



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Larbi Tébessi - Tébessa

Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: pharmaco-toxicologie.

Thème

Les neuroleptiques traitements qui agit sur les mécanismes neurobiologiques de cerveau et peuvent provoquer le syndrome malin (symptomes, risques et traitements)

Présenté par:

M^{elle}. BENBARECH Maroua

M^{elle}. ADJAILIA Bouthaina

M. ZEMMAM Mohamed

Devant le jury :

Pr ROUABHI Rachid	MCA	U.L.T. Tébessa	Président
Dr. BOUCHIHA Hanene	MCB	U.L.T. Tébessa	Rapporteur
Dr. GASMI Salim	MCA	U.L.T. Tébessa	Examineur

Année universitaire : 2021-2022

Résumé

Les neuroleptiques sont des médicaments couramment prescrits dans toutes les spécialités médicales. Les neuroleptiques sont utilisés pour gérer des conditions telles que la psychose, la schizophrénie, le trouble bipolaire, la dépression, le délire aigu, l'agitation aiguë, le trouble anxieux généralisé et le syndrome de Tourette. L'un des effets indésirables mortels de ces médicaments est le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui entraîne une morbidité et une mortalité élevées.

Cette étude identifie les agents communs impliqués dans le SMN, les signes et symptômes cliniques, les facteurs de risque et les stratégies de traitement.

Mots clés: Neuroleptiques, Syndrome malin, Psychose, Schizophrénie, Dépression.

Abstract

Neuroleptics are commonly prescribed medications across medical specialties. Neuroleptics are used to manage conditions such as psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, depression, acute delirium, acute agitation, generalized anxiety disorder and Tourette syndrome. One of the fatal adverse effects of these medications is neuroleptic malignant syndrome (NMS), which carries high morbidity and mortality.

This study identifies the common agents implicated in NMS, the clinical signs and symptoms, the risk factors, and treatment strategies.

Keywords: Neuroleptic, Malignant syndrome, Psychosis, Schizophrenia, Depression.

ملخص

مضادات الذهان هي أدوية موصوفة بشكل شائع عبر التخصصات الطبية. تستخدم مضادات الذهان لعلاج حالات مثل الهوس وانفصام الشخصية و الإضطراب ثنائي القطب و الإكتئاب والذهيان الحاد والهيلاج الحاد واضطراب القلق العام ومتلازمة توريت.أحد الأثار الضارة المميّنة لهذه الأدوية هو المتلازمة الخبيثة للذهان والتي تحمل معدلات ممرضة و فيات عالية.

تحدد هذه الدراسة العوامل المشتركة المسببة للمتلازمة , والعلامات و الأعراض السريرية وعوامل الخطر و استراتيجيات العلاج.

الكلمات المفتاحية: مضادات الذهان, المتلازمة الخبيثة للذهان ,الهوس ,انفصام الشخصية, الإكتئاب.

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Avant de présenter les résultats de ce modeste travail qu'il nous soit permis de remercier tous ceux ou cèles qui ont contribué de près ou de Coin à sa réalisation.

*Nous exprimons nos profonds remerciements et nos vives connaissances à notre enseignante et encadrant **Dr BOUCHIHA H**, professeure à l'université de LARBI Tébessi de Tébessa pour avoir encadré et dirigé ce modeste travail avec une grande rigueur scientifique, merci pour votre sympathie et la confiance que vous nous avez accordées tout au long de ce parcours.*

*Nous souhaitons également remercier **Pr ROUBHI R**, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.*

*Je suis très sensible à l'honneur que me fait **Dr GASMI S**, en acceptant d'examiner ce travail et faire partie du jury.*

Nous remercions aussi tous nos enseignants et tous ceux qui font que le département de biologie fonctionne dans les meilleurs conditions.

Toutes nos salutations à tous nos collègues de la promotion Master II option Pharmaco-Toxicologie pour les sympathiques moments qu'on a passés ensemble, et que toute personne ayant participé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail trouve ici l'expression de nos vifs remerciements.

Nous nous remerciant toutes les personnes qui ont contribué de Près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

C'est avec un grande honneur que nos dédie ce travail aux personnes les plus chère au monde :

Nos Parents, pour leur amour, leur gentillesse et leur tendresse, pour leur sacrifice qu'ils n'ont cessé de faire tout au long de notre formation et surtout pour leurs prières. Nous espérons que vous trouverais dans ce travail toute la fierté que peut éprouver un parent pour leur enfants.

Nos frères et sœurs, pour leurs encouragements, soutien, conseils et surtout pour leur bénédiction et amour.

Sans Oublier Tous les Membres De Nos Familles Grande Et Petite Ainsi Que

Tous

Nos Amis



Maroua, Bouthaina, Mohamed

Liste des tableaux

Numéro de tableaux	Les Titres	Numéro des Pages
01	Les phénothiazines.	13
02	Les butyrophénones.	14
03	Les benzamides.	14
04	Les thioxanthènes.	14
05	Les dibenzodiazéines et les dibenzothiazépines.	20
06	Les benzisoxazoles.	20
07	Les dihydroquinolnes.	20
08	Les neuroleptiques à action prolongie.	31
09	Médicaments pouvant induire un syndrome malin des neuroleptiques.	34
10	Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques.	39

Liste des figures

Numéro des figures	Titre	Numéro des Page
01	Le système nerveux	02
02	Le système nerveux central: encéphale et moelle épinière	03
03	Coupe du cerveau	04
04	Structure générale d'un neurone myélinisé	06
05	Astrocyte	07
06	Les cellules Microgliales	08
07	Oligodendrocytes	09
08	Les neurotransmetteurs	11
09	Profile pharmacologique d'un neuroleptique d'après Sthal	15
10	Structure chimique de la chlorpromazine.	15
11	Structure chimique de l'halopéridol.	16
12	Modulation de la libération de dopamine par les récepteurs 5HT2A.	22
13	Structure chimique de la clozapine.	23
14	Profile pharmacologique et réceptogramme de la clozapine d' après Stahl.	24
15	Structure chimique de la rispéridone.	24
16	Profile pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone d' après Stahl.	25
17	Structure chimique de l'aripiprazole	27
18	Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin.	28
19	Profile pharmacologique et réceptogramme de l'aripiprazole d' après Stahl.	29
20	Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques	40

Liste abréviation

Abréviation	
AP	Antipsychotique
AP1G	Antipsychotique de première génération
AP2G	Antipsychotique de seconde génération
CK	Créatine kinase
CPK	Créatine phosphokinase
CPN	Centre psychothérapique de Nancy
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECG	Electrocardiogramme
NA	Neuroleptique atypique
NAP	Neuroleptique à action prolongie
NT	Neuroleptique typique
SMN	Syndrome malin de neuroleptique
SN	Système nerveux
SNA	Système nerveux automatique
SNC	Système nerveux centrale
SNP	Système nerveux périphérique

Table des matières

Résumé	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste abréviation	
Introduction 1	01
Chapitre I :Généralité sur le système nerveux	
I Généralité sur Le système nerveux	02
I1 Histologie du système nerveux (SN)	02
I11 Le système nerveux central (SNC)	
a) L'encéphale	03
b) La moelle épinière	04
I12 Le système nerveux périphérique	05
a) Le système nerveux somatique	05
b) Le système nerveux viscérale	05
I2 Physiologie du système nerveux	06
I21 Les neurones	06
I22 Les cellules gliales	06
a) Les cellules gliales du système nerveux central	
b) Les cellules gliales du système nerveux périphérique	09
I3 Fonctionnement du système nerveux	09
I31 L'influx nerveux et les potentiels membranaire	09
I32 Les neurotransmetteur	10
Chapitre II : Les neuroleptiques	
II Les neuroleptiques	12
III Héstorique des neuroleptiques	12
III1 Définition du neuroleptique	12
II2 Les neuroleptiques de première génération	13
II21 Classification chimique	13
II22 Profil pharmacologique de classe	14
II23 Exemple de profil pharmacologique de molécule	15
II24 Délai d'apparition des effets recherchés	17

II25 Profil des effets indésirables	17
II3 Les neuroleptiques de deuxième génération	20
II31 Classification chimique	20
II32 Profil pharmacologique de classe	21
II33 Exemple de profil pharmacologique de molécule	23
II34 Profil des effets indésirables	25
II4 Les neuroleptiques de troisième génération	26
II41 La notion d'agonisme partiel	26
II42 L'aripiprazole	27
II43 Son profil pharmacologique	27
II5 Les neuroleptiques à action prolongée	30
II6 Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques	31
Chapitre III : Le syndrome malin	
III Le syndrome malin	33
III1 Introduction	33
III2 Définition du syndrome malin au neuroleptique (SMN)	33
III3 Épidémiologie	33
III4 Diagnostic différentiel	35
III5 Diagnostic positif	35
III6 Etiopathogénie	36
III7 Facteur de risque	38
III8 Évolution	39
III9 Prise en charge	40
Conclusion	41
Références bibliographiques	43

Introduction

Introduction

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction idiosyncrasique rare et potentiellement mortelle à l'utilisation des médicaments neuroleptiques (**Gulnara, 2022**).

