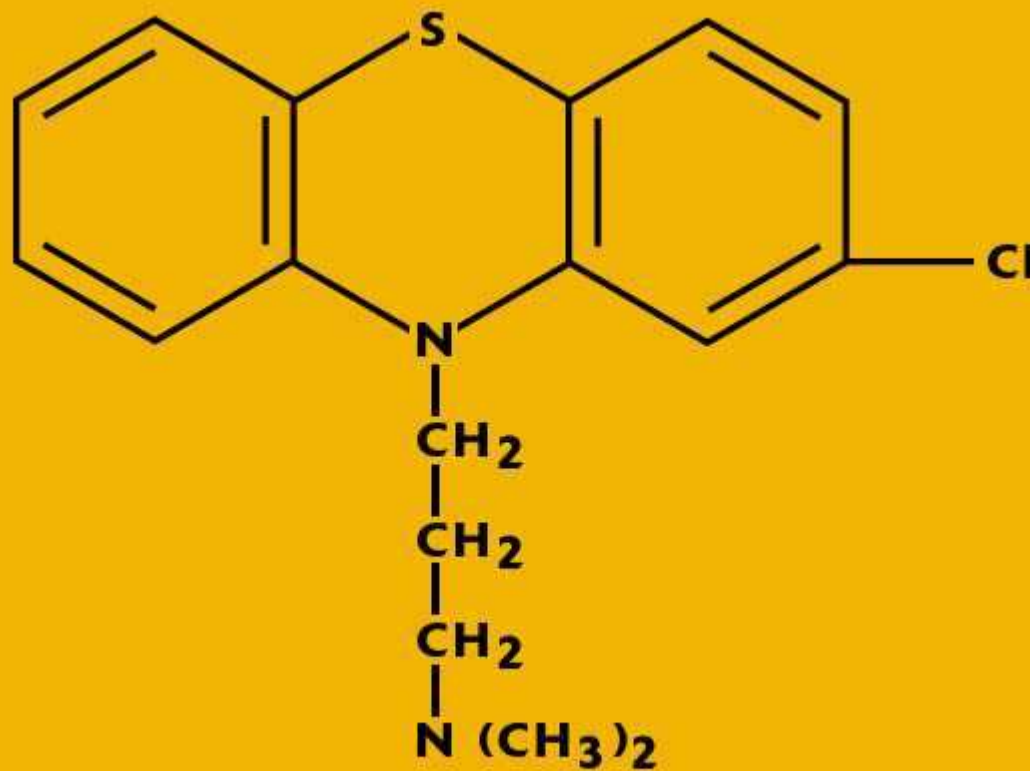
Issus des travaux sur les
antihistaminiques

synthèse (1937)

essais dans la PMD (1943)

essais dans l'agitation (1950)

Molécule de chlorpromazine (1950)



4560 RP (chlorpromazine)

chlorpromazine : premières indications



**Henri Laborit
(1914 - 1995)**

Février 1952 : LABORIT

Potentialisateur de l'anesthésie

Accessoirement inducteur du sommeil et générateur d'un état d'indifférence

Possible intérêt en chirurgie, en obstétrique et en neuropsychiatrie

Mars 1952 : HAMON et coll.

Effet sédatif d'une association chlorpromazine + barbiturique dans la manie

chlorpromazine : intérêt confirmé dans la psychose en monothérapie **Mai 1952**



Jean Delay **Pierre Deniker**

Efficace sur les psychoses
(manie, schizophrénie) en
monothérapie administrée de
façon continue et prolongée

Induction d'un ralentissement et
d'une indifférence

Carlsson : hypothèse
dopaminergique de la
schizophrénie

LARGACTIL® un produit à « large action »

Spécia

L'ANNÉE
1 9 5 3

qui vient de s'achever,
marque une étape importante dans l'évolution de la
Chimiothérapie, par la confirmation, sur le plan
clinique, des activités expérimentales multiples du

4560 R. P.

LARGACTIL

CHLORPROMAZINE

CHLORHYDRATE DE CHLORO-3-(DIMETHYLAMINO-3'PROPYL)-10-PIÉROTHIAZINE

découverte originale
des Laboratoires de Recherches

RHÔNE-POULENC

Découverte originale
des Laboratoires de Recherches Rhône-Poulenc où il fut préparé
par M. Charpentier, puis étudié et mis au point par M^{me} Courvoisier,
M^{re} Kolsky, MM. Fournel, Ducrot et Koetschet.

LE LARGACTIL
4560 R. P. CHLORPROMAZINE

s'est révélé un MÉDICAMENT NEUROLOGIQUE doué de possibilités
thérapeutiques très étendues, intéressant la plupart des domaines
de la Chirurgie et de la Médecine.

FACTEUR DE CALME ET D'APAISEMENT par stabilisation
du système nerveux neuro-végétatif central et périphérique,
POTENTIALISATEUR des anesthésiques généraux, des hypno-
tiques et des analgésiques, **ANTI-ÉMÉTIQUE, HYPNOTIQUE &**
SÉDATIF, le LARGACTIL trouve des indications d'emploi en chi-
rurgie, obstétrique, pédiatrie, pathologie médicale, neuro-psychiatrie.

Le LARGACTIL, né en 1951, introduit en thérapeutique en 1952,
a déjà fait l'objet de 350 publications dont le répertoire vous sera
prochainement adressé par nos Services d'Information Médicale.

Le Largactil, réalisé par la Société Spécia, est présenté
en comprimés à 25 mg, en ampoules de 5 cm³ à 25 mg pour injections intramusculaires,
en ampoules de 2 cm³ à 50 mg pour perfusions intraveineuses.

DOCUMENTATION ET ÉCHANTILLONS
SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE
S P E C I A
LABORATOIRES RHÔNE-POULENC
EXERCICES MÉRISSE, 38, CHATEAUBRIANT - PARIS - TÉLÉPHONE : BALZAC 14 34

PROPRIETES

calmant

• potentialisateur
de l'anesthésie

• antiémétique

• hypnotique

• sédatif

INDICATIONS

α chirurgie

α obstétrique

α pédiatrie

α médecine

α neuropsychiatrie

Reference Historique
1^{er} lot de fabrication

5 SUPPOSITOIRÉS 0,100 g

LARGACTIL

CONSERVER LES SUPPOSITOIRES A L'ABRI DE LA LUMIERE

Vigantia

5'

LARGACTIL
100

LARGACTIL
100

LARGACTIL
100

PSYCHOTROPES : des découvertes en cascade dans les années 50

Thymorégulateurs

lithium, 1949

Anxiolytiques

méprobamate (Equanil®), 1952

chlordiazépoxyde (Librium®), 1961

Antidépresseurs

iproniazide (Marsilid®), 1957

imipramine (Tofranil®), 1957

- **Conséquences de la découverte des NL:**

- A révolutionné les modalités de l'assistance psychiatrique

- Profondément modifié le cours évolutif des troubles psychotiques

- Assis les bases de la psychopharmacologie et de la Psychiatrie biologique (théorie dopaminergique de la SZ)

- Transformation des conditions et des modalités de prise en charge:

- Réduction des durées d'hospitalisation

- Psychothérapies, sociothérapie

- Transformation du profil clinique et évolutif des SZ:

- Diminution des formes catatoniques

- Plus grande fréquence des formes atténuées ou résiduelles (« guérisons sociales »: traitements ambulatoires et possibilités de réinsertion+++)

DEFINITION

En 1957, Delay et Deniker proposent 5 critères:

1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice

(rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, neutralité émotionnelle: action psycholeptique sans action hypnotique)

2. Diminution de l'agressivité et de l'agitation

3. Réduction des psychoses aiguës et chroniques

4. Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs

5. Action sous-corticale prédominante

CLASSIFICATIONS

I. Classifications thérapeutiques:

L'école française:

- **Lambert et Revol** (1960): effets sédatifs (côté gauche de l'axe) et incisif (côté droit)
- **Delay et Deniker** (1961): histogramme des 3 types d'action (excitation, délire et hallucinations, inertie)
- **Bobon et coll.** (1972): effets quantifiés sur une étoile à 6 branches (anti-délirant, anti-autistique, ataraxique, anti-maniaque, adrénolytique et extrapyramidal)
- **Deniker et Ginestet** (1976): 4 catégories de NL:
 - Sédatifs: effets végétatifs importants (lévomépromazine)
 - Polyvalents: actions sédatif, réductrice ou désinhibitrice selon posologie (halopéridol)
 - Désinhibiteurs: avec effets neurologiques puissants (sulpride)
 - Moyens: (thioridazine)

NEUROLEPTIQUES : étoiles de Bobon, 1972

EFFETS

AT: ataraxique

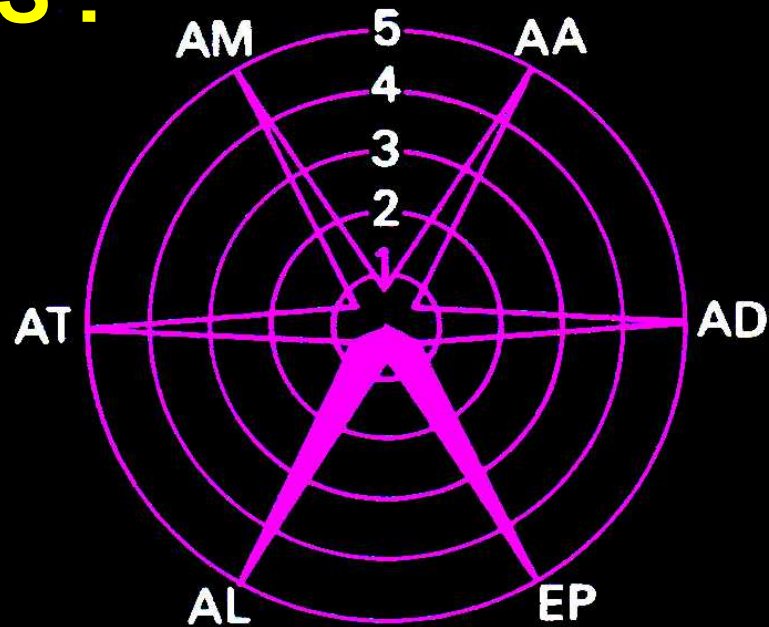
AM: antimaniaque

AA: antiautistique

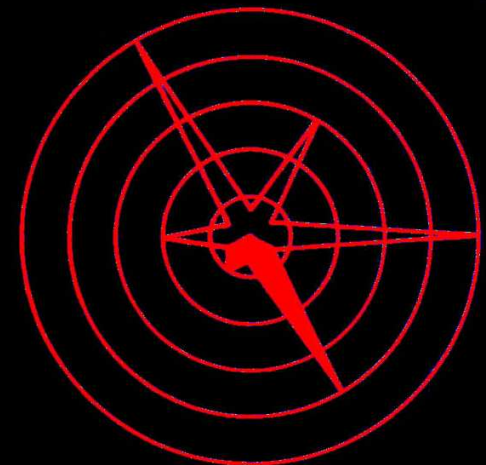
AD: antidélirant

EP: extrapyramidal

AL: adrénolytique



CHLORPROMAZINE 300



HALOPERIDOL 75

Classification de Simon, Lecrubier, Puech (1983)

Sédation Antiproductif Antidéficitaire

Nozinan®	+++	+	
Melleril®			
Neuleptil®	+++	+	
Largactil®	++	+++	
Haldol®	+	+++	
Moditen®	+	+++	++
Piportil®	0	+++	++
Fluanxol®	+		++
Terfluzine®	+	++	+++
Orap®	0	++	+++
Dogmatil®	0	++	+++
Solian®	0	++	+++

 *L'école américaine:*

- Les NL se distinguent par leur degré d'affinité pour le récepteur D_2 , en NL « puissants » (high potency) et « faibles » (low potency)
- A titre d'exemple, 2 mg d'halopéridol correspondent à 100 mg de chlorpromazine

- Actuellement, on distingue:

1. L'effet sédatif

2. L'effet antiproductif ou antipsychotique
(antidélirant)

3. L'effet désinhibiteur ou antidéficitaire

1. L'effet sédatif

Touche les activités motrices, intellectuelles et thymiques. Il est à l'origine d'un état d'indifférence psychomotrice utile dans les phases aiguës des psychoses

Les NL sédatifs ont généralement des effets secondaires neurovégétatifs prédominants, contrastant avec la faible incidence des effets extrapyramidaux

2. L'effet antiproductif

- Traduit l'efficacité thérapeutique sur les activités délirantes ou hallucinatoires
- Les NL antiproductifs induisent plus de manifestations extrapyramidales que de troubles neurovégétatifs

3. L'effet désinhibiteur ou antidéficitaire

Il correspond à l'efficacité de certains NL sur les symptômes déficitaires des psychoses:

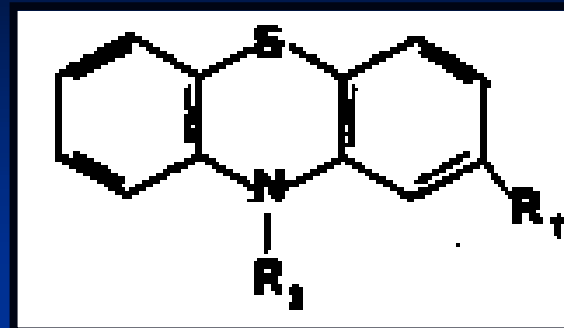
- Indifférence, repli sur soi, perte d'initiative, émoussement affectif, pauvretés des expressions...

II. Classification chimique:

1. Phénothiazines (chlorpromazine: LARGACTIL)
2. Thioxanthènes (flupentixol: FLUANXOL)
3. Butyrophénones (halopéridol: HALDOL)
4. Benzamides (sulpiride: DOGMATIL)

1. Les phénothiazines

- **Structure: noyau tricyclique**



- **La nature de R₂ détermine la sous classe du médicament:**

-**aliphatique:** (chlorpromazine (LARGACTIL), lévomépromazine (NOZINAN), cyamémazine (TERCIAN))

-**pipéridinée:** (pipothiazine (PIPORTIL), thioridazine (MELLERIL): risque d'allongement du QT, péricyazine (NEULEPTIL))

-**pipérazinée:** (fluphénazine: MODITEN, MODECATE)

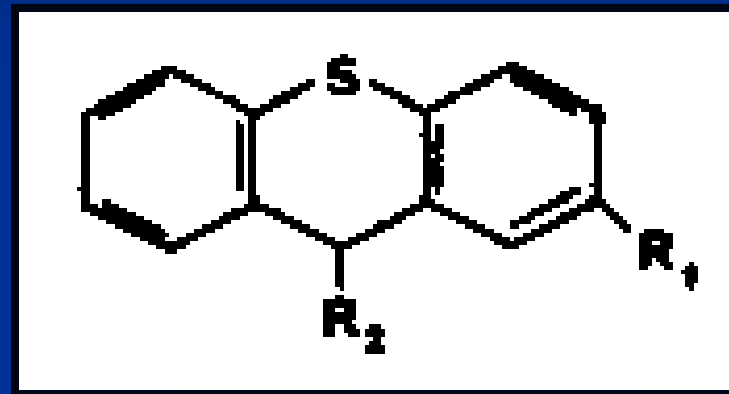
- **Propriétés et effets secondaires:**

-P. aliphatiques: sédatives et effets neurovégétatifs (hypoTA due aux effets anti alpha-1)

-P. pipérazinés: effets incisifs et neurologiques puissants

2. Les thioxanthènes

- Elles dérivent des phénothiazines



- Structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone
- Composés à chaîne latérale pipéridinée:

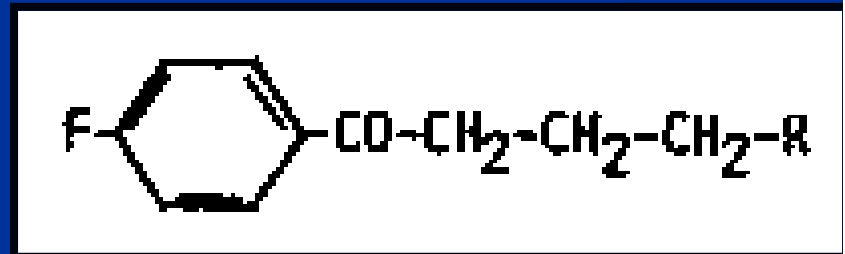
Flupentixol (FLUANXOL) et zuclopenthixol (CLOPIXOL)