Ces médicaments sont couramment prescrits pour le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles neurologiques, mentaux ou émotionnels (**Seunggu, 2019**).

Cela peut survenir après le début du traitement neuroleptique ou après une augmentation de la dose (**Gulnara, 2022**). On estime qu'il ne se produit que dans 0,01 à 3,2 % Source de confiance des personnes prenant des médicaments antipsychotiques. De plus, l'incidence globale des SMN diminue en raison de l'introduction de nouveaux médicaments (**Seunggu, 2019**).

Le syndrome se caractérise par une forte fièvre, une raideur des muscles, un état mental altéré (comportement paranoïaque) et un dysfonctionnement autonome. Le dysfonctionnement autonome fait allusion à des opérations défectueuses des composants du système nerveux involontaire (autonome), entraînant de larges fluctuations de la pression artérielle, une transpiration excessive et une sécrétion excessive de salive (**Mann et al., 2003**).

Le but de ce travail est d'identifier le SMN et de mettre en évidence les différentes caractéristiques cliniques du syndrome malin et comment traiter ce syndrome.

Ce présent travail est divisé en trois parties:

- La première partie qui représente des généralités sur le système nerveux et son fonction.
- La deuxième partie illustre les médicaments de neuroleptique et mécanisme d'action et les effets indésirables.
- La troisième partie est consacrée à la présentation de syndrome malin, les symptômes et le traitement. Enfin, cette étude s'achève par une conclusion générale et des perspectives pour la valorisation de ce travail.

Chapitre I
Généralité sur
le système
nerveux

I. Généralité sur le système nerveux

I.1. Histologie du système nerveux

Le système nerveux est subdivisé en système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP). Il est constitué d'ensembles de neurones et d'axones, qui forment des agrégats portant des noms spécifiques (Vibert *et al.*, 2011).

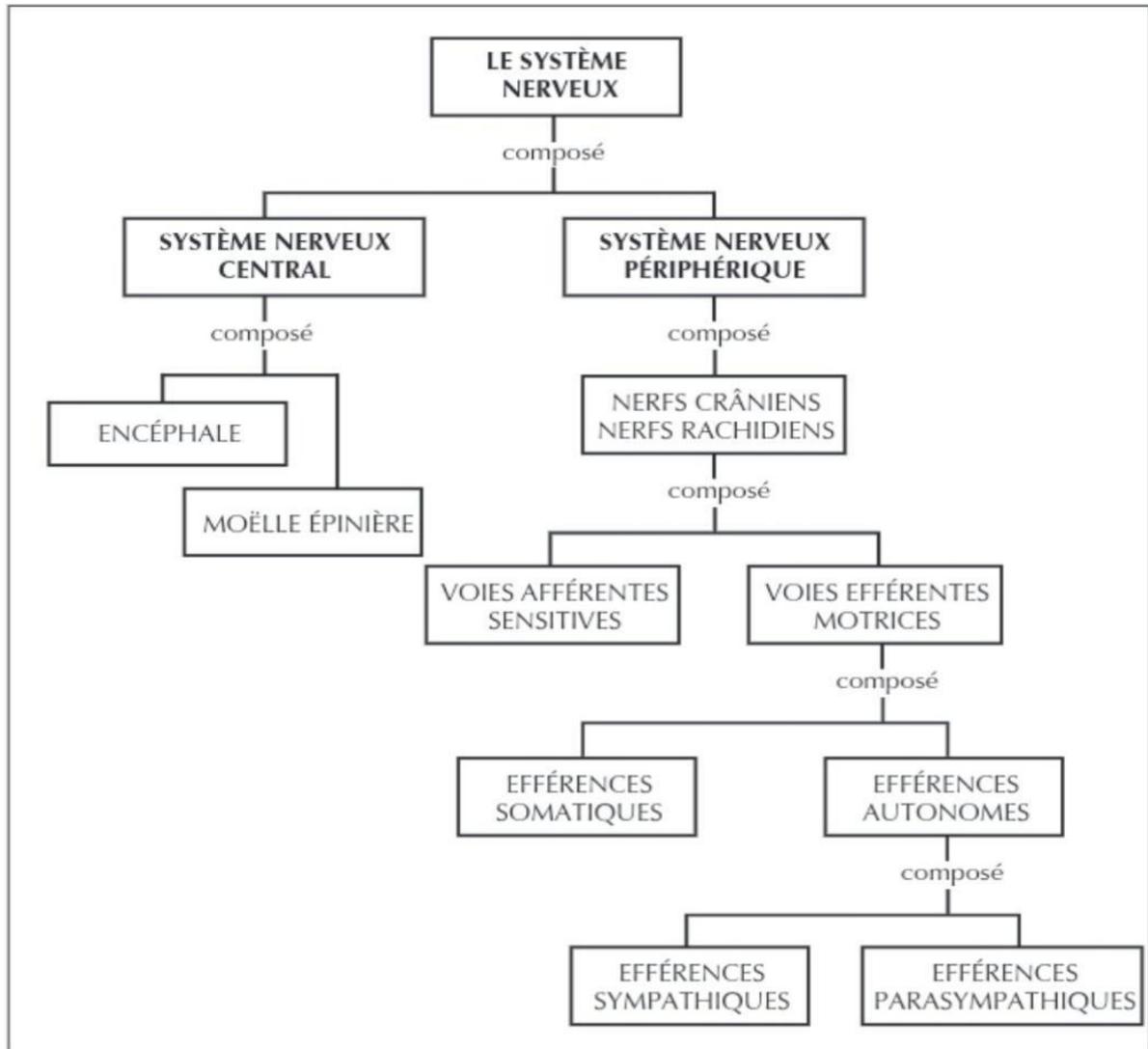


Figure 01 : Le système nerveux (Michel Delbrouck *et al.*, 2019).

I.1.1. Le système nerveux central (SNC)

Le système nerveux central (SNC) comprend l'encéphale (hémisphères cérébraux et diencéphale formant le cerveau proprement dit, cervelet et tronc cérébral) et la moelle épinière (George *et al.*, 2015).