3. Les butyrophénones

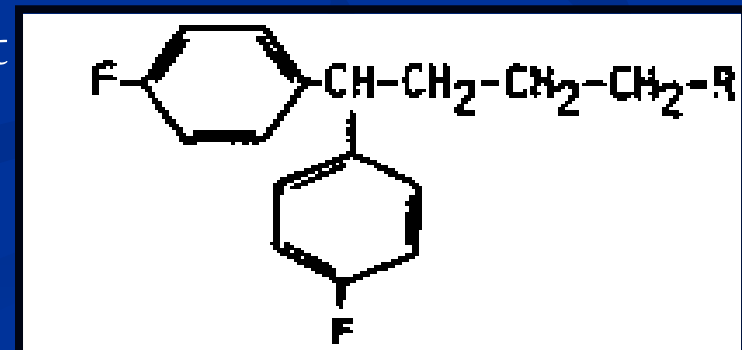
- Structure: cycle benzénique relié à un atome de F et à une chaîne pouvant comprendre des cycles

- 2 types de chaînes:

- pipéridinées: halopéridol (HALDOL),
dropéridol (DROLEPTAN)

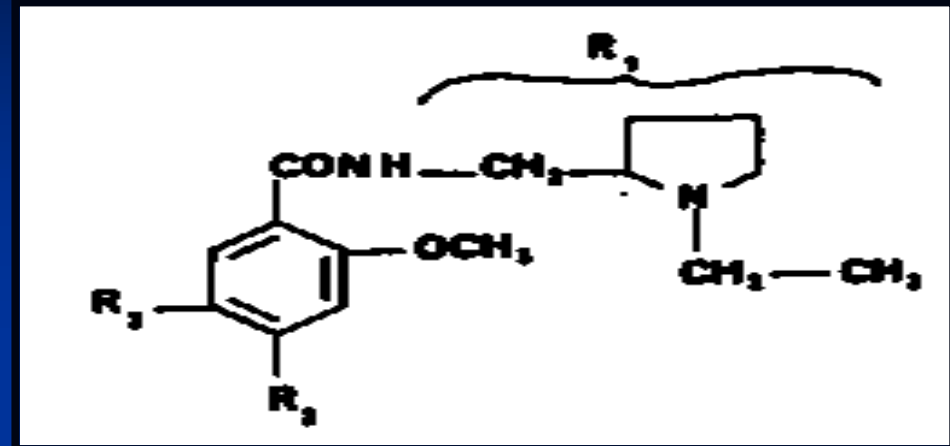


- diphénylbutylpéridines: pimozide (ORAP),
penfluridol (SEMAP): affinité plus élevée et
plus sélective pour les récepteurs D₂



4. Les benzamides

- sulpiride (DOGMATIL)
- tiapride (TIAPRIDAL)
- sultopride (BARNETIL)
- amisulpride (SOLIAN)



- Effets prévalents sur la voie mésolimbique
- Propriétés:
 - désinhibitrices et antidéficitaires à faible posologie
 - antidépresseive à doses faibles pour l'amisulpride

EFFETS
PHARMACOLOGIQUES
ET MODE D'ACTION

• Les neuroleptiques (NL) agissent sur le système dopaminergique:

 Blocage des récepteurs D₂++

• MAIS aussi:

- blocage des récepteurs muscariniques: action anticholinergique (bouche sèche, troubles de l'accommodation, constipation)

- blocage des récepteurs histaminiques (prise de poids, sédation)

- Blocage des récepteurs adrénergiques alpha₁:
(hypotension orthostatique)

- Rappel du rôle du système dopaminergique:

- Régulation de la vie émotionnelle et contrôle de la motivation

- Modulation de la perception

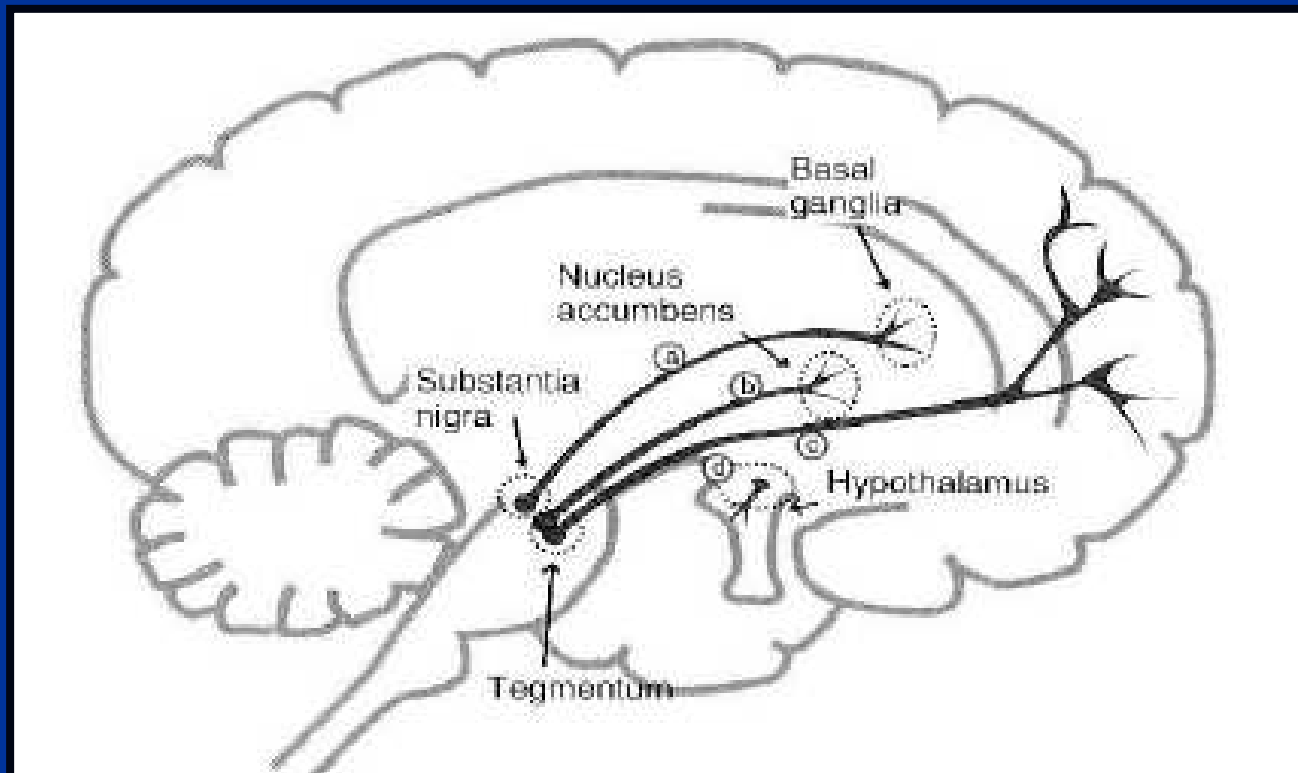
- Organisation des comportements adaptatifs

- Contrôle de la motricité

- Inhibition de la sécrétion de la prolactine

Le système dopaminergique

- 4 voies dopaminergiques cérébrales
 - a) Nigro-striatale
 - b) Mésolimbique
 - c) Mésocorticale
 - d) Tubéro-infandibulaire



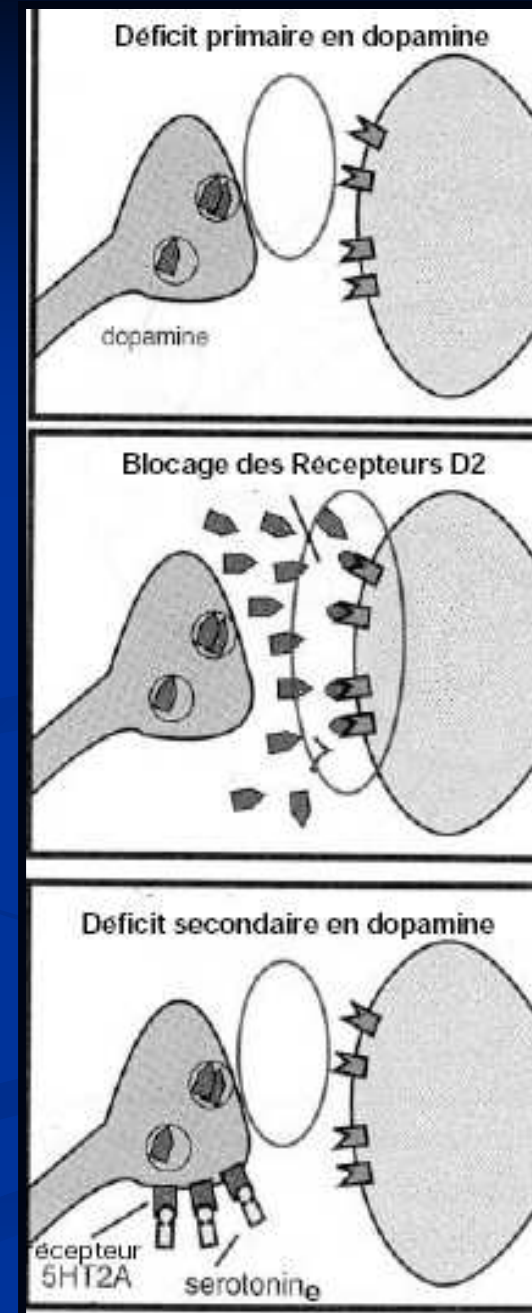
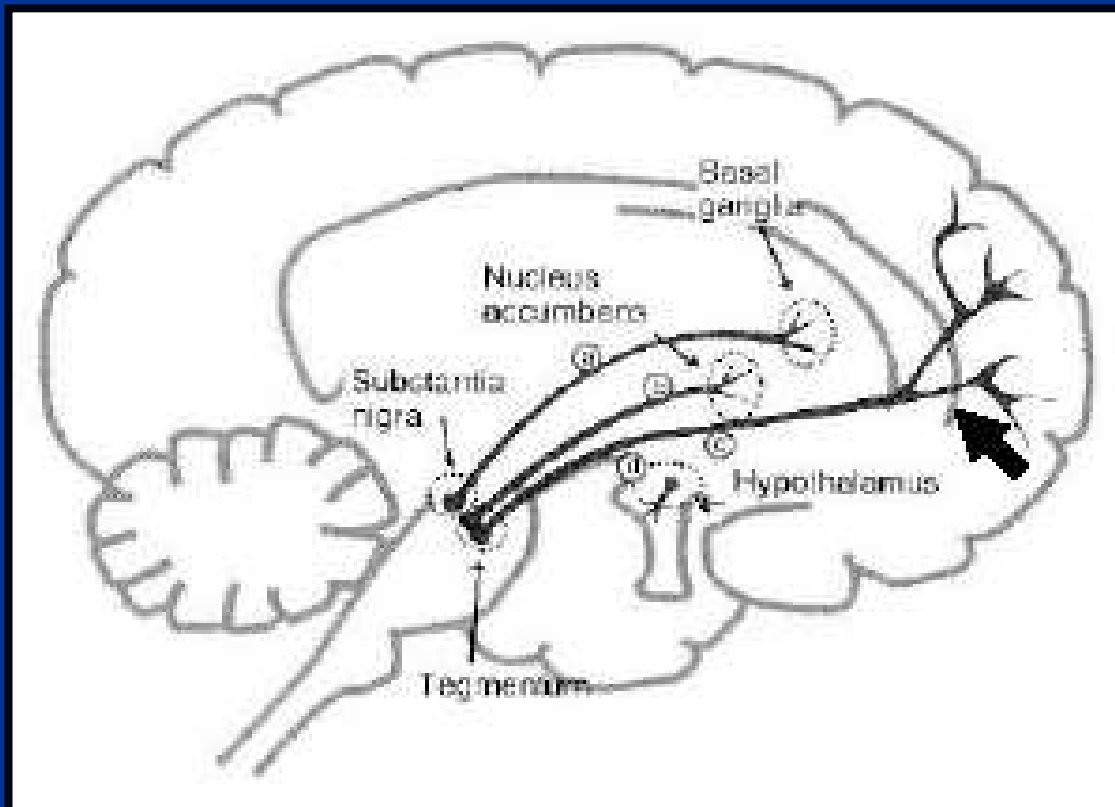
L'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie:

- Les troubles psychotiques:

 **Dysfonctionnement DA au niveau cortical et limbique:**

HypoDA mésocorticale:

- Symptôme négatifs
- Troubles cognitifs



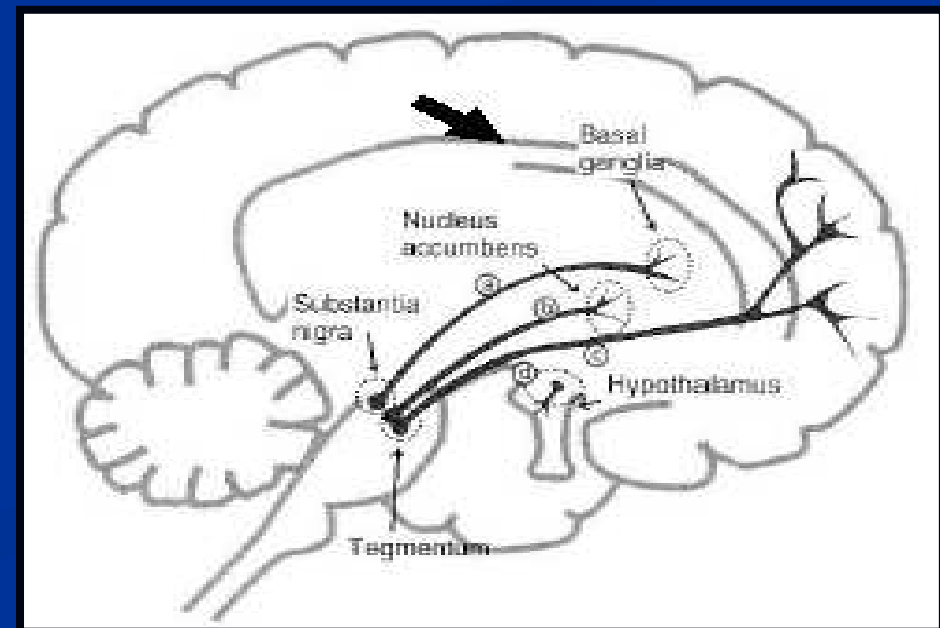
• HyperDA mésolimbique:

-Hallucinations auditives

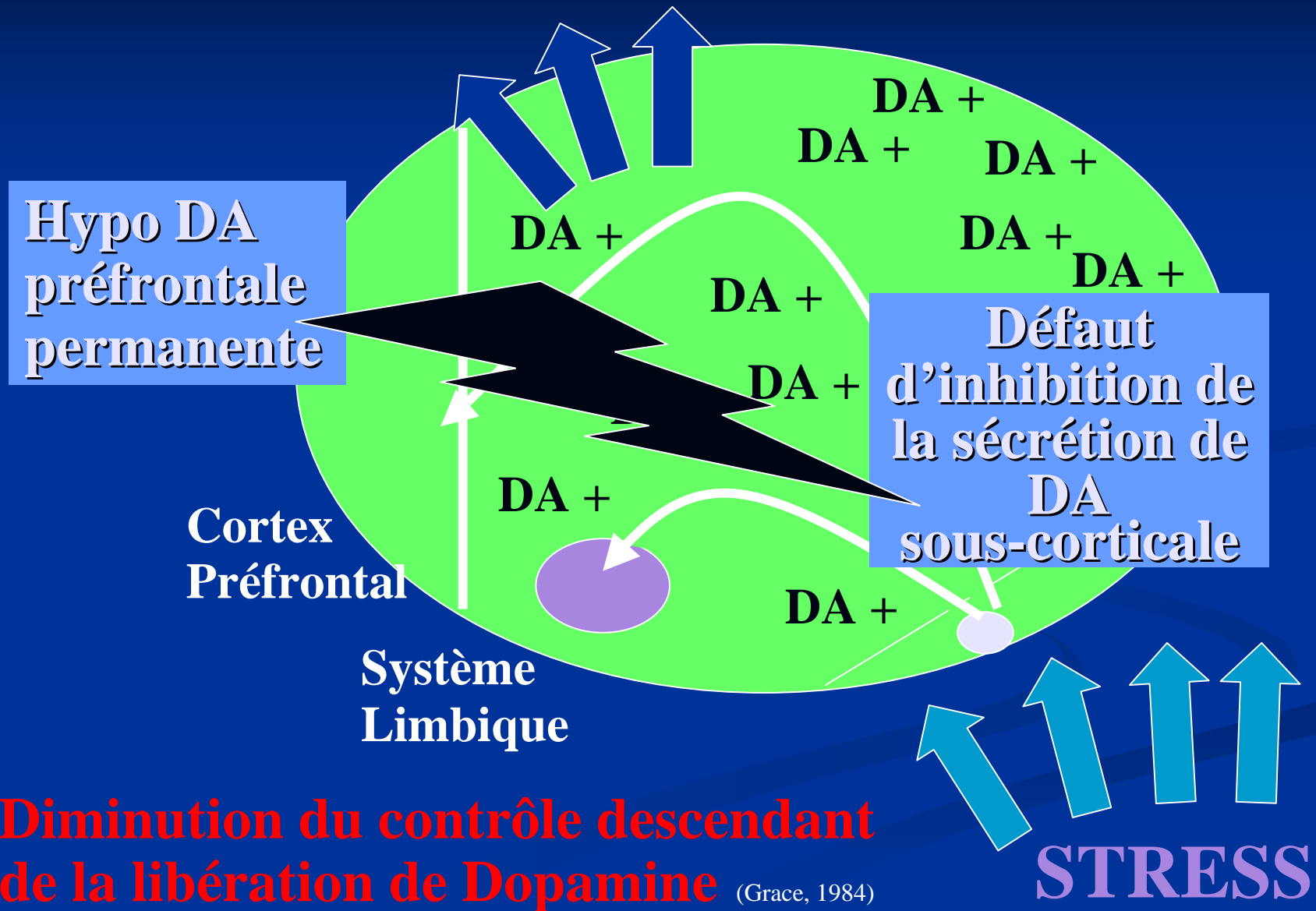
-Délire

-Troubles du cours de la pensée

-Agressivité, hostilité



SYMPTÔMES POSITIFS



• Le blocage des récepteurs D₂ par les NL:

-Tous les NL bloquent les récepteurs post-synaptiques D₂

-L'efficacité *et* les effets secondaires sont corrélés à la capacité de blocage D₂

S. mésolimbique: action antipsychotique

S.mésocortical: aggrave les s. négatifs et t. cognitifs

S.nigrostrié: effets neurologiques (syndrome extrapyramidal)

S. tubéro-infandibulaire: effets endocriniens

PHARMACOCINETIQUE

- Absorption intestinale: variable, en règle générale substances bien absorbées *per os*
- Métabolisme: 1er passage hépatique important avec de nombreux métabolites
- Passent la barrière hémato-encéphalique, et pour la plupart, les concentrations dans le SNC sont faibles
- Demi-vie assez longue (12-30 heures)

▶ En cas d'urgence: voie IM

- Si refus de traitement per os et/ou si agitation par exemple
- Formes « retard »:
 - MODECATE, PIPORTIL L4, HALDOL
DECANOAS
 - Sont lentement résorbés au point d'injection IM
 - A administrer 1 à 2 fois par mois

Efficacité démontrée

- Tous les NL sont nettement supérieurs au placebo dans le traitement des troubles psychotiques (aigus ou chroniques), de même que dans la manie.
- A court terme: dans le traitement d'un épisode SZ aigu, les NL sont plus efficaces que le placebo (75% vs 25%)
- Mais une rémission totale est rarement obtenue et 30% des épisodes aigus sont résistants (Daléry)

MAIS: Efficacité *relative* des NL: les limites

- Les NL sont plus efficaces sur les idées délirantes et les hallucinations d'apparition récente et aiguë que sur celles évoluant de façon chronique
- Les NL sont plus efficaces sur les hallucinations que sur les idées délirantes
- Les NL sont plus efficaces dans la symptomatologie positive que dans la symptomatologie négative, qu'ils risquent même d'aggraver

- A long terme:
- 50% des patients sous NL rechutent dans les 2 ans
(80% sous placebo)
- 50% des patients ont une amélioration insuffisante pour permettre la reprise d'une vie sociale satisfaisante

Tolérance et observance

- Les nombreux effets secondaires des NL compromettent l'observance au long cours
- 50% des patients ne respectent pas leur prescription de NL
- Effets secondaires différés: dyskinésies tardives (2 à 5% après 5 ans de traitement) (Casey 1993)
- Les effets secondaires des NL peuvent être plus stigmatisants que la maladie elle-même

Au total:

- Existence de résistances: inefficacité chez certains patients
- Présence d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal...): facteurs de stigmatisation et d'inobservance
- L'inefficacité sur les signes négatifs et les troubles cognitifs (voire aggravation): facteur de médiocre qualité de vie

INDICATIONS

- **Indications majeures:**

- Troubles psychotiques aigus (BDA, psychoses puerpérales, accès maniaque avec symptômes psychotiques)

- Troubles psychotiques chroniques:

SZ

Délire paranoïaque, PHC, paraphrénie

- Etats d'agitation

- Episodes dysthymiques (avec ATD ou thymorégulateurs)

- Indications extensives

- Affections neurologiques: Huntington, Gilles de la Tourette

- Vomissements, nausées, hoquet

- Douleurs cancéreuses

CONTRE-INDICATIONS

- Phéochromocytome (benzamides)
- Comas toxiques
- Porphyrie
- Antécédents de neutropénie (clozapine)
- Maladie de Parkinson

Précautions d'emploi

- Maladies neurologiques évolutives (SEP)
- Retard mental (ou ATCD d'encéphalite): risque accru de syndrome malin
- GAFA, troubles uréthro-prostatiques
- I.Rénale, I. Hépatique, cardiopathie, ATCD coronariens
- Epilepsie: surveillance clinique et EEG
- Sujet âgé
- Femme enceinte

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont nombreux:

- Psychiques,
- Neurologiques,
- Neurovégétatifs,
- Hématologiques
- Endocriniens
- Autres

▶ Les effets psychiques
(phénothiazines)

- Somnolence
- Indifférence psychomotrice ou syndrome de passivité
- Dépression
- Confusion mentale

▶ Les effets neurologiques précoces

1. Dystonies aiguës:

Céphaliques (trismus, protraction de la langue, difficultés de déglutition, torticolis, crises oculogyres...)

2. Syndrome parkinsonien (akinésie, rigidité, hypertonie, tremblement)

3. Syndrome hyperkinétique (akathisie, tasykinésie)

► Les effets neurologiques tardifs:

- Dyskinésies tardives:

- lors d'un traitement prolongé

- Mouvements involontaires des lèvres, langue, balancement du tronc, mouvements choréo-athétosiques....

- Hypersensibilité des récepteurs DA du noyau caudé et du putamen (touche plus la femme âgée)

- souvent irréversibles même après arrêt définitif des NL

► L'épilepsie

La plupart des NL abaissent le seuil épileptogène mais les crises sont exceptionnelles SAUF sous clozapine à fortes doses

► Les effets neurovégétatifs

- Alpha-adrénoLytique: hypotension orthostatique avec risque de chute
- Anticholinergiques: hyposialie, constipation, troubles urinaires et de l'accommodation

► Effets hématologiques

- Agranulocytose avec la clozapine, essentiellement, rarement avec les autres molécules
- Effets endocriniens:
 - Hyperprolactinémie: gynécomastie, galactorrhée, troubles sexuels, dysménorrhées
 - Prise de poids
 - Baisse de la libido

Incidents et accidents

► Le syndrome malin (1)

1. Hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$
2. Effets extrapyramidaux sévères: rigidité musculaire, roue dentée, hypersialorrhée, crise oculogyre, opisthotonos, trismus, dysphagie, mouvements choréiformes
3. Troubles végétatifs: HTA, tachycardie, polyurie et incontinence

Le syndrome malin (2)

- A suspecter devant toute hyperthermie inexpliquée chez un patient sous NL: arrêt immédiat du NL
- Urgence thérapeutique (réanimation)
- Complications: collapsus, I. Rénale, T. du rythme, décès

► Autres

- Manifestations cutanées et oculaires: photosensibilisation, dépôts cornéens et cristallins
- Accidents digestifs: occlusions intestinales, hépatites cholestatiques. Plus fréquemment nausées, vomissements, constipation
- Accidents cardio-vasculaires: cas exceptionnels de mort subite (allongement du QTc, troubles du rythme)
- Tératogénicité?

SURVEILLANCE ET
CONDUITE DU
TRAITEMENT

- Bilan pré-thérapeutique:

- NFS

- VS

- Glycémie,

- Bilan hépatique

- Bilan ophtalmologique

- EEG

- ECG

► Cas particuliers

La femme enceinte:

- Pendant la grossesse: risque tératogène discuté (éviter le 1^{er} trimestre)

- Retentissement sur le fœtus et nouveau-né:

Sédation, hypotonie, syndrome extrapyramidal

Accident de sevrage non spécifique: (10^e-30^e jour): excitabilité, trémulation, hypertonie

- Arrêt de l'allaitement maternel

Cas particulier de l'enfant

- Place limitée des NL dans la prise en charge thérapeutique (rééducations spécifiques, actions éducatives ou pédagogiques, psychothérapies)
- Si NL indispensables: surveillance clinique étroite et posologie adaptée

Le sujet âgé

- Réduction des posologies (risque d'accumulation)
- Risques d'hypotension orthostatique

► Les NL d'action prolongée (NAP)

- MODITEN, PIPORTIL, HALDOL, FLUANXOL
- Intérêt:
 - Réduction des posologies et des effets indésirables
 - Amélioration de l'observance
- Inconvénient: impossibilité de moduler la dose en cas d'effet indésirable grave

► Les NAP: en pratique

- Vérifier la tolérance du NL:

Administrar le NL sous

forme orale (au moins 15 jours)

- Le passage à la forme retard se fait généralement à distance des épisodes aigus, à la phase de stabilisation

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération

NEUROLEPTIQUES : critères d'atypicité

CRITERES D'ATYPICITE	
<i>Critères précliniques</i>	<i>Critères cliniques</i>
Efficacité comparable aux neuroleptiques conventionnels	Efficacité antipsychotique sur les signes productifs, négatifs et cognitifs
Absence de catalepsie	Absence ou limitation des effets extrapyramidaux
Absence d' <i>up-regulation</i> D2	Absence de dyskinésies tardives
Absence de blocage de dépolarisation des neurones dopaminergiques A9 après administration chronique	Absence d' hyperprolactinémie

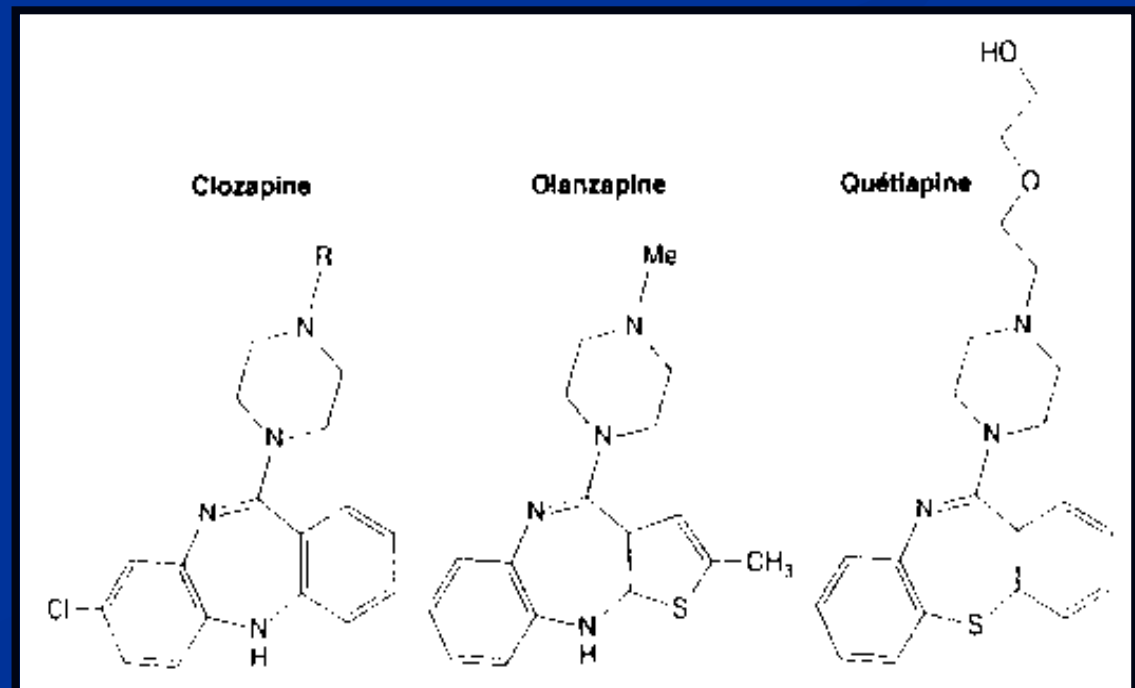
Ils comprennent en France:

- Ripéridone (RISPERDAL)
- Olanzapine (ZYPREXA)
- Clozapine (LEPONEX)
- Amisulpride (SOLIAN)

CLASSIFICATION

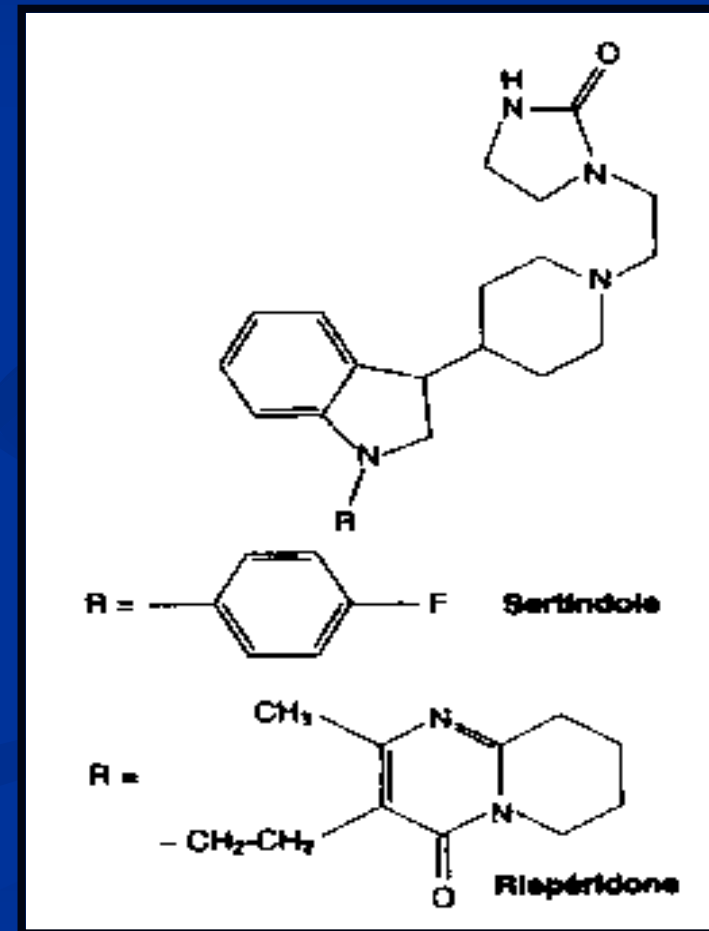
1. Les dibenzodiazépines

- Structure tricyclique (proche des phénothiazines): noyau heptagonal accolé à 2 cycles benzéniques et une chaîne attachée au noyau heptagonal
- 3 produits:
 - clozapine (LEPONEX)
 - olanzapine (ZYPREXA)
 - quétiapine (SEROQUEL)