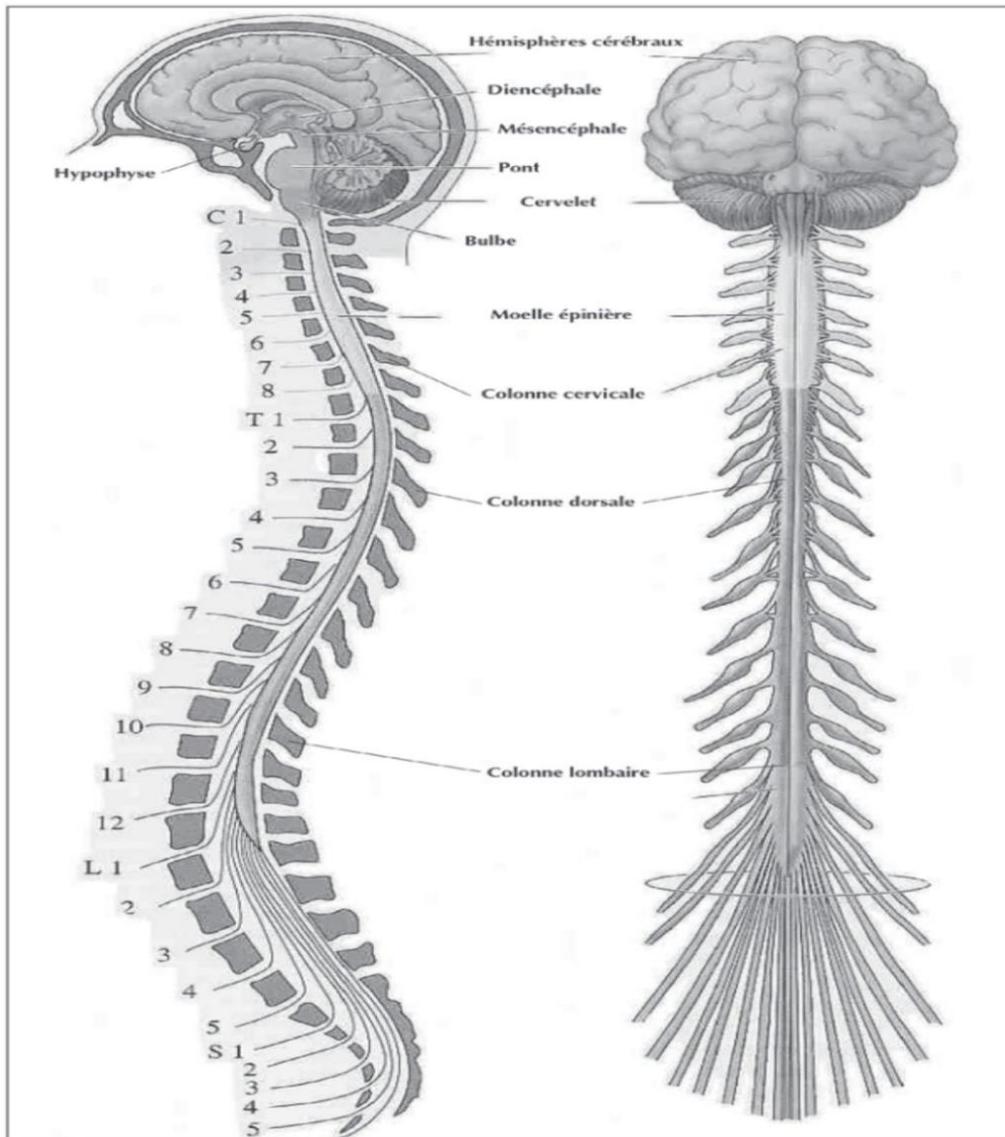


Figure 02: Le système nerveux central: encéphale et moelle épinière (Michel *et al.*, 2019).

a) L'encéphale

L'apparence quelque peu insignifiante de l'encéphale humain ne laisse rien transparaître de ses remarquables capacités. Le cerveau, la principale structure de l'encéphale, se présente en effet comme une masse de tissu gris rosâtre deux fois grosse comme le poing; il est plissé comme une noix et sa consistance rappelle celle du gruau froid. La masse de l'encéphale de l'être humain adulte est d'environ 1 500 g (Marieb *et al.*, 2014).

- **Le cerveau**

Le cerveau est l'organe siège des facultés mentales. Il assure, à la fois, les fonctions vitales en contrôlant le rythme cardiaque, la température corporelle, la respiration, etc., et les fonctions dites « supérieures » telles que le langage, le raisonnement ou encore la conscience.

Cet organe comprend deux hémisphères (gauche et droit) dont la surface se divise pour chacun en lobes (occipital, pariétal, temporal et frontal) (OECD, 2007).

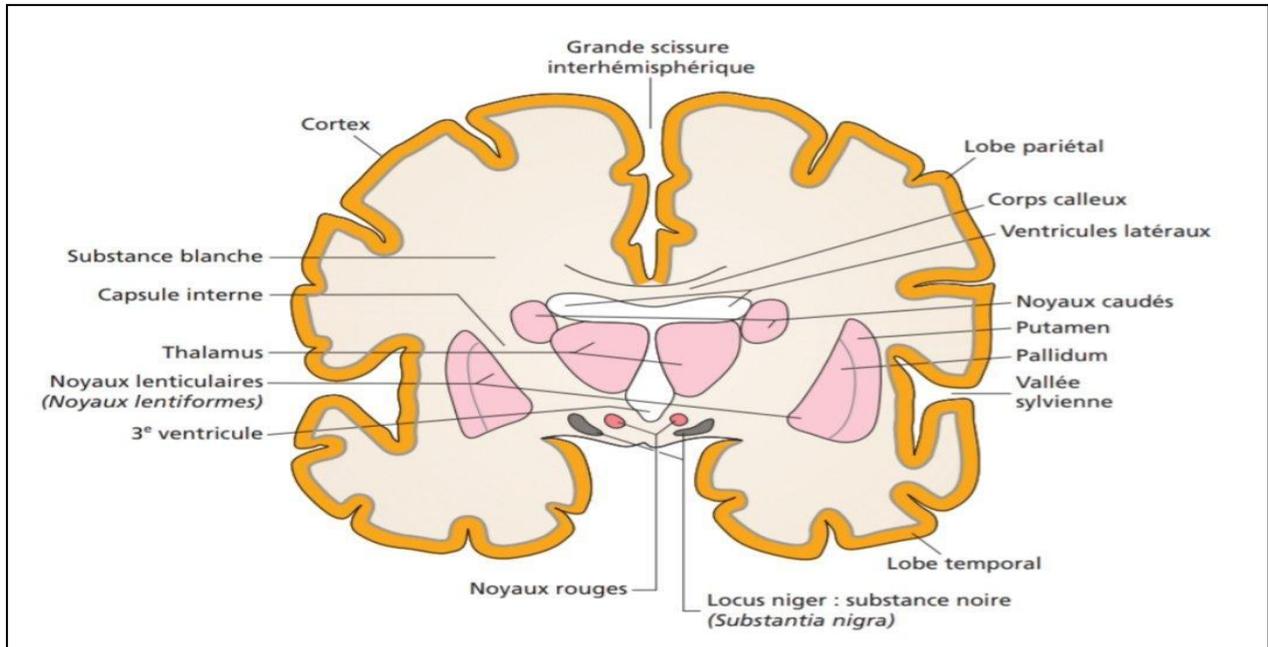


Figure 03: Coupe du cerveau (Bonin *et al.*, 2011).

- **Le cervelet**

Le cervelet il représente environ 11 % de la masse de l'encéphale. Il est situé à l'arrière du pont et du bulbe rachidien. Le cervelet traite les informations sensorielles reçues de l'aire motrice, de divers noyaux du tronc cérébral et de plusieurs récepteurs sensoriels. (Alain et Sylvie, 2015).

- **Le tronc cérébral**

Le tronc cérébral il est composé du mésencéphale, du pont et du bulbe rachidien. Le tronc cérébral est semblable à la moelle épinière sur le plan histologique, il est constitué de substances grises entourées de faisceaux de substances blanches. Les centres du tronc cérébral produisent les comportements automatiques et immuables requis pour la survie. Placé entre le cerveau et la moelle épinière, le tronc cérébral constitue un passage pour les faisceaux ascendants et descendants qui relient les centres supérieurs et inférieurs (Alain et Sylvie, 2015).

b) La moelle épinière

Elle est contenue dans la colonne vertébrale. Elle s'étend du trou occipital, où elle s'unit au bulbe rachidien, jusqu'à la première vertèbre lombaire (juste sous les côtes). Elle mesure environ 45 cm de long et 1,5 cm d'épaisseur. Elle se poursuit en bas par un cordon fibreux de

20 cm le filum terminal. De chaque côté, la moelle épinière donne naissance à 31 paires de racines nerveuses, les nerfs rachidiens.

Chaque paire est constituée d'une racine antérieure à fonction motrice et d'une racine postérieure à fonction sensitive (**Alain Ramé et Sylvie Thérond .2015**).

I.1.2. Le système nerveux périphérique (SNP)

Le système nerveux périphérique (ou SNP) inclut les neurones sensitifs, connectant les récepteurs sensoriels de la surface ou de l'intérieur du corps aux circuits de traitement adéquats du système nerveux central. La fraction motrice du système nerveux périphérique comporte deux composantes: les axones moteurs reliant l'encéphale et la moelle aux muscles forment le contingent moteur somatique. Quant au contingent moteur végétatif (ou encore autonome), il est constitué des neurones et des axones qui innervent les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes. Dans le système nerveux périphérique, les neurones sont situés dans des ganglions, amas locaux de corps cellulaires neuroniques et de cellules de soutien. Les fibres nerveuses périphériques se réunissent pour former des nerfs, faisceaux d'axones dont beaucoup sont enveloppés par les cellules gliales du système nerveux périphérique, les cellules de Schwann (**George et al., 2015**).

a) Le système nerveux somatique

Le système nerveux somatique, composé de neurofibres motrices somatiques qui acheminent les influx nerveux du SNC aux muscles squelettiques. On l'appelle souvent système nerveux volontaire, car il nous permet de commander nos muscles squelettiques de façon consciente (**Marieb et al., 2014**).

b) Le système nerveux viscéral

Le système nerveux autonome (SNA), constitué de neurofibres motrices viscérales qui règlent l'activité des muscles lisses, du muscle cardiaque et des glandes. Le terme «autonome» signifie littéralement «qui se régit par ses propres lois»; nous n'avons habituellement aucun pouvoir sur des activités telles que les battements de notre cœur ou les mouvements des aliments dans notre tube digestif, si bien que nous désignons aussi le SNA par le terme système nerveux involontaire. Le SNA comprend deux subdivisions fonctionnelles : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique, dont les activités les mettent généralement en opposition l'un et l'autre. En principe, le système sympathique stimule ce que le système parasympathique inhibe, et vice versa (**Marieb et al., 2014**).