2. Les benzisoxazoles

- Structure bicyclique
- Apparentés aux butyrophénones (dropéridol)
- 2 produits commercialisés:
 - rispéridone (RISPERDAL)
 - sertindole (SERDOLECT)



MECANISMES D'ACTION

Les AP de 2ème génération:

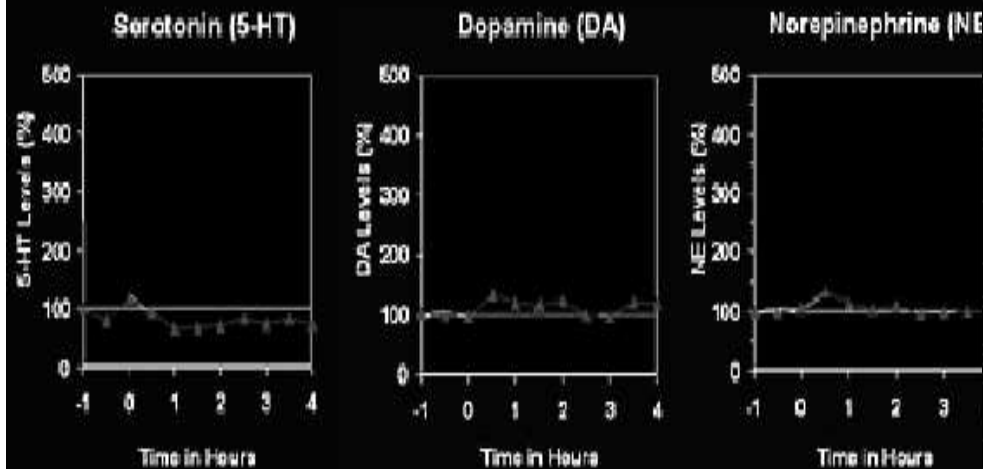
- Action antagoniste 5-HT_{2A} et D₂ (ASD)
- La 5-HT freine la libération de DA
- **Au total on aboutit:**
 - Au niveau mésocortical: libération de DA
 - Au niveau mésolimbique: prédominance de l'action anti-D₂
 - Au niveau nigro-strié: l'antagonisme 5-HT_{2A} compense suffisamment le blocage D₂ pour réduire les effets extrapyramidaux
 - Au niveau tubéro-infundibulaire: régulation de la libération de PRL

Les antipsychotique de 2^{ème} génération augmentent la transmission DA au niveau du cortex préfrontal (CPF)

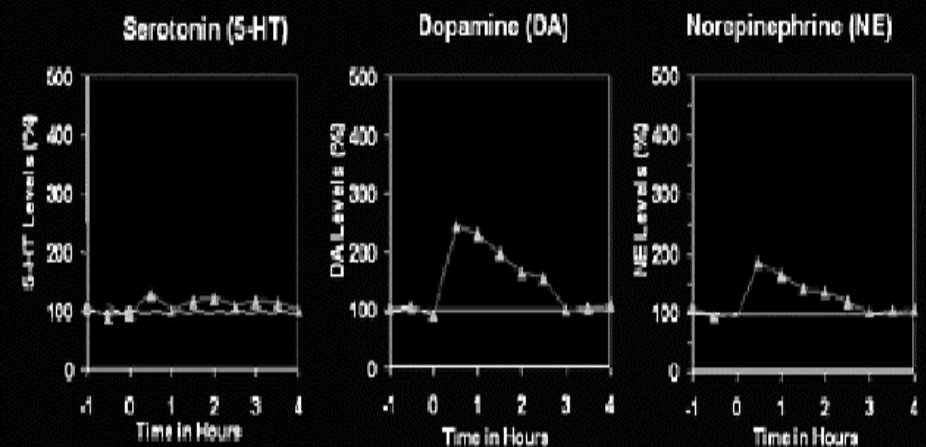
Haloperidol in Prefrontal Cortex

Olanzapine in Prefrontal Cortex

Similar Findings With Ziprasidone, Risperidone, Clozapine, and Quetiapine



Haloperidol 1 mg/kg s.c.



Olanzapine 3 mg/kg s.c.



Antagonisme 5-HT_{2C}

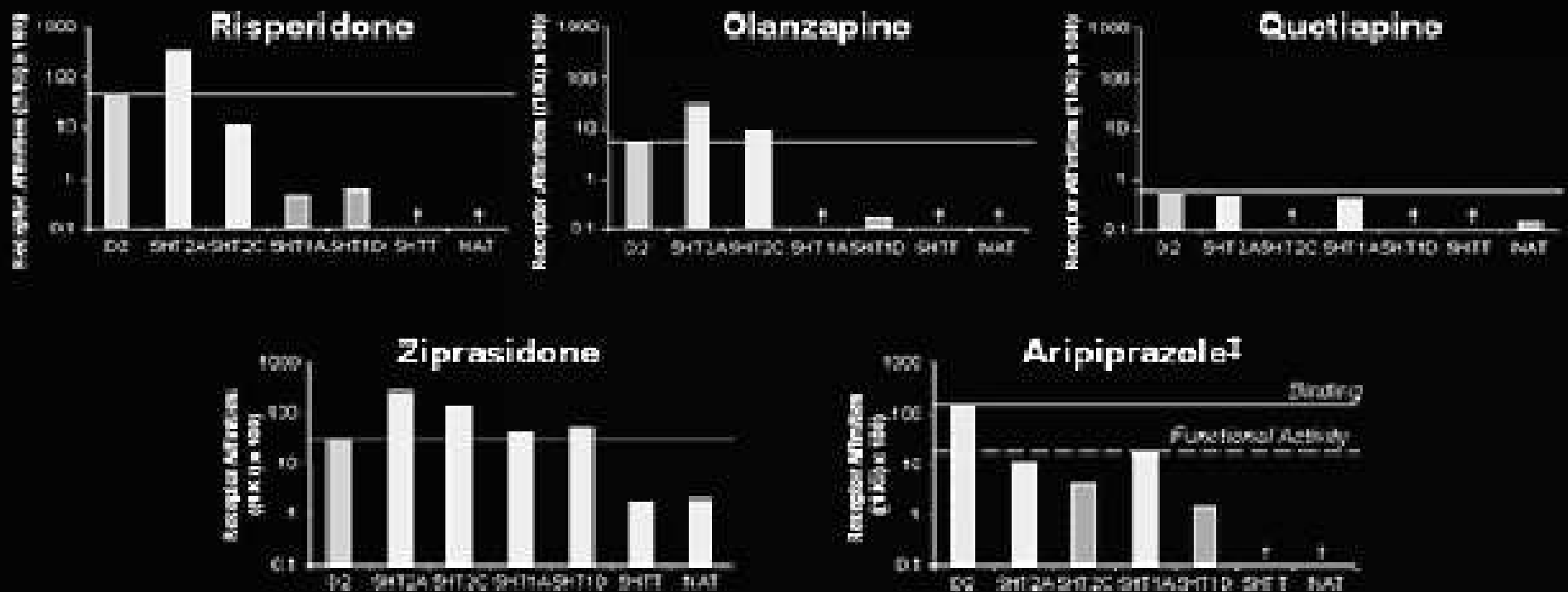
- Comme pour le 5-HT_{2A}, l'antagonisme 5-HT_{2C} aboutit à une augmentation de la libération de DA et NA (via levée de l'inhibition GABA)
- Olanzapine, rispéridone, ziprazidone
- Amélioration de la cognition

Agonisme 5-HT_{1A}

- En post-synaptique: effet positif sur les fonctions cognitives (améliore la transmission DA au niveau du CPF)
- Quétiapine, ziprazidone, aripiprazole, clozapine

Au total:

- Profils réceptologiques différents
- Effets cliniques différents sur la cognition et l'humeur
- Effets indésirables différents



► Les avantages des AP de 2ème génération

- Absence ou diminution des effets secondaires neurologiques (syndrome extrapyramidal et dyskinésie tardive)
- Utiles dans les psychoses résistantes
- Améliorent le fonctionnement cognitif
- Améliorent les symptômes négatifs
- Améliorent l'humeur dépressive, diminuent le risque suicidaire
- Meilleur fonctionnement socioprofessionnel
- Meilleure compliance, diminution du taux de rechutes
- Amélioration de la qualité de vie globale

► Les indications

- SZ

- AP et humeur:

- Tous les AP ont une action antimaniaque

- Olanzapine: AMM dans l'état maniaque et la prévention des récurrences chez les patients bipolaires ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque

- Aripiprazole

► Leurs limites

- Geddes 2000:

- Efficacité des AP serait comparable à celle de l'halopéridol (<12 mg)

- Tolérance comparable (sauf syndrome extrapyramidal)

- Davis 2003 (*Lancet*):

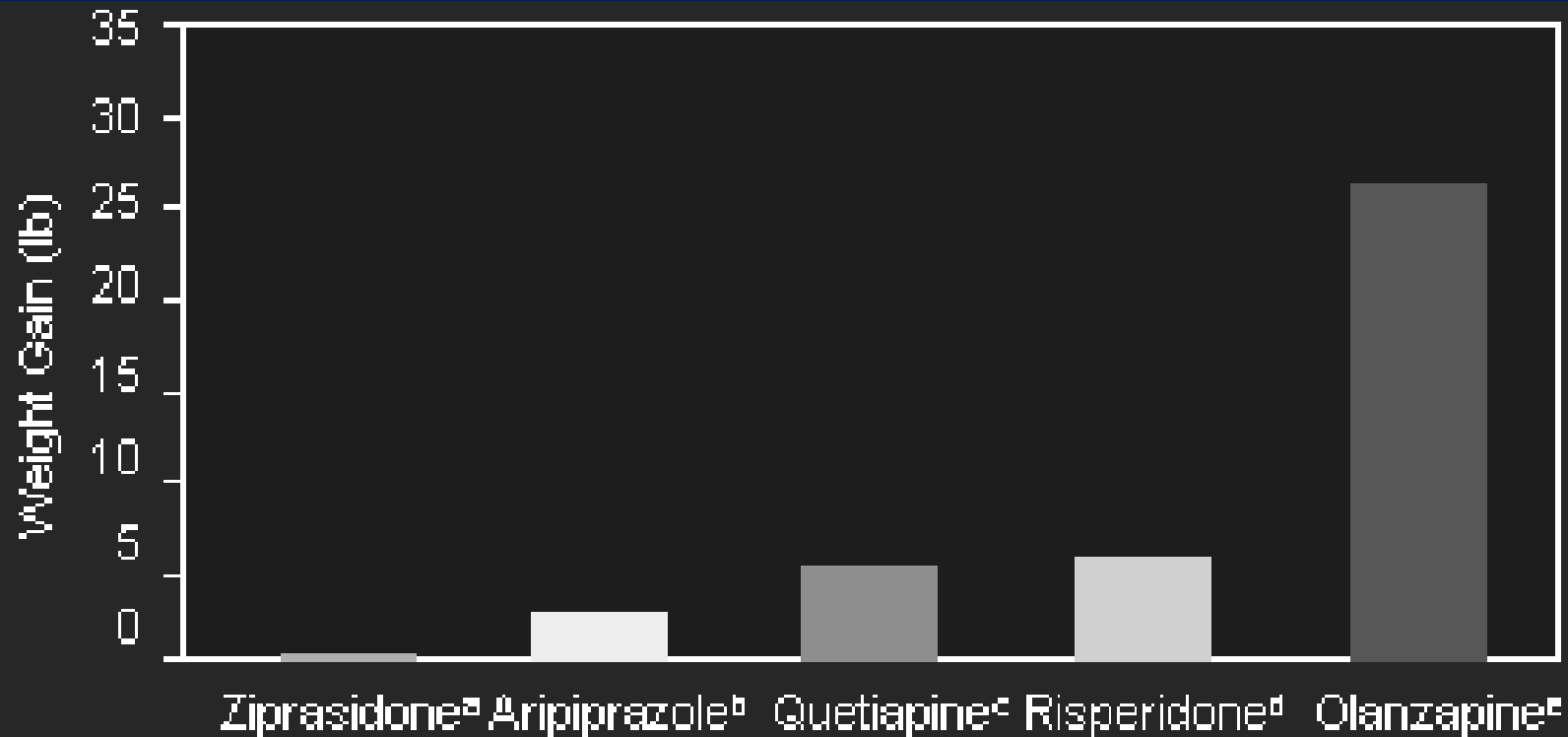
- Certains AP sont plus efficaces que NL (clozapine)

- Les AP ne constituent pas un groupe homogène

► Les effets secondaires et leurs conséquences

- La prise de poids: elle augmente de 13 fois le risque d'arrêter son traitement
- Accroît la stigmatisation (perte de l'estime de soi...)
- Accroît la comorbidité médicale:
 - HTA, coronaropathies, AVC...
 - Diabète
 - Arthrose
 - SAS, problèmes respiratoires
 - Cancers

Prise de poids à 1 an sous AP



a. Arató M et al. *Eur Psychiatry*. 1998;13:5303.

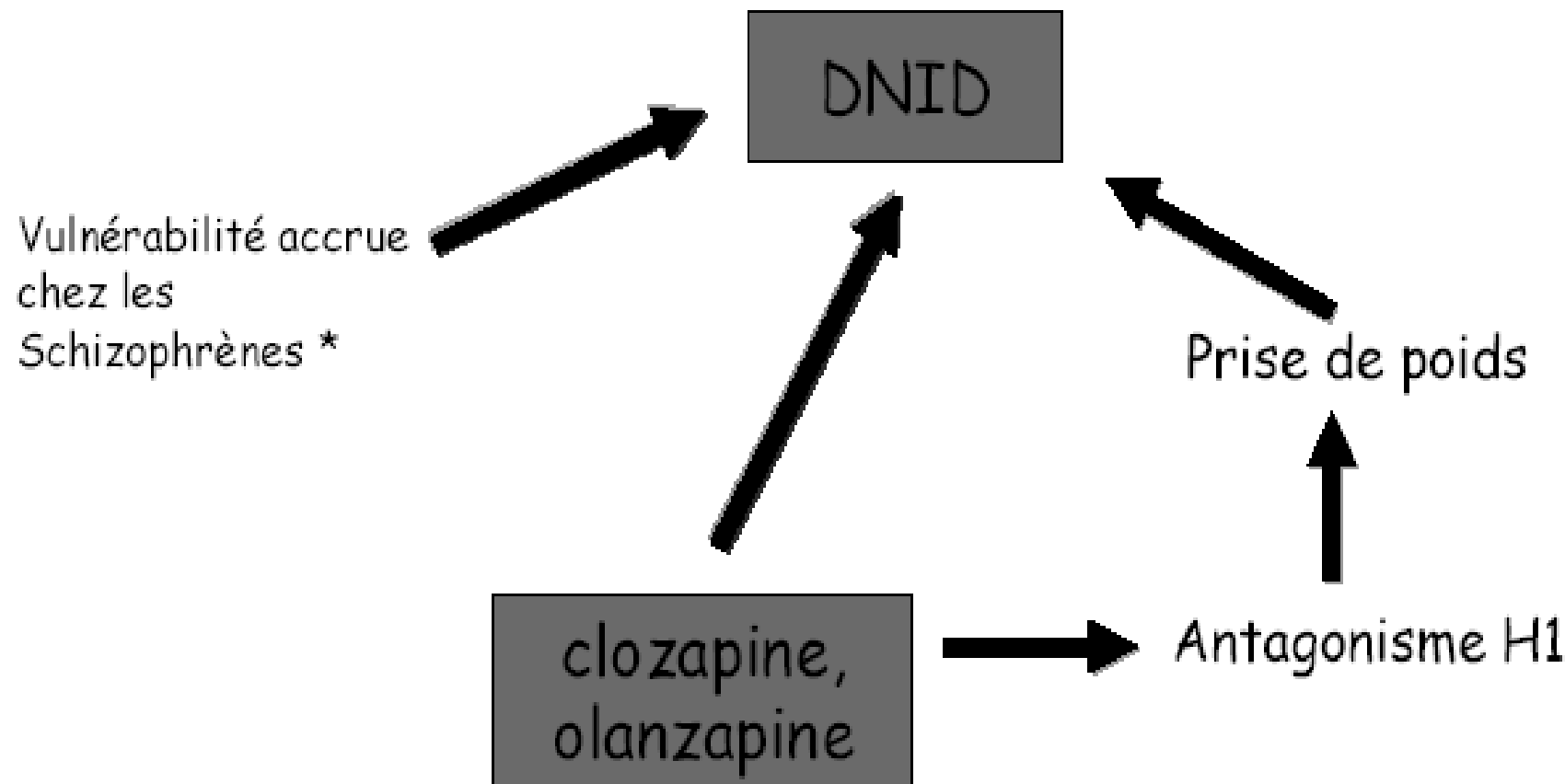
b. Ability[®] [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002.

c. Jones M et al. Presented at: American Psychiatric Nurses Association Annual Meeting; October 2000; Washington, DC.

d. Csernansky J et al. *N Engl J Med*. 2002;346:16-22.

e. Nemeroff CB. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 10):45-49.