I.2. Physiologie du système nerveux

I.2.1. Les neurones

Les neurones se distinguent nettement des autres cellules par leur spécialisation pour la communication intercellulaire et la signalisation électrique. Cette propriété se manifeste dans leur morphologie générale, dans la spécialisation de leur membrane pour la signalisation électrique et dans la complexité structurale et fonctionnelle de leurs contacts synaptiques. Le signe morphologique le plus net de la spécialisation des neurones pour communiquer par signaux électriques est l'étendue de leurs ramifications.

Ce qui frappe le plus dans une cellule nerveuse typique est l'arborisation de dendrites émanant du corps cellulaire sous forme de ramifications ou processus dendritiques. Les dendrites sont la cible principale des afférences synaptiques issues d'autres neurones; elles se distinguent par une abondance particulière de ribosomes ainsi que par des protéines du cytosquelette spécifiques (George *et al.*, 2015).

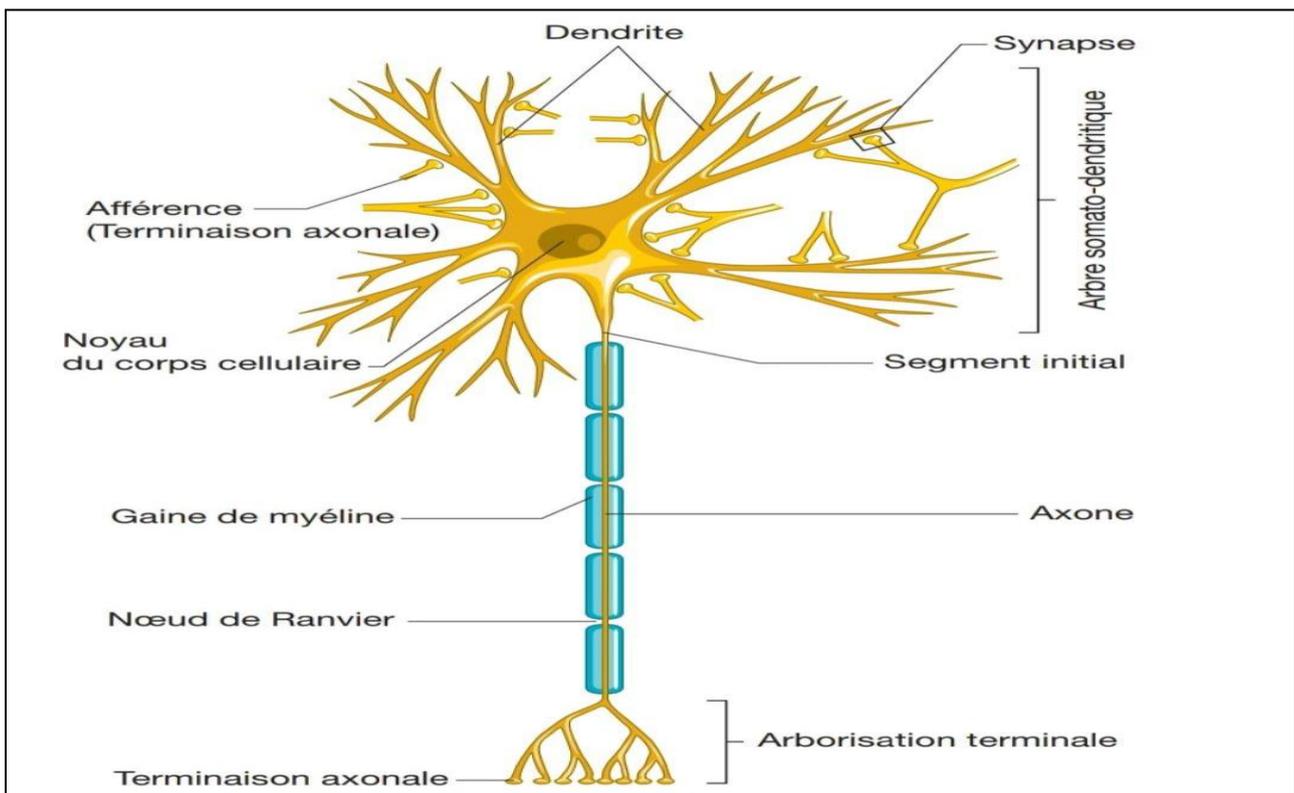


Figure 04: Structure générale d'un neurone myélinisé (Vibert *et al.*, 2011.)

I.2.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales, que d'ordinaire on appelle simplement cellules gliales ou glie, sont complètement différentes des cellules nerveuses. Dans le cerveau, le nombre de cellules gliales dépasse celui des neurones, peut-être dans la proportion de 3 pour 1. En dépit de leur

supériorité numérique, elles ne participent pas directement aux interactions synaptiques ni à la production des signaux électriques, bien que leurs fonctions de soutien contribuent à délimiter les contacts synaptiques et à maintenir les neurones en état d'émettre des signaux. Quoiqu'elles puissent, elles aussi, présenter des expansions complexes émanant de leur corps cellulaire, celles-ci sont généralement plus petites que les ramifications des neurones et elles n'exercent pas le même rôle que les axones ou les dendrites. Certaines cellules ayant les caractéristiques de cellules gliales semblent être les cellules souches du cerveau adulte, pouvant générer de nouvelles cellules gliales et, dans certains cas, de nouveaux neurones (David et al., 2015).

a) Les cellules gliales du système nerveux central

La névroglie du SNC comprend les astrocytes, les microglies, les épendymocytes et les oligodendrocytes (Marieb et al., 2014).

➤ Les astrocytes:

Les astrocytes, que l'on ne trouve que dans le système nerveux central, c'est-à-dire dans le cerveau et dans la moelle, ont des prolongements locaux complexes qui les font ressembler à des étoiles (d'où le préfixe "astro"). La fonction essentielle de ces astrocytes est de maintenir, par divers moyens, un environnement chimique adéquat pour la production de signaux nerveux. Des observations récentes suggèrent en outre qu'un sous-groupe d'astrocytes du cerveau adulte pourrait conserver les caractéristiques des cellules souches neurales, à savoir la capacité d'entrer en mitose et de produire l'ensemble des catégories cellulaires du tissu nerveux (David et al., 2015).

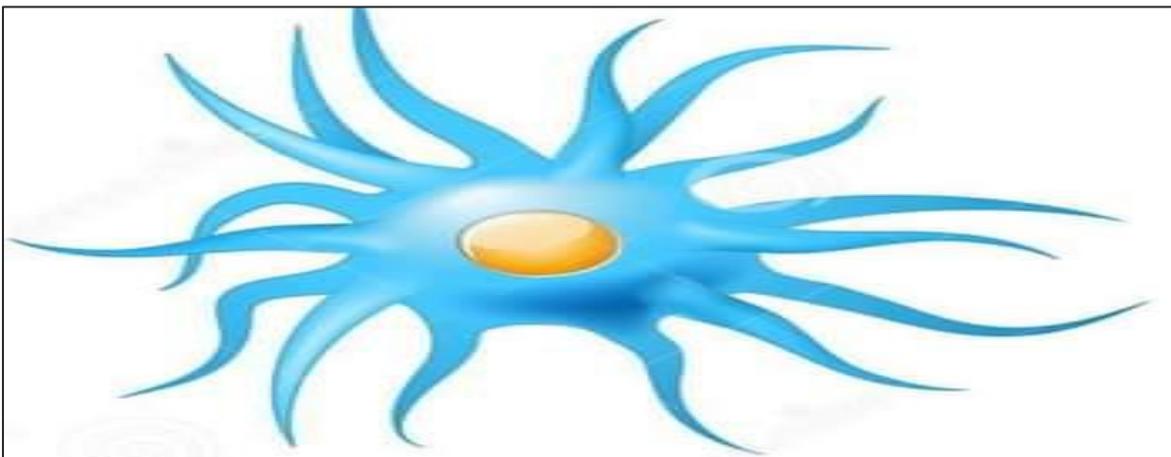


Figure 05: Astrocyte (Vibert et al., 2019).

➤ Les épendymaires

Les épendymocytes (« cellules de revêtement ») sont des cellules de type épithélial qui ont une forme variable (cubique ou prismatique); nombre d'entre eux sont ciliés et

possèdent des microvillosités. Ils tapissent les cavités centrales de l'encéphale et de la moelle épinière. Ils constituent une barrière perméable entre le liquide cérebrospinal qui remplit ces cavités et le liquide interstitiel dans lequel baignent les cellules du SNC. Le battement des cils des épendy- mocytes facilite la circulation du liquide cérebrospinal qui forme un coussin protecteur pour l'encéphale et la moelle épinière (**Marieb et al., 2014**).