Diabète, Schizophrénie et antipsychotiques

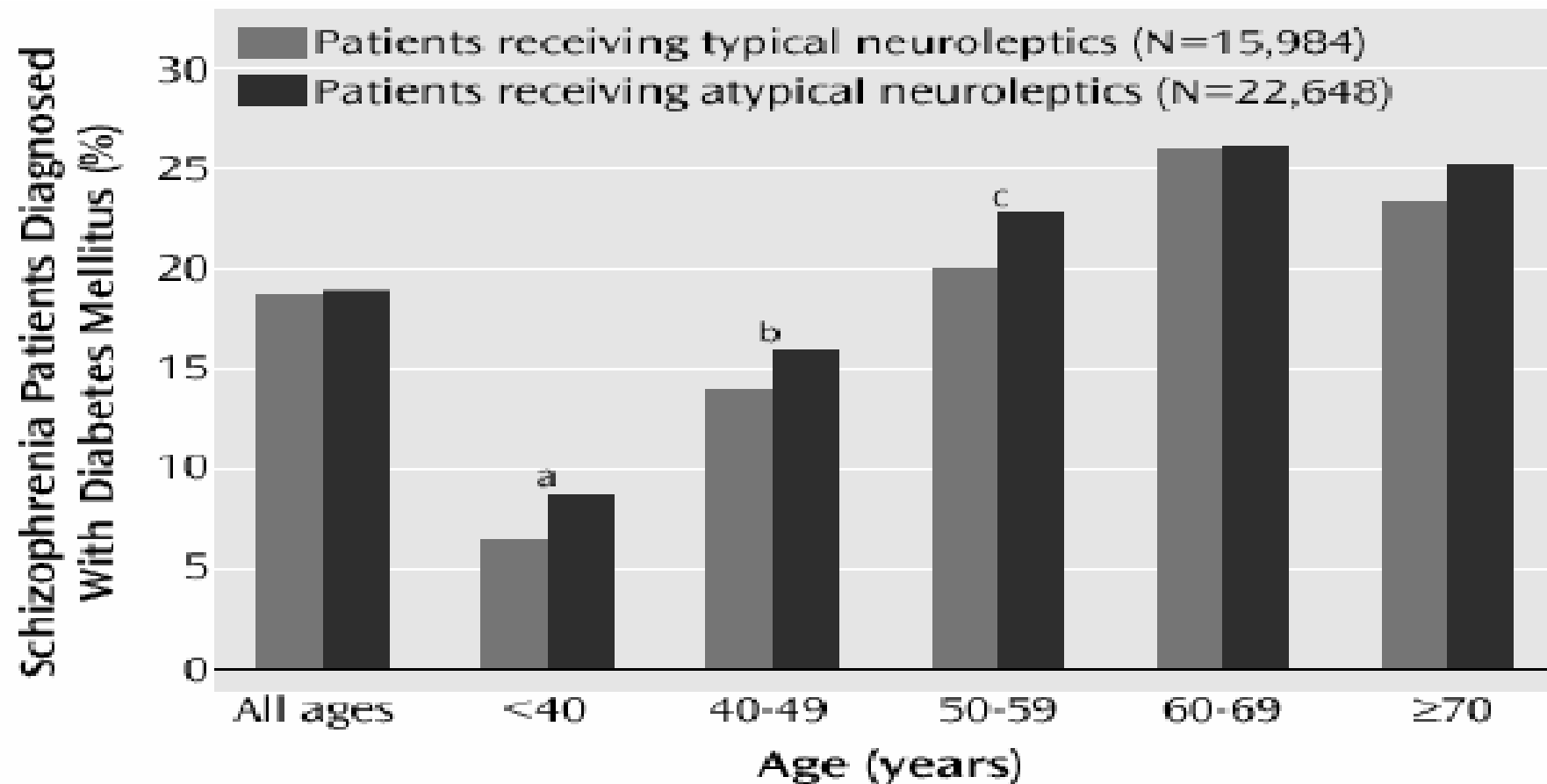


* Mukherjee S et al. 1996

** Wirshing DA et al. 1998

*** Lean ME et al. 1990

Diabète, SZ et traitement AP



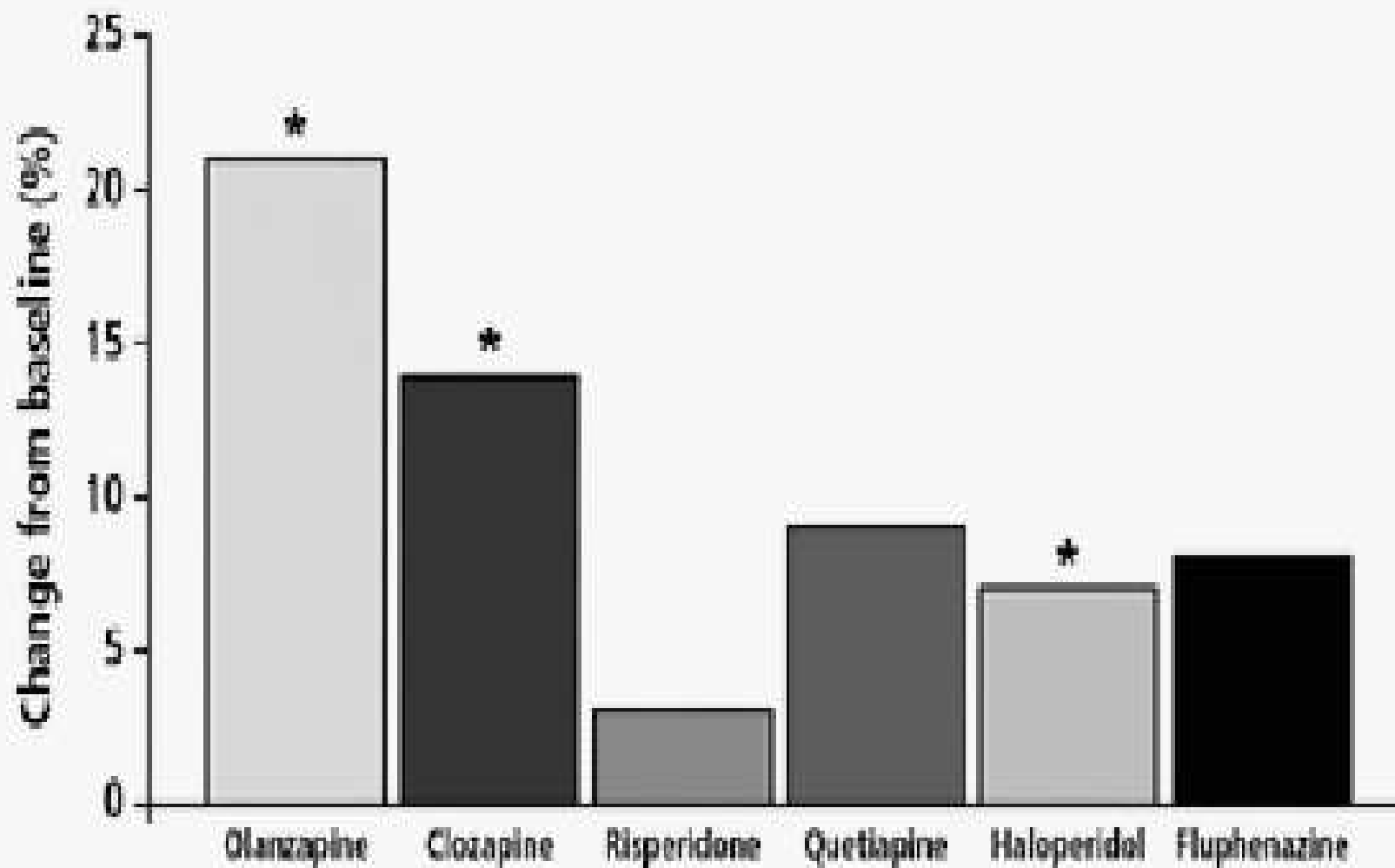
^a $\chi^2=7.24$, $df=1$, $p<0.07$.

^b $\chi^2=9.81$, $df=1$, $p=0.002$.

^c $\chi^2=8.53$, $df=1$, $p=0.003$.

Mais tous les AP ne sont pas égaux...

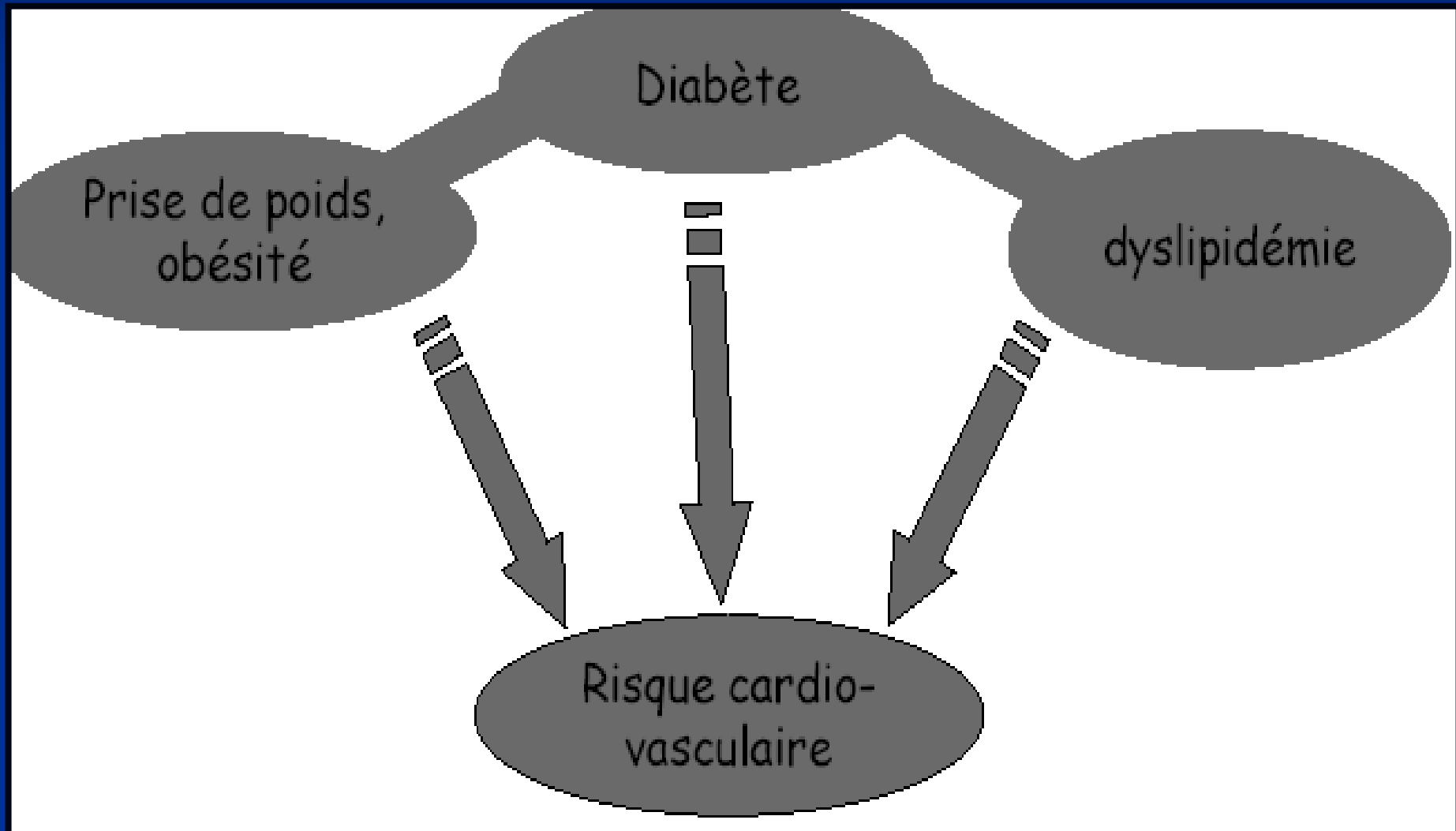
Changement moyen des taux de glycémie au bout de 2 ans et demi de traitement AP



Effets à long terme des AP sur les triglycérides

	TG Change (mg/dL)	Duration (days)
Clozapine N = 116 Gaulin BD. <i>Am J Psych.</i> 1999;156:1270-1272.	+ 88.8	615
Olanzapine N = 25 Osser DN. <i>J Clin Psych.</i> 1999;60:767-770.	+ 60.0	84
Risperidone N = 37 Meyer JM. <i>J Clin Psych.</i> 2002;63:425-433.	+ 104.8	365
Risperidone N = 39 Meyer JM. <i>J Clin Psych.</i> 2002;63:425-433.	+ 31.7	365
Aripiprazole N = 93 Pigott T et al. <i>J Clin Psych.</i> 2003;64:1048-1056.	- 37.2	182

Le cocktail explosif...



► Recommandations

- Attention au choix de l'AP (antécédents de diabète et facteurs de risques)
- Surveillance du poids, de la TA...
- Bilan biologique (glycémie/lipides) 2 fois/an pour tous les patients SZ

Le dilemme du prescripteur:

La balance bénéfice/risque

- Exemple de la clozapine:
 - Risque de décès par agranulocytose: 1/10 000
 - Risque de décès par suicide chez un SZ résistant: 1/10

Les antipsychotiques de
troisième génération:

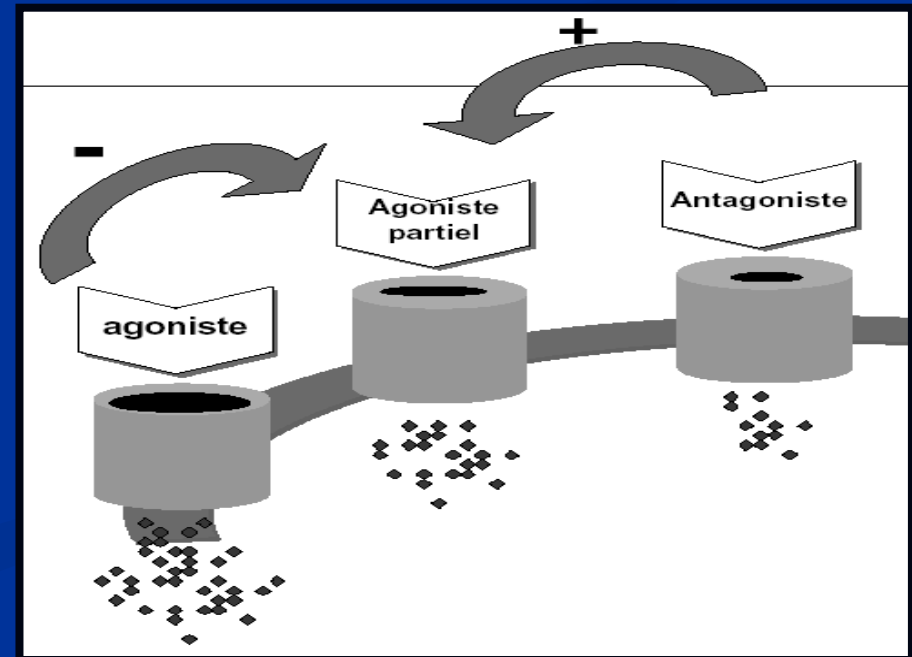
Les agonistes partiels
dopaminergiques

► Rappel des actions sur le récepteur

- Full agoniste: agit comme le neuromédiateur
(ouverture maximale du canal)
- Antagoniste: bloque les effets de l'agoniste et du neuromédiateur