➤ Les Microglies

Les microglies ou cellules microgliales sont de petites cellules ovoïdes dotées de prolongements « épineux » relativement longs. Leurs prolongements touchent les neurones avoisinants et en «surveillent» l'inté- grité. Lorsque les microglies détectent que certains neurones sont endommagés ou présentent des anomalies, elles migrent vers eux. Si des microorganismes étrangers sont présents ou que des neurones meurent, les microglies se transforment en macrophagocytes d'un type particulier; elles phagocytent alors les microorganismes et les débris de neurones morts. Le rôle protecteur des microglies revêt une grande importance, car les cellules du système immunitaire ont un accès limité au SNC (**Marieb et al., 2014**).

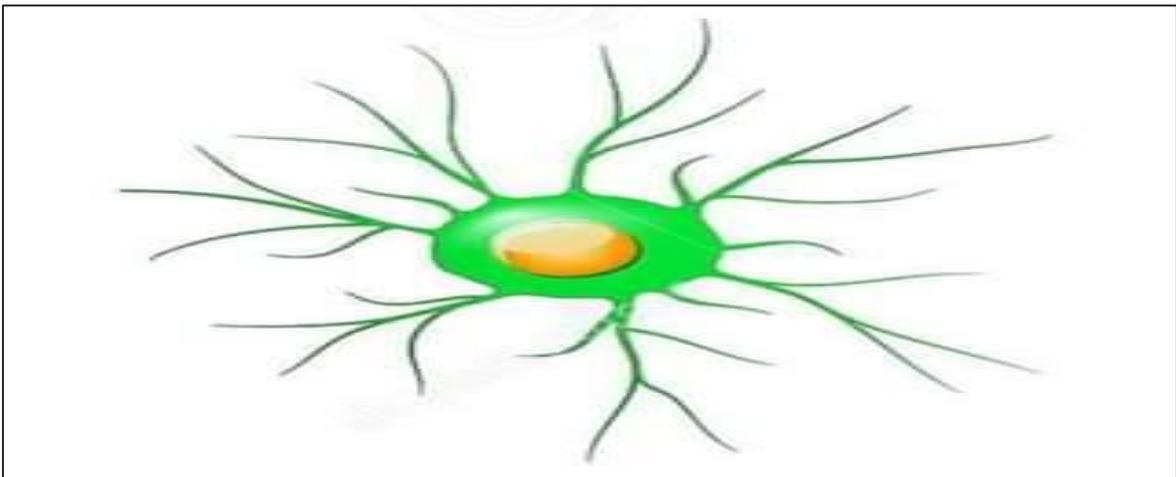


Figure 06: les cellules Microgliales (**Vibert et al., 2019**).

➤ Oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont moins ramifiés que les astrocytes (oligos: peu nombreux; dendron: ramifica- tion). Ils sont alignés le long des axones épais du SNC, et leurs prolongements cytoplasmiques s'enroulent fermement autour de ceux-ci; ils constituent ainsi des enveloppes isolantes appe- lées gaines de myéline. Ils sont les gliocytes les plus abondants de la substance blanche (**Marieb et al., 2014**).

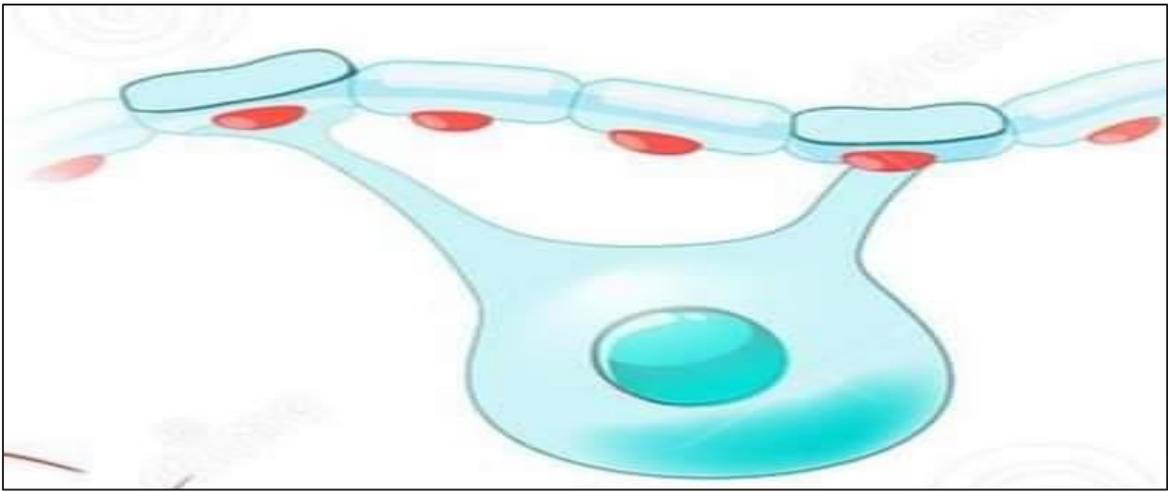


Figure 07: Oligodendrocytes (Vibert *et al.*, 2019).

b) Les cellules gliales du système nerveux périphérique

Les deux types de cellules de la névroglie dans le SNP sont les gliocytes ganglionnaires et les neurolemmocytes. Ces types de cellules diffèrent principalement par leur localisation (Marieb *et al.*, 2014).

➤ **Les gliocytes ganglionnaires (cellules satellites)**

Entourent le corps cellulaire des neurones situés dans les ganglions du SNP. On pense qu'elles assurent dans le SNP un grand nombre des fonctions que les astrocytes remplissent dans le SNC (Marieb *et al.*, 2014).

➤ **Les neurolemmocytes (cellules de Schwann)**

Constituent les gaines de myéline qui enveloppent les gros axones situés dans le SNP; ils sont donc semblables aux oligodendrocytes sur le plan fonctionnel.

Une protéine appelée neuréguline détectée par les neurolemmocytes contrôlerait le nombre de couches de myéline entourant l'axone. Par ailleurs, on a trouvé des formes mutantes de cette protéine chez de nombreuses personnes atteintes de troubles bipolaires et de schizophrénie.

Les neurolemmocytes jouent également un rôle essentiel dans la régénération des neurofibres périphériques endommagées (Marieb *et al.*, 2014).

I.3. Fonctionnement du système nerveux

I.3.1.L'influx nerveux et les potentiels membranaires

Lorsqu'un neurone reçoit un stimulus adéquat, il produit un signal électrique et le conduit tout le long de son axone. L'intensité du signal est toujours la même, quels que soient le type de stimulus et sa source. Appelé potentiel d'action ou influx nerveux, ce phénomène

électrique est à la base même du fonctionnement du système nerveux (**Elaine et Katija, 2014**).

I.3.2. Les neurotransmetteurs :

Un neurotransmetteur est une substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse qui modifie l'activité d'une cellule cible (dans le cas du SNC, il s'agit d'un neurone) de façon spécifique. Pour qu'une substance soit considérée comme un neurotransmetteur, il faut que les critères suivants soient remplis:

- Le neurotransmetteur doit être présent dans l'élément présynaptique.
- L'élément présynaptique doit contenir les précurseurs et les enzymes nécessaires à sa synthèse.
- Le neurotransmetteur doit être libéré en réponse à l'activation du neurone présynaptique.
- Une fois libéré dans la fente synaptique, le neurotransmetteur doit rencontrer des récepteurs spécifiques au niveau de la membrane post-synaptique.
- Les éléments du complexe synaptique doivent posséder un ou plusieurs mécanismes capables d'inactiver le neurotransmetteur.

Quatre grands groupes de neurotransmetteurs sont connus: d'une part l'acétylcholine, d'autre part les amines, ensuite les acides aminés et enfin les peptides.

On trouvera dans la Figure 08 une liste des principales molécules ayant répondu à l'ensemble de ces critères et dont il semble acquis qu'elles sont des neurotransmetteurs du SNC (**Vibert *et al.*, 2011**).

Classe I
Acétylcholine
Classe II : les amines
Noradrénaline Adrénaline Dopamine Sérotonine Histamine
Classe III : les acides aminés
Acide γ -aminobutyrique (GABA) Glycine Glutamate Aspartate et NMDA
Classe IV : les peptides (actuellement, plus de 100 peptides sont considérés comme neurotransmetteurs)
A. Facteurs hypothalamiques de libération hormonale Stimuline de l'hormone thyroïdienne Stimuline de l'hormone lutéinisante Somatostatine (facteur inhibiteur de l'hormone de croissance)
B. Peptides hypophysaires ACTH (hormone corticotrope) β -endorphine Stimuline des μ -mélanocytes Vasopressine Ocytocine
C. Peptides agissant sur le système digestif et le cerveau Leucine enképhaline Méthionine enképhaline Substance P Cholécystokinine Polypeptide intestinal vasoactif (VIP) Neurotensine Insuline Glucagon
D. D'autres tissus Angiotensine II Bradykinine Carnosine Bombésine

Figure 08 : Les neurotransmetteurs (Vibert *et al.*, 2011).

Chapitre II
Les
neuroleptiques

II. Les neuroleptiques

II.1. Héstorique des neuroleptiques

Les neuroleptiques (NL) sont un vaste groupe de médicaments ayant en commun des effets sédatifs sur le système nerveux central, dont la découverte s'est faite par étapes successive (APA, 1994).

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la chlorpromazine en 1952. Cette molécule, au départ utilisée pour ses propriétés antihistaminiques. Cette découverte permet l'arrivée de la psychopharmacologie et une grande avancée dans la prise en charge des troubles du comportement, de l'agressivité et dans l'atténuation de la symptomatologie délirante. A la chlorpromazine vont succéder l'halopéridol et les antipsychotiques de première génération de la classe des butyrophénones (Limosin, 2006). En 1963, Carlsson découvre les propriétés anti dopaminergiques des neuroleptiques encore appelés actuellement antipsychotiques de première génération (AP1G). Cette découverte va alors ouvrir de nouvelles possibilités de recherche concernant la physiopathologie de la schizophrénie (Franck et Thibaut, 2005).

L'inconvénient principal de cette thérapeutique restera la survenue d'effets secondaires neurologiques jusqu'à la découverte des antipsychotiques atypiques encore appelés actuellement antipsychotiques de seconde génération (AP2G) dans les années soixante-dix (Franck et Thibaut, 2005). Depuis les années 2000, un nouveau type d'antipsychotiques de seconde génération émerge avec la mise sur le marché de l'aripiprazole, ayant une action d'agoniste partiel dopaminergique (Millet *et al.*, 2010).

L'utilisation et le développement des antipsychotiques ont révolutionné la prise en charge des patients psychotiques en permettant d'apporter de réelles solutions à la pathologie (Franck et Thibaut, 2005).

II.1.1. Définition des neuroleptiques

Le terme de neuroleptique (NL), se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé. Delay et Deniker définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques (Franck et al., 2005 ; wolf, 1998) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme).
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.
- Production d'effets secondaires neurologiques: extrapyramidaux et neurovégétatifs.
- Action sous corticale prédominante.

II.2. Les médicaments de premier génération

Les médicaments de première génération sont qualifiés de neuroleptiques conventionnels, classiques ou typiques (NT). Les molécules présentées par la suite sont sur le marché algérien en 2019 (HAS, 2007).

II.2.1. Classification chimique

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques:

- Les Phénothiazines
- Les Butyrophénones
- Les Benzamides
- Les Thioxanthènes

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzoxazépines : elle comporte la loxapine (Loxapac) (H.A.S,2007)

➤ Les phénothiazines

Le groupe prototypique le plus important en termes de structure chimique est le groupe des phénothiazines (Franck et Thibaut, 2005; Tribolet, 2011). Il peut être divisé en trois sous-classes, qui comprennent au total plus de quarante médicaments. On trouve les sous-classes suivantes:

- Les molécules aliphatiques: Levopromemazine NOZINAN, Chlorpromazine LARGACTIL, Cyamémazine TERCIAN.
- Les molécules pipéridiniques: Pipotiazine PIPORTIL.
- Les molécules pipéraziniques: le Fluphénazine MODECATE, dernière molécule présente sur le marché qui n'est plus commercialisé depuis le 31 Mai 2019.

Parmi ces molécules, celles détenant une AMM sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 01: Les phénothiazines (Patrick, 2007).

D .C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil	1952
Lévomépromazine	Nozinan	1956
Cyamémazine	Tercian	1974
Fluphénazine	Modécate, Moditen	1965
Propériciazine	Neuleptil	1961
Pipotiazine	Piportil	1973

➤ **Les butyrophénones**

Un autre groupe de neuroleptiques typiques est les butyrophénones. Parmi ce groupe, on trouve le Dropéridol (Droleptan), l’Halopéridol (HALDOL), la Pimpampérone (DIPIPERON), le pimozide (Orap) (H.A.S, 2010). A noter que le Dropéridol est commercialisé uniquement sous forme de générique, car la spécialité DROLEPTAN a été retirée du marché le 19/01/2018.

Tableau 02: Les butyrophénones (Patrick, 2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l’AMM
Halopéridol	Haldol	1960
Dropéridol	Droleptan	1998
Pipamérone	Dipipéron	1965
Pimozide	Orap	1971

➤ **Les benzamides**

Le groupe des benzamides comprend l’Amisulpride, le Sulpride et le Tiapride, mais seuls le Sulpiride et le Tiapride sont considérés comme des neuroleptiques de première génération (H.A.S, 2007).

Tableau 03: les benzamides (Patrick, 2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l’AMM
Sulpiride	Dogmatile	1968
Amisulpride	Solian	1986
Tiapride	Tiapridal	1974

➤ **Les thioxanthènes**

Le groupe des thioxanthènes comprend deux molécules commercialisées qui sont le Zuclopenthixol (CLOPIXOL) et le Flupentixol (FLUANXOL).

Tableau 04: les thioxanthènes (Patrick, 2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l’AMM
Flupentixol	Fluanxol	1975
Zuclopenthixol	Clopixol	1987

II.2.2. Profil pharmacologique de classe

La propriété clef de la pharmacologie des neuroleptiques mise en évidence dans les années 1970 est l’antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n’est pas sélectif de la voie méso-limbique. L’action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire (Granger,

2003), action est alors responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables.

D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes et plus responsables d'effets indésirables que d'effets recherchés : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1 et un antagonisme adrénergique α_1 (Stephen, 2015).

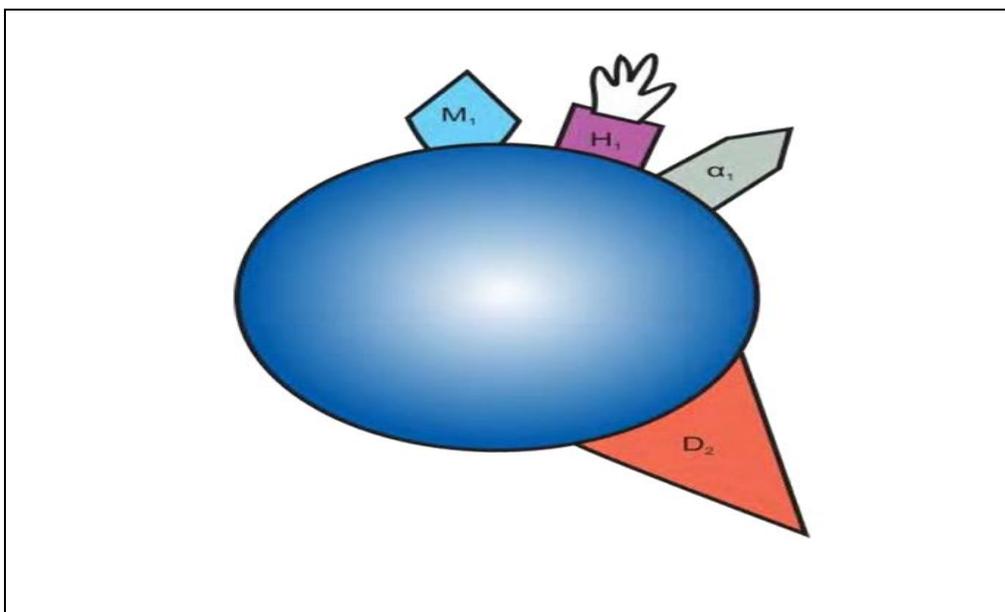


Figure 09: Profil pharmacologique d'un neuroleptique (Stephen, 2015).

II.2. 3. Exemple de profil pharmacologique de molécules

Ce paragraphe a pour but de détailler les cibles pharmacologiques de certaines molécules, les indications et les effets indésirables afin de préparer la troisième partie de cette thèse.

➤ La chlorpromazine

Première molécule neuroleptique découverte, la chlorpromazine est à l'origine de tous les autres médicaments de la schizophrénie.

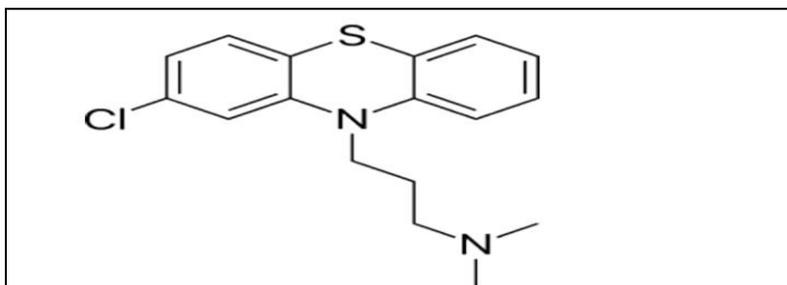


Figure 10 : Structure chimique de la chlorpromazine (Stephen, 2015).