- *Agoniste partiel:*

- Agit comme un agoniste si peu de NT
- Agit comme un antagoniste si excès de NT

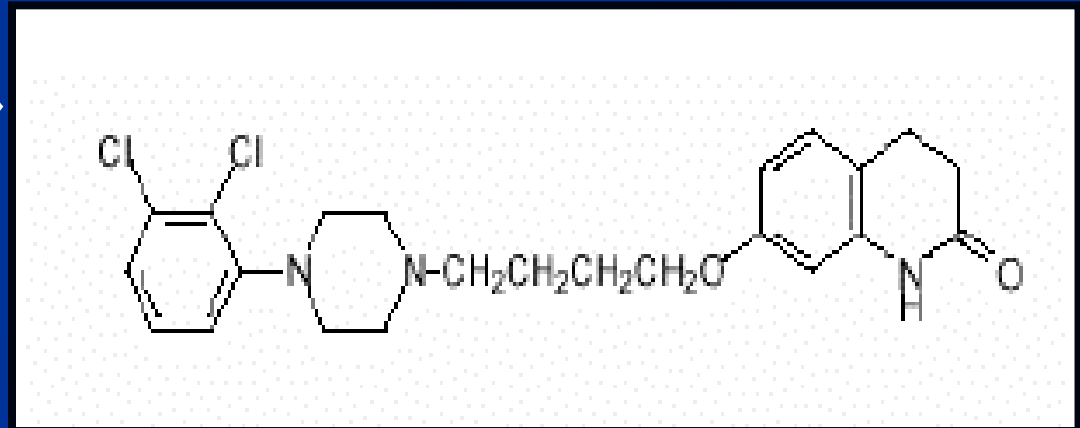


► Avantages théoriques d'un agoniste partiel D_2

- Réduire l'hyperDA responsable des symptômes positifs
- Corriger l'hypoDA responsable des symptômes négatifs et cognitifs
- Préserver le fonctionnement normal des neurones DA qui contrôlent motricité et sécrétion de prolactine

Aripiprazole

- Propriétés pharmacodynamiques:
 - Agoniste partiel haute affinité pour D_2
 - Antagoniste $5-HT_{2A}$
 - Agoniste partiel $5-HT_{1A}$
 - Très peu d'affinité $\alpha-1$, H_1 et M_1
 - Pas d'« up-regulation »
des récepteurs D_2



► Les études cliniques (Kasper)

- Etudes contrôlées versus placebo de 1294 patients SZ pendant 52 semaines
 - Absence de sédation
 - Efficacité sur les symptômes positifs et négatifs
 - Efficacité sur les symptômes dépressifs
- Très bonne tolérance: pas d'effet secondaire neurologique, peu de prise de poids, pas d'allongement de QT, pas d'augmentation de la prolactine

► Les effets secondaires

- anxiété, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux transitoires
- Faible incidence des effets neurologiques, d'hyperprolactinémie, de prise de poids
- Respect de la glycémie et du profil lipidique
- Pas d'allongement du QT

► Posologies

- Posologies étudiées:

- 10,15,20,30mg/j (1cp/j) dans les études cliniques

- Dose maximale étudiée: 180mg/j

- Posologie recommandée en pratique:

- Débuter à 10 ou 15 mg/j

- Eventuellement augmenter après au moins 2 semaines de traitement

- Ne pas dépasser 30 mg/j

MISE EN PLACE DU PROJET THERAPEUTIQUE

Le plus tôt possible



pronostic ++++

Bio Psycho Sociale

Dès le début : visée **curative puis préventive** ;

Elle doit être adaptée non seulement en fonction du tableau clinique mais aussi en fonction du sujet.

« **une réduction des symptômes** » nécessaire,
mais également **amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement social.**

Diagnostic+++

Traitement du premier épisode

- Quand prescrire ?
 - Le plus tôt possible
- Que prescrire ?
 - antipsychotiques de seconde génération en première intention fortement recommandée
- Quelle posologie ?
 - dose minimale efficace
- Quel délai d'efficacité ?
 - réponse thérapeutique initiale entre 3 à 6 semaines; 6 mois, voire plus, pour une réponse optimale
- Inefficacité ?
 - Vérification dose, dg, observance

Traitement d'entretien

- Combien de temps?

- De 1 an à vie

- Taux de rechute

- Sans tt : 75% / 15 à 25% avec tt

- Quelle dose ?

- Mêmes doses pendant aux moins 6 mois

Puis dose minimal efficace

- Quels critères d'efficacité ?

Rémission / Rétablissement

- Evaluation naturalistique ou outils psychométriques

8 semaines à 24 mois

Les formes résistantes

❖ Quel pourcentage ?

- 20-45 % : réponse partielle au traitement (Conley et coll., 1997 ; Kane, 1999)

- 5 à 10 % ne répondent pas du tout (Pantelis et Barnes, 1999)

❖ Définition ?

- Absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré au moins deux antipsychotiques différents, à posologie adéquate (équivalent à 750 mg/jour de chlorpromazine ou 15 mg/jour d'halopéridol) pendant une durée minimum de 6 semaines chacun

❖ Rémission incomplète ?

- les symptômes positifs peuvent s'améliorer en 4 – 6 semaines, attendre 6 à 12 mois pour une amélioration complète des symptômes négatifs, cognitifs et fonctionnels (tt multimodal++)

- sévérité des symptômes, délai tt (insidieux), pathologie organique

❖ Facteurs rémission incomplète ?

- « Environnement » : toxiques et milieu psycho-social

- observance, interactions médicamenteuses, effets secondaires du traitement

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

échec d'une tentative thérapeutique (1)

La majorité des patients schizophrènes répondent au traitement en phase aiguë

En cas d'échec :

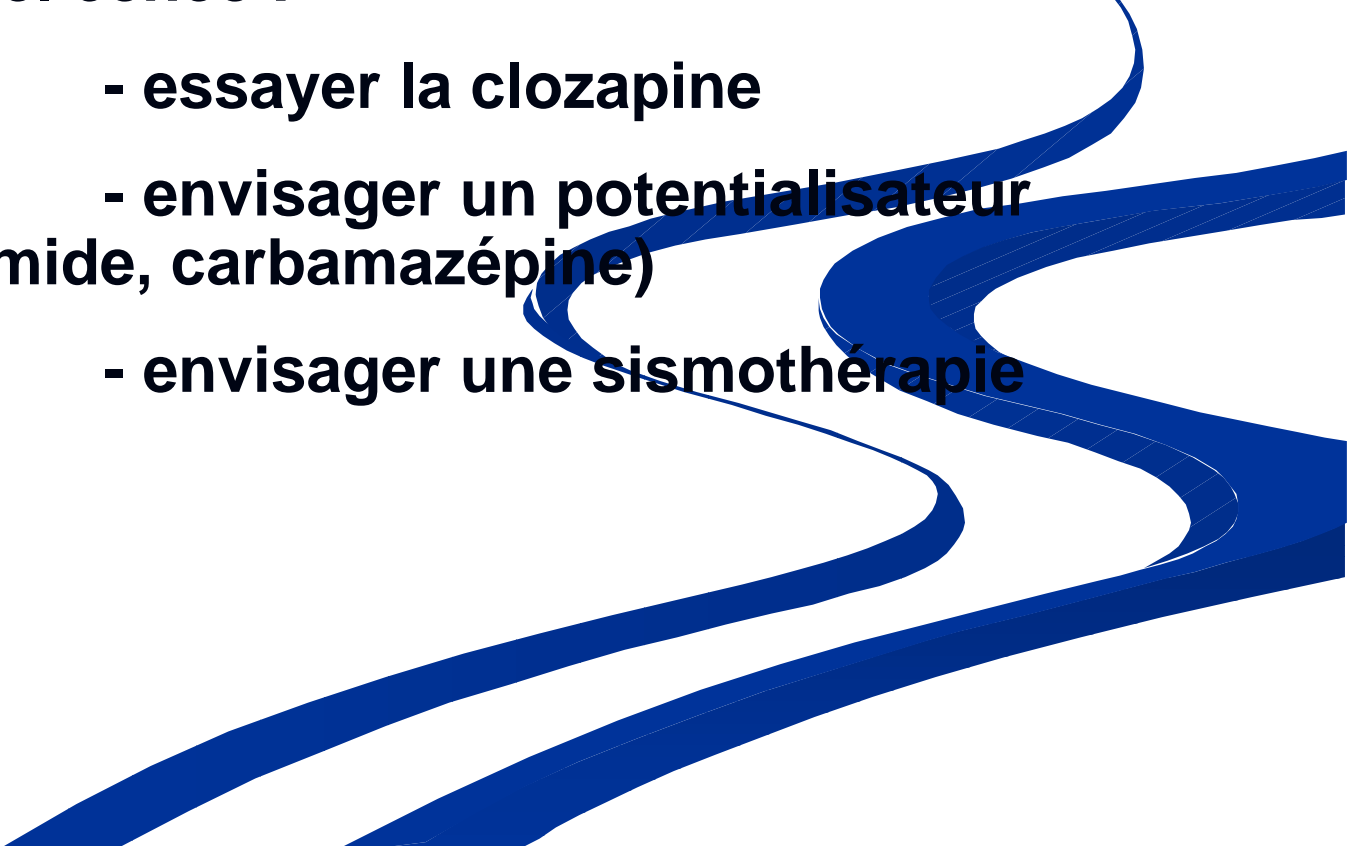
- vérifier la posologie et ne pas s'impatienter (il est généralement inutile d'augmenter la posologie ou de changer de molécule les 2 premières semaines)
- s'assurer de l'observance ++++; envisager une forme buvable ou injectable
- si échec confirmé, choisir une autre molécule appartenant à une famille différente de la première

suite →

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

échec d'une tentative thérapeutique (2)

- si nouvel échec :

- essayer la clozapine**
 - envisager un potentialisateur
(lithium, valpromide, carbamazépine)**
 - envisager une sismothérapie**
- 

Comment choisir un antipsychotique ?

• Profil d'effets secondaires

Profil clinique	Antipsychotiques de seconde génération (Risperidone, Olanzapine, Amisulpride)	Clozapine	Antipsychotiques à action prolongée (dont risperidone retard)
Traitement d'urgence	Oui		
Premier épisode ou sujet jamais traité	Oui		
Troubles thymiques associés	Oui	Oui	
Résistance thérapeutique, agressivité persistante ou idées / comportements suicidaires persistants		Oui	
Dyskinésie tardive	Oui	Oui	
Antécédents d'effets extrapyramidaux	Oui (sauf amisulpride et risperidone à doses élevées)		
Antécédents d'hyperprolactinémie	Oui (surveillance étroite pour l'amisulpride et risperidone)		
Antécédents de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie	Oui avec (surveillance étroite pour la clozapine et olanzapine)		
Mauvaise compliance thérapeutique			Oui

Comment choisir un antipsychotique ?

Medication	Effets extrapyramidaux	Hyperprolactinémie	- Syndrome métabolique - Prise de poids - Anomalies glucidiques - Anomalies lipidiques	Allongement QTc	Sédation	Hypotension	Effets secondaires anticholinergiques
Clozapine	0	0	+++	0	+++	+++	+++
Risperidone	+	+++	++	+	+	+	0
Olanzapine	0	0	+++	0	+	+	++
Amisulpride	+	+++					
Aripiprazole	0	0	0	0	+	0	0
Ziprasidone	0	+	0	++	0	0	0
Quetiapine	0	0	++	0	++	++	0
Sertindole				++			

Comment choisir un antipsychotique ?

Medication	Effets extrapyramidaux	Hyperprolactinémie	- Syndrome métabolique - Prise de poids - Anomalies glucidiques - Anomalies lipidiques	Allongement QTc	Sédation	Hypotension	Effets secondaires anticholinergiques
Clozapine	0	0	+++	0	+++	+++	+++
Rispéridone	+	+++	++	+	+	+	0
Olanzapine	0	0	+++	0	+	+	++
Amisulpride	+	+++					
Aripiprazole	0	0	0	0	+	0	0
Ziprasidone	0	+	0	++	0	0	0
Quétiapine	0	0	++	0	++	++	0
Sertindole				++			

	Prise de poids	Risque de diabète	Anomalies lipidiques
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	0	0
Quétiapine	++	0	0
Aripiprazole*	±	-	-
Ziprasidone*	±	-	-

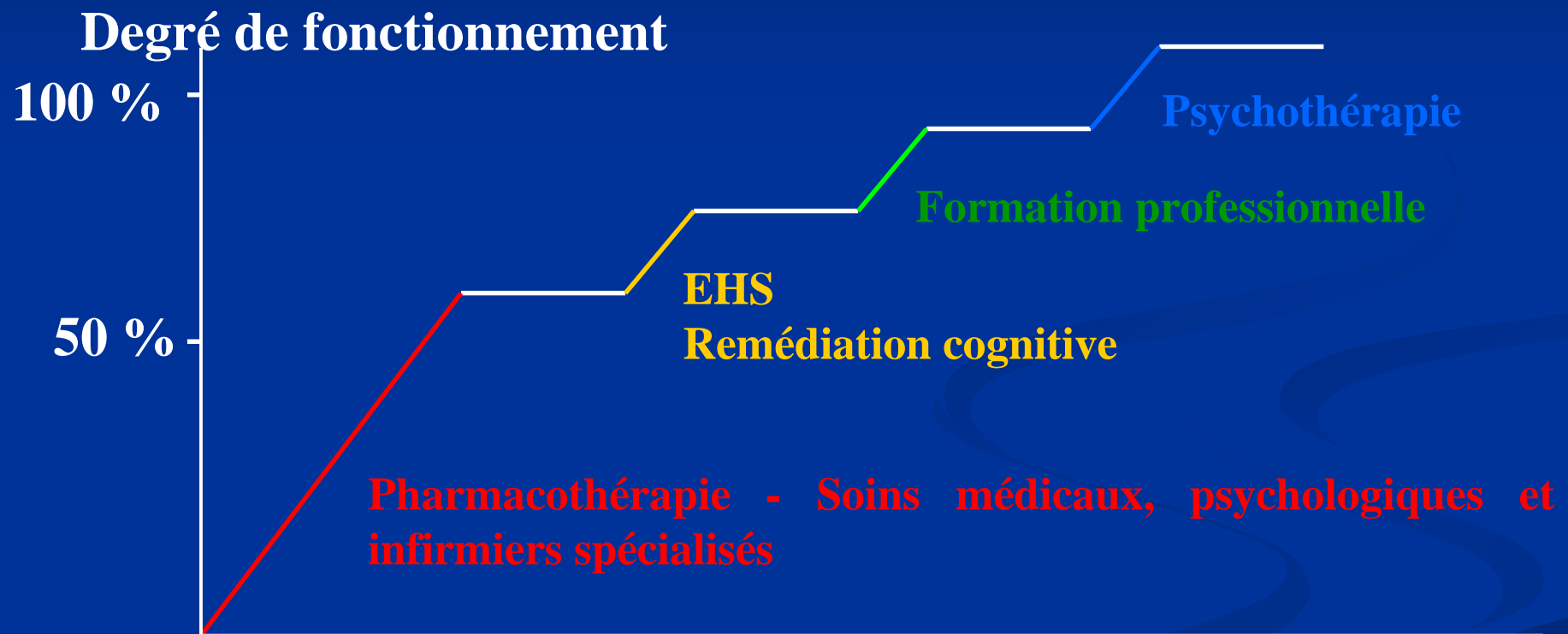
Quelle surveillance ?

	Baseline	4 semaines	8 semaines	12 semaines	Tous les quatre mois	annuellement	Tous les 5 ans
Histoire personnelle ou familiale de prise de poids ou d'anomalies métaboliques	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Taille	X					X	
Pression artérielle	X			X		X	
Glycémie	X			X		X	
Bilan lipidique	X			X			X

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Schizophrénie = maladie multifactorielle

- Prise en charge multimodale ?