Les neuroleptiques de première génération peuvent être séparés en neuroleptiques de faible puissance et de forte puissance. La chlorpromazine est classée comme neuroleptique de faible puissance (Stephen, 2015).

Les caractéristiques d'un neuroleptique de faible puissance sont :

- Forte affinité pour les récepteurs H1, M1 et $\alpha 1$
- Forte dose pour avoir le même effet recherché

La forte affinité pour les récepteurs histaminiques H1 entraîne une forte somnolence lors de l'administration de chlorpromazine, ce qui est une caractéristique de la classe des phénothiazines. La propriété atropinique, comme cela a été vu précédemment, permet d'améliorer la tolérance neurologique en limitant les effets extrapyramidaux (Senon, 2002). De plus, la molécule a une plus faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2, ce qui renforce l'effet sédatif et la tolérance neurologique (McIntosh et al., 2011). Le principal effet clinique de la chlorpromazine est l'effet antiproductif.

➤ L'Halopéridol

L'halopéridol, de la famille des butyrophénones, est classé comme neuroleptique de forte puissance (Stephen, 2015).

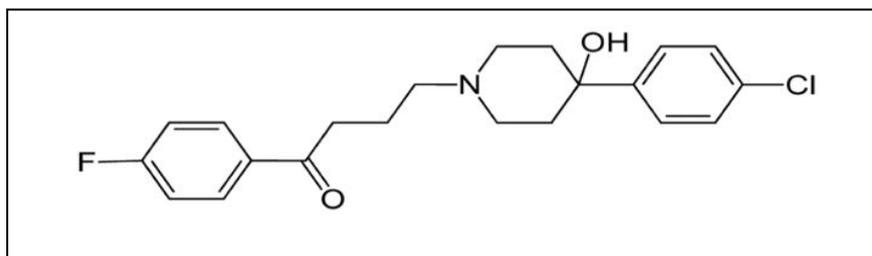


Figure 11 : Structure chimique de l'halopéridol (Stephen, 2015).

Les caractéristiques d'un neuroleptique de forte puissance sont :

- Faible affinité pour les récepteurs H1, M1 et $\alpha 1$.
- Faible dose suffisante pour avoir le même effet recherché.

La molécule a une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques notamment les récepteurs D2 et D4 (McIntosh, 2011). Cette propriété fait de l'halopéridol, une molécule à fort potentiel anti productif et anti-hallucinoire. Cependant cela entraîne fréquemment des symptômes neurologiques extrapyramidaux.

L'halopéridol est un des neuroleptiques le plus pourvoyeur de syndrome malin même si cet effet indésirable reste très rare.

II.2.4. Délai d'apparition des effets recherchés

Les neuroleptiques sont responsables de plusieurs effets mais qui ne sont pas observés au même moment après avoir commencé le traitement. En effet, l'effet sédatif apparait en premier, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement. Ensuite, l'effet antipsychotique à proprement parler est plus long à survenir, il est observé quelques semaines après le début et l'effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement. Il faudra insister sur ce point avec le patient. Le dernier effet, celui désinhibiteur, avec une diminution du repli sur soi et une augmentation des contacts apparait seulement après plusieurs mois de traitement (**Olié et al.; 2012**).

Le point essentiel est qu'il faut laisser le temps au traitement d'apporter les différents effets recherchés et de trouver la bonne molécule qui aura le meilleur profil pharmacologique par rapport aux symptômes présentés par le patient.

II.2.5. Les effets indésirable

Les effets indésirables sont aussi variés que les différentes cibles des molécules neuroleptiques. Nous allons détailler ces effets en fonction des cibles pharmacologiques.

➤ **Effets psychiques**

- Sédation par blocage des récepteurs histaminergiques H1 et adrénergiques $\alpha 1$.
- Indifférence affective et état dépressif par blocage des récepteurs D2 de la voie méso- limbique et méso-corticale .
- Réactivation anxieuse.
- Plus rarement, syndrome confusionnel (**Katzung, 2000 ; Gasman et Allilaire, 2009**).

➤ **Effets neurologiques : effets extrapyramidaux**

- **Les dystonies** : surviennent dans les 36 premières heures, elles sont plus fréquentes chez les hommes jeunes. Les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones sont souvent incriminées (**Bouvard et Walliser, 2003**). Elles sont dues à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. L'utilisation d'antipsychotiques entraine la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire (**Stephen, 2010**) .
- **Syndrome pseudo parkinsonien** (syndrome akinéto-hypertonique) : Il est caractérisé par une hypertonie, une akinésie d'intensité variable, une hyper sialorrhée, un ralentissement moteur, une perte des mouvements automatiques associés à la marche

(balancement des bras), une hypertonie musculaire de repos cédant par à-coups (syndrome de la roue dentée), un tremblement (**Bouvard et Walliser, 2003**). La prévalence est de 10% avec les phénothiazines aliphatiques et de 30% avec l'halopéridol. Il apparaît au bout de quelques jours ou semaines et tend à s'effacer au fils des mois. L'apparition des symptômes extrapyramidaux est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80% au niveau du striatum.

- **L'akathisie** : se traduit par l'incapacité de garder une position, avec une impatience motrice dans les membres inférieurs et une sensation d'inconfort. Une forme plus sévère peut être observée appelée tasikinésie, dont les symptômes sont une déambulation et un piétinement forcé ou une impossibilité de rester assis (**Bouvard et Walliser, 2003**).

- **Les dyskinésies tardives** : Le blocage chronique des récepteurs D2 de la voie nigrostriée finit par donner des troubles moteurs hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives, caractérisées par des mouvements anormaux, incontrôlables, répétitifs de la face et de la langue, à type de mâchonnements constants, protrusion de la langue et grimaces faciales, ainsi que par des mouvements rapides et brusques des membres pouvant être saccadés ou choréiformes (comme une danse). Il y aurait une hypersensibilisation, c'est-à-dire une augmentation du nombre de récepteurs D2, au niveau du striatum, traduction peut-être d'une tentative vaine des neurones de surmonter leur blocage induit par les antipsychotiques (**Stephen, 2010**).

Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou intermittentes, diminuent au repos et pendant le sommeil, lors de tout geste volontaire.

➤ **Effets neurovégétatifs**

- **Antagonisme $\alpha 1$**

Au niveau du système sympathique, les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ sont Post synaptiques.

Le blocage des récepteurs $\alpha 1$ post synaptiques par les antipsychotiques, provoque une baisse des résistances vasculaires périphériques et donc une hypotension artérielle avec renforcement orthostatique observé lors du passage à la position debout (**Corruble, 2007**).

Aussi, le blocage α -adrénergique au niveau du sphincter vésical facilite l'évacuation vésicale par vasodilatation urétrale et relaxation du col vésical (ceci est mis à profit dans les pathologies prostatiques). Cependant, cette relaxation vésicale expose au risque d'éjaculation rétrograde. (**Franck et Thibaut, 2005**)

La somnolence est aussi induite par le blocage des récepteurs α_1 en plus du blocage des récepteurs histaminergiques H1.

- L'antagonisme M1

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs cholinergiques muscariniques sont à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables atropiniques. Nous pouvons retrouver : une mydriase, des troubles de l'accommodation, une sècheresse buccale, une tachycardie, une rétention urinaire et une constipation. Il faudra être vigilant dans l'association d'un neuroleptique à un correcteur anticholinergique, en raison de l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables (**Granger,2003; Lévy-Soussan,2000; Pillon et Chambin, 2008**).

- L'antagonisme H1

L'action des neuroleptiques sur les récepteurs histaminiques H1 provoque une sédation qui peut être recherchée en début de traitement lorsque le patient se révèle agité. Elle est généralement transitoire mais si la somnolence persiste, une adaptation de posologie ou un changement de molécule neuroleptique pourra être envisagé(**Besnard et al., 2009**). De plus, une augmentation de l'appétit et donc une prise de poids peuvent apparaitre à cause de cet antagonisme H1(**Ayd, 1956 ; François, 2005**).

➤ **Effets cardiaques**

Lors des traitements par antipsychotiques,différents effets cardiaques ont été rapportés : des morts subites par fibrillation ventriculaire, des palpitations, des syncopes, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de l'espace PR et onde T anormale) (**Pillon et Chambin, 2008**).

Les antipsychotiques induisent un allongement de l'espace QT, qui expose à un risque de torsades de pointe, qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire (voire de mort subite) (**Corruble, 2007**).