Saoud et d'Amato, 2003

Conclusions:

Le défi thérapeutique de la SZ

« Toutes les schizophrénies sont résistantes au sens qu'aucune thérapeutique ne prétend apporter le retour à l'état antérieur... »

Henri LÔO

- Si les troubles psychotiques aigus sont ,aujourd'hui, bien contrôlés, la SZ demeure en revanche un défi à relever

Des neuroleptiques à l'anti-schizophrénique

- Les NL ont bouleversé la prise en charge des troubles mentaux les plus graves, mais ils comportent des limites d'efficacité et de tolérance
- Les AP ont permis de réaliser des progrès mais ils font preuve aussi de limites
- De nombreuses molécules aux mécanismes d'action différents sont à l'étude et ouvrent de nouvelles perspectives

Liste des substances potentiellement AP sans effet sur le D₂

■ Antagonistes 5HT:

- Ritansérine
- MDL 100907
- SR46349B (eplivanserine)

■ Agonistes NMDA:

- Glycine
- D-serine
- D-cycloserine

■ Acides gras oméga-3:

- EPA (acide eicopentaenoïque)
- DHA (acide docosahexaenoïque)

■ Hormones :

- Estrogène

■ Agonistes neuropeptides

- g-endorphine

■ Agonistes GABA :

- Diazépam
- Bretazenil

■ Antagonistes Nad

- Idazoxan

■ Antagonistes du récepteur Sigma

- Rimcazole
- Panamesine

■ Antagonistes récepteur NK3 :

- SR142801 (osanetant)

■ Antagoniste récepteur CB-1 :

- SR141716 (rinimobant)

■ Antagoniste neurotensine-1 :

- SR48692

Partie Pratique

INTRODUCTION :

La découverte de la chlorpromazine en 1952 a représenté une révolution dans l'histoire de la développements de la psychiatrie d'une façon spécifique et de la médecine d'une façon générale et plus spécialement dans le traitements de la schizophrénies ,puis des années après vint les neuroleptiques atypiques et bien l'importance de la découverte, un nouveau problème c'est constitué dans le choix du traitements neuroleptique entre classique et atypique, plus spécialement dans la maladies schizophrène .

But de L'étude : Etude comparative entre les neuroleptiques atypique et les neuroleptiques classiques en termes d'efficacité.

Type de l'étude : c'est une étude comparative analytique ; c'est-à-dire c'est une étude comparative rétrospective, c'est-à-dire qu'on va comparer sur des cas déjà produit dans le passé.

Méthode et Matériel :

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères DSM IV pour le diagnostic de schizophrénie ; ils étaient hospitalisé ou suivis en ambulatoire, stables sur le plan clinique (stabilité caractérisé par une absence de modification de traitement neuroleptique depuis plus de trois mois, ils étaient exempts de dépendance alcoolique ou toxicomaniaque, de retard mentale, de trouble organique cérébraux ou d'antécédent de traumatisme crâniens.

Afin de respecter les règles de l'étude analytiques comparative la comparaison doit ce faire dans les même conditions ce qui nous a conduit à comparaitre l'efficacité entre les deux traitements chez le même patient d'après chaque cas mais a une condition très importante c'est que les deux traitements neuroleptique ne sont pas pris en même temps avec même un petit temps entre les 02 traitements.

Enfin on n'a pris que les patients âgés entre 15 et 65 ans.

A part les conditions sus décrites les patients on été pris par hasard pour éviter l'inclusion d'autre facteurs.

Il ya différent méthodes pour l'évaluation clinique des patients schizophrènes l'une des plus utilisé et sans doute l'une des plus efficaces c'est la :

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS) :

Description :

La PANSS est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Outre cette cotation dimensionnelle, il est possible également d'évaluer le patient selon une typologie catégorielle (diagnostics de sous-types) qui permet ainsi de distinguer les formes positives, négatives et mixtes de la schizophrénie. Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer **l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques**. Ce qui nous importe dans notre étude.

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

NOM:

PRENOM:

SEXE: AGE: DATE:

EXAMINATEUR:

CONSIGNES

Echelle positive

P 1 Idées délirantes. 1 2 3 4 5 6 7

P 2 Désorganisation conceptuelle. 1 2 3 4 5 6 7

P 3 Activité hallucinatoire. 1 2 3 4 5 6 7

P 4 Excitation. 1 2 3 4 5 6 7

P 5 Idées de grandeur. 1 2 3 4 5 6 7

P 6 Méfiance/Persécution. 1 2 3 4 5 6 7

P 7 Hostilité. 1 2 3 4 5 6 7

Echelle négative

N 1 Emoussement de l'expression des émotions 1 2 3 4 5 6 7

N 2 Retrait affectif. 1 2 3 4 5 6 7

N 3 Mauvais contact. 1 2 3 4 5 6 7

N 4 Repli social passif/apathique. 1 2 3 4 5 6 7

N 5 Difficultés d'abstraction. 1 2 3 4 5 6 7

N 6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation. 1 2 3 4 5 6 7

N 7 Pensée stéréotypée. 1 2 3 4 5 6 7

Echelle psychopathologique générale

G 1 Préoccupations somatiques. 1 2 3 4 5 6 7

G 2 Anxiété 1 2 3 4 5 6 7

G 3 Sentiments de culpabilité. 1 2 3 4 5 6 7

G 4 Tension 1 2 3 4 5 6 7

G 5 Maniérisme et troubles de la posture. 1 2 3 4 5 6 7

G 6 Dépression. 1 2 3 4 5 6 7

G 7 Ralentissement psychomoteur. 1 2 3 4 5 6 7

G 8 Manque de coopération. 1 2 3 4 5 6 7

G 9 Contenu inhabituel de la pensée. 1 2 3 4 5 6 7

G 10 Désorientation. 1 2 3 4 5 6 7

G 11 Manque d'attention. 1 2 3 4 5 6 7

G 12 Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie. 1 2 3 4 5 6 7

G 13 Trouble de la volition. 1 2 3 4 5 6 7

G 14 Mauvais contrôle pulsionnel. 1 2 3 4 5 6 7

G 15 Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques). 1 2 3 4 5 6 7

G 16 Evitement social actif. 1 2 3 4 5 6 7

Remarque :

L'interrogatoire des patients c'est réalisé en présence des personnes proche à eux qui les assistent dans leur vie quotidienne comme leurs parents ou leurs conjoints ; des fois l'interrogatoire a été réalisé en présence du médecin qui suit les patients.

STATISTIQUES :

Les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel SPSS version 10.0

Résultats :

Nous avons réalisé notre étude chez 40 patients schizophrènes dont les conditions ont été déjà décrite dans les volets méthodes et matérielles.

Les résultats de l'étude a été représenté sur un tableau contenant nos seulement les caractéristiques sociodémographiques de la population ainsi que les noms de chaque traitements pris et bien entendu les résultats de notre évaluation clinique par l'échelle de PANSS de chaque patients selon chaque traitements (c'est-à-dire neuroleptique classiques et neuroleptiques atypique)

Les résultats finals ont été inscrits en bas des tableaux

Scorassions des schizophrènes par échelle de PANSS pour évaluation du traitement neuroleptique

Nom	Sexe	Age	Etat civil	Niveau éducatif	Statut professionnelle	TRT 01	STP	STN	EPG	TRT02	STP	STN	EPG
B.M.A	H	41	marié	primaire	employé	Haldol	14	19	32	Zyprexa	18	12	32
B.S	H	54	Divorcé	primaire	chômeur	Haldol	12	17	30	Abilify	20	13	36
L.F	F	36	célibataire	moyen	chômeuse	Haldol	14	18	31	Risperdal	14	13	31
A.R	H	41	célibataire	moyen	employé	Haldol	10	14	30	Risperdal	18	12	32
K.M.A	H	35	marié	universitaire	employé	Haldol	11	16	28	Risperdal	17	11	29
B.N	F	44	divorcée	secondaire	chômeuse	Haldol	13	17	29	Zyprexa	16	13	29
S.A	F	37	célibataire	primaire	chômeuse	Haldol	17	19	32	risperdal	16	15	34
B.A	H	36	divorcé	moyen	chômeur	modécate	15	14	33	solian	19	11	35
S.M	H	49	marié	primaire	retraité	Haldol	08	17	30	solian	15	13	31
Y.M.Z	H	27	célibataire	moyen	chômeur	Haldol	13	18	33	Risperdal	23	14	32
B.N	H	44	divorcé	moyen	chômeur	largactil	16	19	31	solian	14	12	32
B.A	F	42	mariée	secondaire	employée	Haldol	12	17	30	solian	16	13	30
C.M.A	H	31	célibataire	moyen	chômeur	Haldol	14	18	32	Risperdal	18	12	34
H.H	F	38	célibataire	primaire	chômeuse	Haldol	14	17	33	solian	20	14	35
A.f	H	39	marié	universitaire	employé	Nozinon	11	15	25	Zyprexa	15	13	29
R.k	H	59	divorcé	primaire	retraité	Haldol	13	19	34	Risperdal	17	14	32
B.f	F	46	célibataire	primaire	chômeuse	Haldol	13	17	33	Risperdal	18	15	34

D.N	H	35	marié	moyen	chômeur	modécate	14	18	33	solian	16	12	32
T.A	F	25	célibataire	secondaire	chômeuse	Haldol	15	18	32	Risperdal	19	13	34
K.M. W	H	37	marié	universitaire	employé	Haldol	12	16	31	Abilify	17	14	32
B.O	H	56	divorcé	primaire	retraité	Haldol	15	19	34	Risperdal	18	12	34
B.A	H	51	célibataire	moyen	chômeur	Haldol	13	17	34	Solian	15	15	33
G.A	F	47	célibataire	primaire	chômeuse	Haldol	19	20	35	Risperdal	20	13	36
N.S	H	35	Célibataire	secondaire	chômeur	Haldol	11	16	27	Solian	16	12	28
C.M.A	H	42	marié	moyen	chômeur	modécate	14	18	31	Risperdal	18	13	32
B.I	F	33	divorcé	moyen	chômeuse	Haldol	14	19	32	Risperdal	17	13	31
B.S	H	57	marié	moyen	retraité	Haldol	13	15	31	Solian	17	14	33
D.r	F	51	Célibataire	primaire	chômeuse	Nozinon	15	17	32	Solian	18	12	33
B.W	H	28	célibataire	secondaire	chômeur	Haldol	12	17	30	Risperdal	17	11	31

Nom	Sexe	Age	Etat civil	Niveau éducatif	Statut professionnel	TRT 01	STP	STN	EPG	TRT02	STP	STN	EPG
B.A	41	H	marié	secondaire	retraité	Haldol	13	16	30	Abilify	18	14	32
Z.F	30	F	Célibataire	primaire	chômeuse	Nozinon	12	18	32	Risperdal	9	11	31
B.O	29	H	célibataire	moyen	chômeur	Haldol	12	16	28	Risperdal	15	14	33
B.I	36	F	célibataire	moyen	chômeuse	Haldol	09	18	33	Risperdal	13	13	33
G.D	41	F	divorcé	moyen	chômeuse	Haldol	14	19	29	Risperdal	11	15	31
B.H	36	H	marié	secondaire	chômeur	Haldol	10	15	26	Solian	12	13	29
Y.M.A	33	H	Célibataire	secondaire	chômeur	Haldol	16	19	34	Solian	17	16	35
D.T	49	H	Marié	moyen	Retraité	Haldol	11	16	28	Abilify	12	14	27
B.Z	42	F	Marié	primaire	chômeuse	Haldol	09	15	31	Risperdal	13	12	30
G.I	35	H	Divorcé	moyen	chômeur	Modécate	14	16	30	Risperdal	16	13	32
S.H	36	F	Célibataire	moyen	chômeuse	Haldol	10	13	27	Risperdal	13	12	27
Moyenne finale							12.93	17.05	30.9		16.3	13.25	31.8

EPG : échelle psychopathologique générale

STP : totale score positive

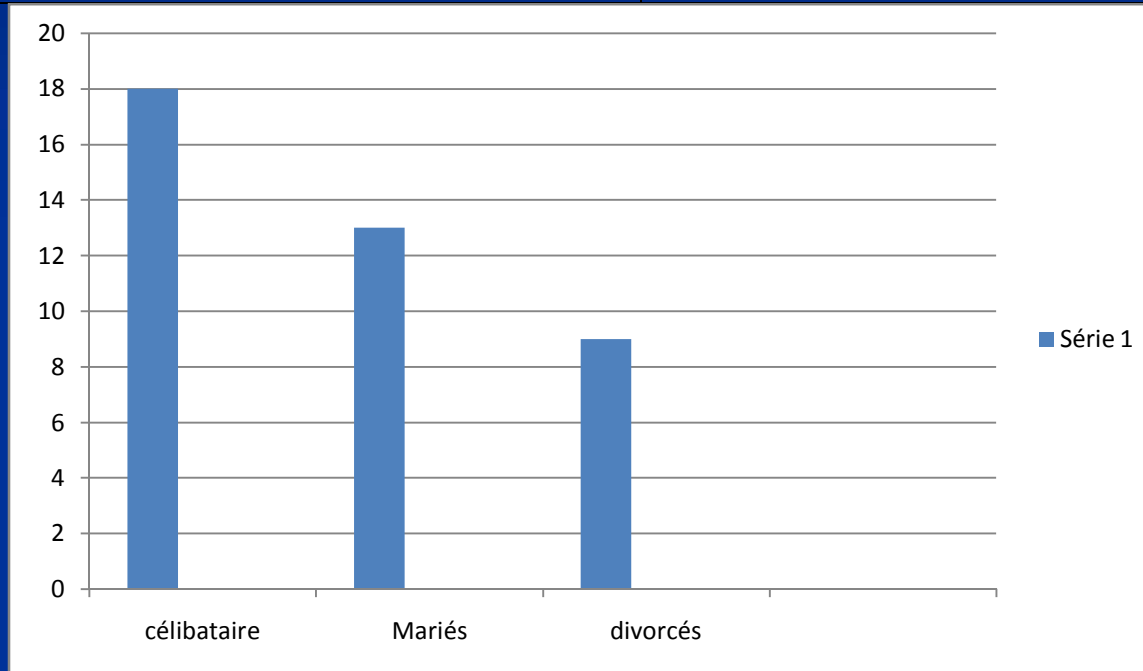
STN : totale score négatif

Trt1 : neuroleptique classique

TRT2 : neuroleptique atypique

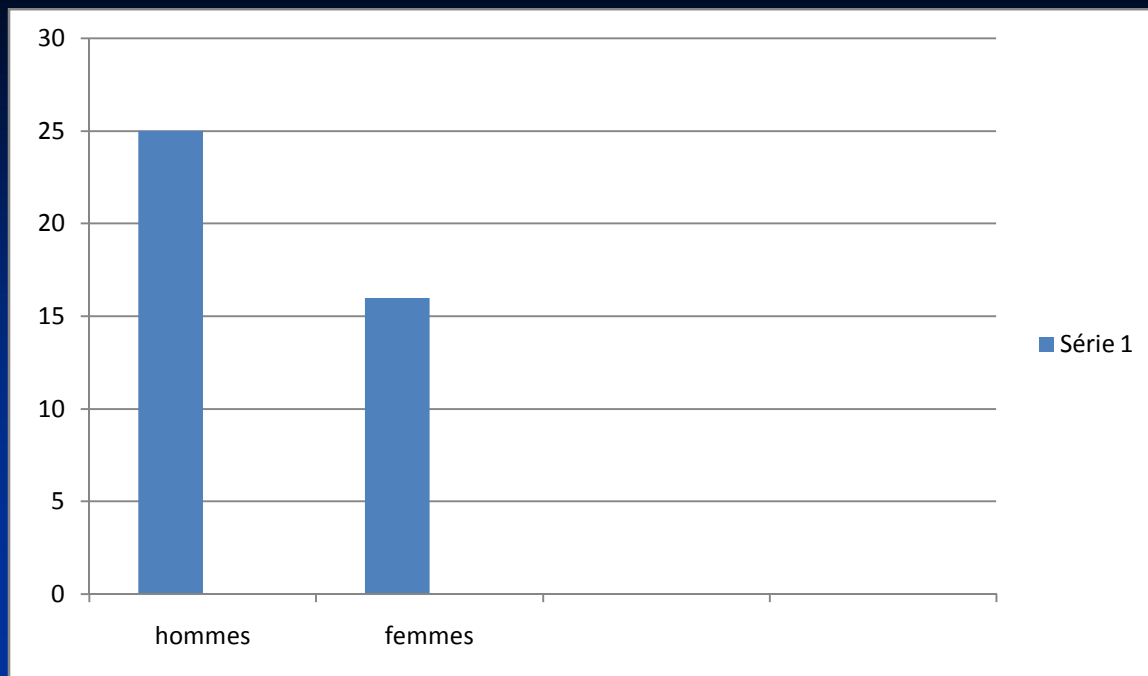
H : homme F : femme

25 hommes
16 femmes
18 célibataires
13 mariés
9 divorcés
29 chômeurs
06 employés
06 retraités



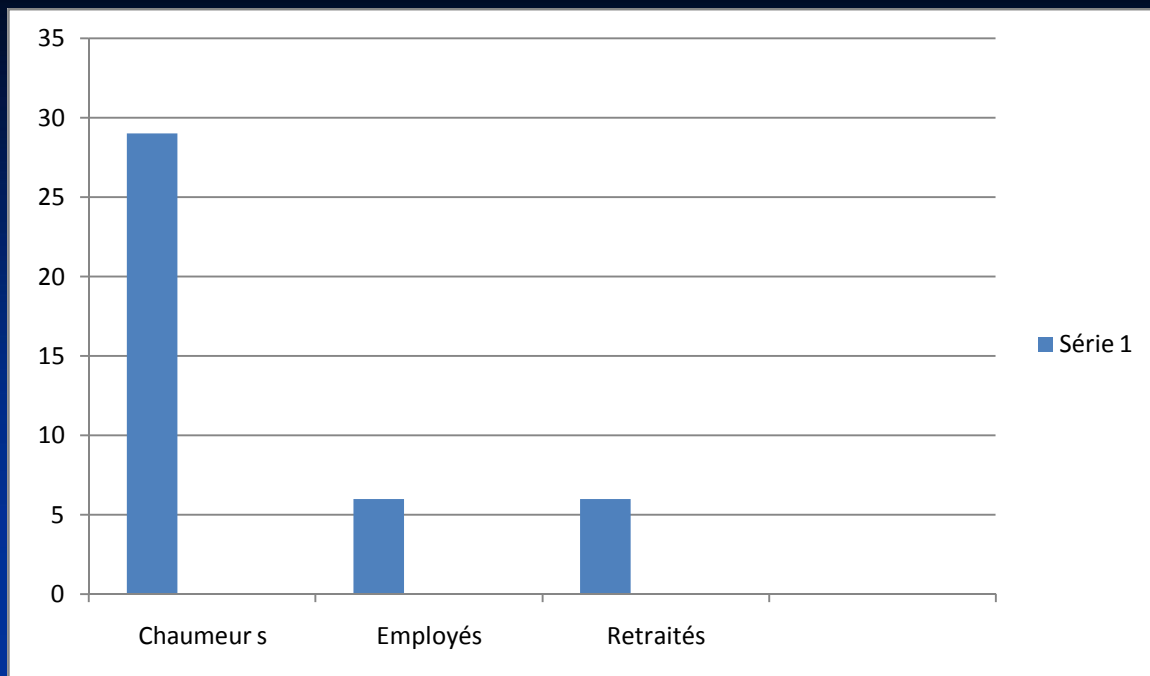
Histogramme représentant l'état civil des patients dans cette étude

Commentaire : la majorité des patients dans cette étude sont célibataires



Histogramme représentant le sexe des patients dans cette étude

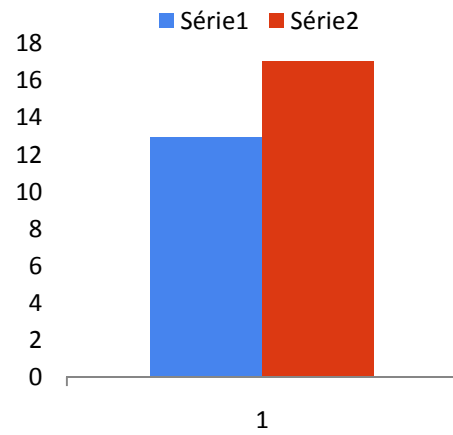
Commentaire : la majorité des patients sont des hommes dans cette étude



Histogramme représentant le statut professionnel des patients de cette étude

Commentaire : la majorité des patients sont sans emploi

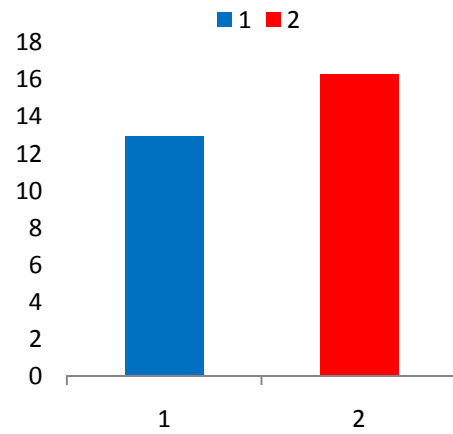
Comparaison entre STN1 et STN2



Histogramme représentant la différence du score total négative entre les deux traitements

Commentaire : le score des neuroleptique atypique est inférieur à celui des classique

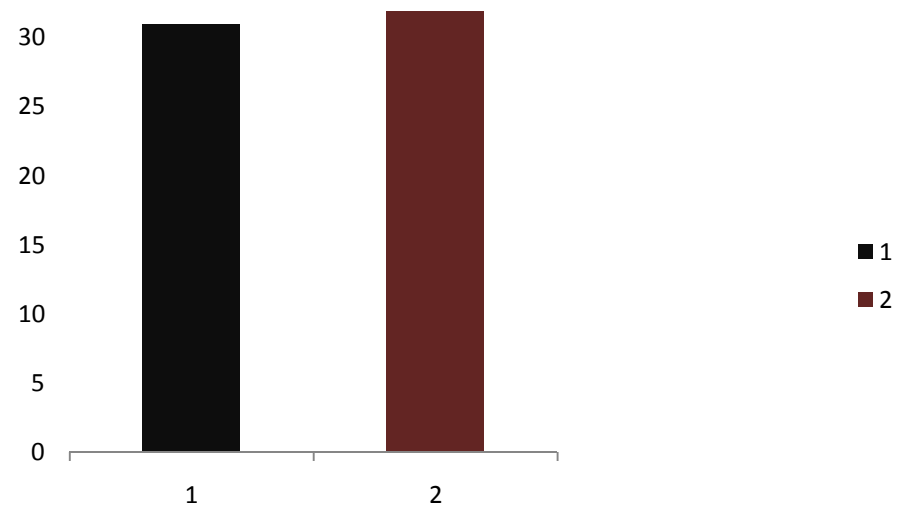
Comparaison STP1 et STP2



Histogramme représentant la différence du score positive entre les deux trainements

Commentaire : le score des neuroleptique classique est inférieur à celui des atypique

Copmaraison entre EPG 01 & EPG02



Histogramme représentant la différence de l'échelle psychopathologique générale entre les deux traitements.

Commentaire : les deux traitements ont presque le même score .

NB : la série 1 représentent les neuroleptique classique dans les graphes alors que la série 2 représentent les neuroleptique atypiques .

DISCUSSION :

Les principaux résultats de cette étude sont divisés en 3 volets

- 1- Concernant l'échelle positive la comparaisons entre les résultats de chaque traitement pour chaque patients montre une moyenne finale de 12.9 pour les neuroleptiques classiques en revanche elle est de 16.3 pour les neuroleptiques atypiques ;ce qui donne un bon avantage pour les neuroleptiques classiques dans le traitements des signes productive de la schizophrénie puisque selon les règles de l'échelle de PANSS moins le score est bas plus l'étas clinique du patient est bonne ; et donc le traitement est efficace .
- 2- Concernant l'échelle négative la comparaison entre les résultats de chaque traitement pour chaque patients montre une moyenne de 17.05 pour les neuroleptique classiques contre une moyenne de 13.25 pour les neuroleptiques atypiques , ce qui semble donner un large avantage des neuroleptique atypique en faveur des neuroleptique typique dans le traitement des signes déficitaires de la maladies schizophréniques même si dans très rares cas le contraire est juste c'est-à-dire que certain patients répondent mieux au tacitement classique qu'au neuroleptique atypique pour les signes déficitaire.
- 3- Enfin pour l'échelle psychopathologique générales la différence des résultats entre les deux traitements n'étai pas très significative (30.9 pour les neuroleptique classique contre 31.8 pour les neuroleptique atypique) avec un très léger avantage pour les neuroleptiques classiques bien que les deux traitements semble donner pratiquement les mêmes résultats selon cette échelle d'après cette étude.

En générale les neuroleptique classique ont a un degré près la même efficacité dans le traitement des symptômes de la schizophrénie ; plus que les classiques sont meilleurs pour les signes productive, alors que les atypiques sont meilleurs pour les signes déficitaires de la schizophrénie, avec un score psychopathologique générale pratiquement égale entre les deux traitements.

Comparaison des résultats de notre étude avec des études précédentes :

Des centaines d'études similaires ont été réalisé et cela depuis l'invention des neuroleptique atypiques jusqu'à aujourd'hui certaine d'antre eux officielles réalisé par des professeurs en psychiatrie comme l'étude réalisé par les professeurs F.DIVANON P.DELAMILLIEURE A.LEHAGUEZ T.VASSE M.PETIT....etc. ,ou même des étude réalisés par des étudiants en médecine ;la majorité des études ont montés des scores similaires a cette étude a des petite différences pour les scores positive et négative de l'échelle alors que contrairement a cette études beaucoup d'études ont donner un léger avantage pour les neuroleptiques atypique dans le score psychopathologique générale .

CONCLUSION :

A l'issus de cette étude on pourrait dire que le choix des neuroleptiques entre classiques et atypique pourrait être réalisé selon les caractéristiques symptomatique de chaque schizophrène ; en préfèrent les neuroleptiques atypique en cas de majoration de signes déficitaires, alors que les neuroleptiques classiques seront plus utilisé en cas signes productifs plus préoccupants chez le malade.

Mais cela ne doit pas négliger un point très importants non pris dans cette étude qui fait descendre la balance en faveur des neuroleptiques atypiques qui est la tolérance du traitement, en effet les neuroleptiques classiques ont beaucoup d'effets secondaire plus exactement les signes extrapyramidaux très gênant pour les patients effets pouvant potentiellement influencer sur leurs qualité de vie subjective, des fois même irréfutable malgré les traitement adjuvants contre ces signes indésirables et ceci contrairement au atypique qui on ont beaucoup moins pour ne pas die qu'ils on ont pas ;ce qui favoris actuellement l'utilisation beaucoup plus des atypique même des fois chez les patients qui souffrent plus de signes productives .

Bibliographie

- KLATSKIN G. - TOXIC AND DRUG-INDUCED HEPATITIS. PSYCHOPHARMACOLOGIC AGENTS - DISEASES OF THE LIVER, LIPPINCOTT ED., 4EME EDIT., 1975, PP 675-681
- TILLEMENT J.P. ... - CHLORPROMAZINE - SAVOIR PRESCRIRE, LA COULEUVRE D'ESCALAPE ED., 1980, TOME 4
- BENOIT P. ... - LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES - CONCOURS MED., 1981, N.8, PP 1063-1080
- BALDESSARINI R.J. - DRUGS AND THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS - THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, GOODMAN L.S., MACMILLAN ED., 1976, 6EME EDIT., PP 391-447
- GERAUT C. - DERMATOSES PROFESSIONNELLES - E.M.C. INT (3), 1987, 16533 A 10
- VERGEZ A. ... - CHLORPROMAZINE - OEIL ET PATHOLOGIE GENERALE, D.G.D.L. EDIT., 1981, P 116
- HERMANS G. ... - OEIL ET INTOXICATIONS - E.M.C. OPH (4), 1978, 21450 D 10
- RASPILLER A. ... - LES CATARACTES - EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS EN OPHTALMOLOGIE - BULLETIN DES SOCIETES D'OPHTALMOLOGIE DE FRANCE, RAPPORT ANNUEL, NOV. 1985, PP 87-107
- CUENDET J.F. ... - ATTEINTES OCULAIRES AU COURS DES TRAITEMENTS AUX NEUROLEPTIQUES ET AUX THYMALEPTIQUES - BULLETIN DE LA SOCIETE BELGE D'OPHTALMOLOGIE, 160, FASC. 2, 1972, PP 601-602
- DELATTRE A. - COMPLICATIONS OCULAIRES DUES AUX TRAITEMENTS PAR PHENOTHIAZINES - THESE RENNES, 1968
- GINESTET D. ... - NEUROLEPTIQUES - CHIMIOTHERAPIE PSYCHIATRIQUE - MASSON ED., 2EME ED. 1984, PP 25-58
- LEMPERIERE T. ... - THERAPEUTIQUE - PSYCHIATRIE DE L'ADULTE - MASSON ED., 1983, PP 368-377
- DICTIONNAIRE VIDAL ET ADDITIFS (CBTF) OVP ED. 1993
- GINESTET D. ... - NEUROLEPTIQUES - E.M.C. THE (7), 1988, 25420 B 30
- MARTINDALE - THE EXTRA-PHARMACOPOEIA - THE PHARMACEUTICAL PRESS ED., 29TH EDIT., 1989
- HEUSGHEM C. ... - MEDICAMENTS DES TROUBLES PSYCHIQUES - RISQUES ET MALADIES LIES AUX MEDICAMENTS, MASSON ED., 1978, PP 215-222
- SIMPSON G.M. ... - NEUROLEPTICS AND ANTIPSYCHOTICS - MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS - DUKES M.N.G., 10 ED., 1984, PP 95-108
- LIBERATORE M.A. ... - TORSADE DE POINTES : A MECHANISM FOR SUDDEN DEATH ASSOCIATED WITH NEUROLEPTIC DRUG THERAPY ? - JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOG, WILLIAMS AND WILKINS ED., 1984, VOL. 4-3, PP 143-146
- GROHMANN R. ... - ADVERSE EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS - PSYCHOPHARMACOLOGY 1 - HIPPIUS H. AND WINOKUR G. ED., 1983, PP 378-397
- LAPLANE D. - NEUROLEPTIQUES - REV. PRAT., 1984, 34, PP 565-642
- MILANDRE L. ... - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET GENERALES DES NEUROLEPTIQUES - ACTUALITES PSYCHIATRIQUES 1985, N. 10, PP 120-124
- ANONYMUS. - LES AGENTS ANTIPSYCHOTIQUES ET LEURS EFFETS SECONDAIRES - NEUROPSYCHOLOGIE - ARS MEDICI, 1981, 36, (12), PP 1127-1139

- MARKOWITZ J.C. ... - SEIZURES WITH NEUROLEPTICS AND ANTIDEPRESSANTS - GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY - ELSEVIER ED., 1987, 9, PP 135-141
- CHOUINARD G. ... - NEUROLEPTIC - INDUCED SUPERSENSITIVITY PSYCHOSIS : CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS - AM. J. PSYCHIATRY 1980, 137 (1), PP 16-21
- CHARBONNEAU M. ... - URGENCES MEDICALES SECONDAIRES A LA THERAPIE NEUROLEPTIQUE - UNION MEDICALE DE CANADA, 1986, VOL. 115, PP 648-666
- TATIBOUET L. ... - RETENTISSEMENT CARDIO-VASCULAIRE DES NEUROLEPTIQUES - OUEST MED., 1980, 33, PP 45-49
- ELKAYAM U. ... - CARDIOVASCULAR EFFECTS OF PHENOTHIAZINES - AMERICAN HEART JOURNAL, - DE GRAFF A. AND FRIEDEN J. ED., 1980, VOL. 100, 3, PP 397-401
- DESCOTES J. ... - COEUR ET PHENOTHIAZINES - LYON MEDICAL, 1979, 242, 18, PP 497-499
- COLONNA L. ... - NEUROLEPTIQUES - E.M.C. PSY (1), 1986, 37860 B 10