Les antipsychotiques perturbent le fonctionnement des canaux potassiques impliqués dans la repolarisation ventriculaire (**Drici et Benoit, 1999**)

De nombreuses interactions avec d'autres molécules majorent le risque d'allongement de l'espace QT, ainsi que l'existence d'une pathologie cardiovasculaire préexistante et le sexe féminin (**Corruble, 2007 ; Drici et Benoit, 1999**).

➤ **Syndromes malin des neuroleptiques (détailler en chapiter 3).**

II.3. Les médicaments de deuxième génération

Les médicaments de deuxième génération sont appelés les neuroleptiques atypiques (NA). Dans plusieurs études, l'efficacité à long terme des antipsychotiques atypiques était comparable, voire supérieure à celle de l'halopéridol à certains égards, notamment en ce qui concerne les symptômes négatifs et cognitifs. On retrouvera une meilleure tolérance neuronale, mais de nouveaux effets indésirables comme les effets cardiométaboliques (Franck et Thibaut, 2005). La molécule présentée ci-dessous a été lancée sur le marché algérien en 2019.

II.3.1. Classification chimique

Il existe trois familles chimiques au sein des médicaments de deuxième génération :

- Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines
- Les benzisoxazoles
- Les dihydroquinolones

➤ Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines

La classe des dibenzodiazépines comprend la Clozapine LEPONEX, l'Olanzapine et la Quétiapine (H.A.S, 2007)

Tableau 5: Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines (Patrick, 2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex	1991
Ollanzapine	Zyprexa, Zypadhéra	2004
Quétiapine	Xéroquel	2010

➤ Les benzisoxazoles

Les benzisoxazoles sont apparentées aux butyrophénones en particulier au dropéridol. Tout comme les dibenzodiazépines, elles possèdent des effets incisifs et peuvent avoir des effets sur la symptomatologie négative. (H.A.S, 2007)

Tableau 06: Les benzisoxazoles (Patrick, 2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Risperdal, Risperdal Consta	1995
Palipéridone	Xéplion	2011

➤ Les dihydroquinolones

Une seule molécule a été retrouvée dans cette classe : l'aripiprazole (Abilify®). Cependant, comme nous le verrons plus loin, cette molécule n'a pas exactement les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres médicaments de seconde génération, qui lui a valu un temps d'appartenir à une hypothétique 3ème génération d'AP (Swainston et Perry, 2004).

Tableau 07: Les dihydroquinolones (H.A.S,2007).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Aripiprazol	Abilify, Abilify maintena	2004

II.3.2. Profil pharmacologique de classe

Nous avons expliqué précédemment qu'un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et celui des récepteurs dopaminergiques D2 supérieur à 1 défini par Meltzer (**Olié et al., 2012**) en 1989 constitue une caractéristique d'appartenance d'un antipsychotique à la seconde génération :

- Un rapport du taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sur celui des récepteurs dopaminergiques D2 supérieur à 1 en faveur d'une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT2A (**Meltzer et al.,1989**).
- Cependant, l'Halopéridol ont une bonne affinité pour les récepteurs D4 supérieure à celle de la Clozapine ; ce qui pourrait signifier que la spécificité des antipsychotiques atypiques ne repose pas sur leur activité antagoniste D4.
- Dissociation rapide au récepteur dopaminergique. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs contrairement aux antipsychotiques classiques, dont l'affinité est en général plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux(**Kapur et Seeman, 2001**).
- Deux nouvelles propriétés pharmacologiques : certaines molécules antipsychotiques sont des agonistes partiels des récepteurs 5HT1A et D2.

➤ L'implication des récepteurs 5HT2A

Des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sont présents en post-synaptique sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticale.

L'antagonisme 5HT2a permettrait une augmentation de la dopamine sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticole. peut entraîner une libération de dopamine dans certaines aires cérébrales ce qui expliquerait les propriétés atypiques des antipsychotiques, à savoir une efficacité sur les symptômes négatifs(**Amato et Saoud, 2006**).

De plus, L'antagonisme du récepteur 5HT2a limitera donc l'action glutamatergique. La diminution de ce neurotransmetteur, diminuant qui réduit l'hyperactivité de la voie dopaminergique méso limbique , ce qui permet la diminution de la symptomatologie positive .D'autres récepteurs postsynaptiques 5HT2A sont présents sur les neurones du glutamate dans la voie pyramidale. Le glutamate libéré agit sur les neurones gabaergiques du tronc cérébral qui une fois le GABA délivré, inhibe la libération de dopamine au locus niger.

Ainsi, l'antagonisme des récepteurs de la sérotonine au début de la transmission a pour effet de désinhiber la transmission de la dopamine, réduisant ainsi les symptômes extrapyramidaux. (Stephen, 2015).

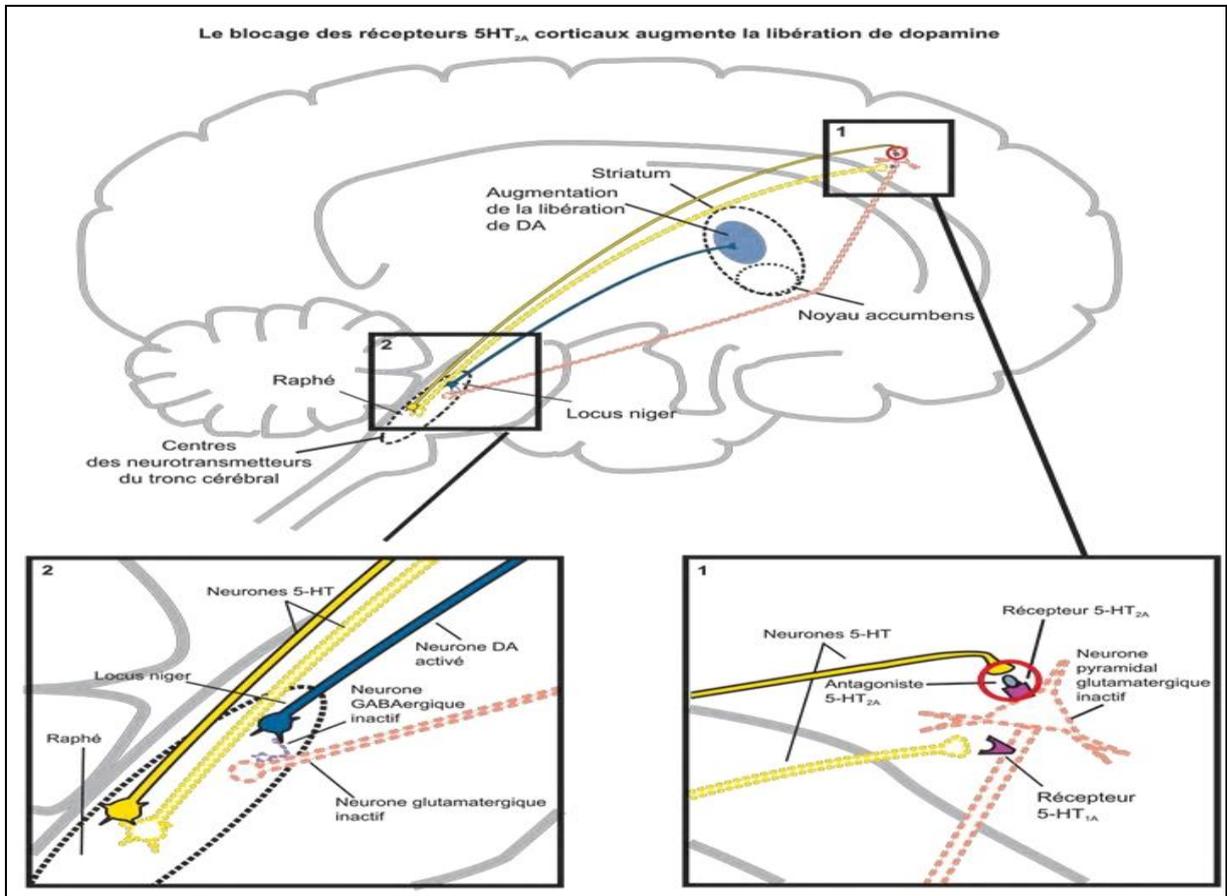


Figure 12: Modulation de la libération de dopamine par les récepteurs 5HT2A (Stephen, 2015).

Dans la voie tubéro-infundibulaire, la sérotonine augmente la libération de prolactine grâce à la stimulation des récepteurs 5HT2a. Lors de l'administration d'antipsychotiques de 2e génération, il se produit une inhibition de ces récepteurs de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine (Stephen, 2015).

➤ Le récepteur 5HT1A

Cet effet d'agoniste partiel sérotoninergique permettrait une augmentation de la libération de dopamine et une diminution du glutamate.

En théorie, cela limiterait l'apparition de syndrome extrapyramidal dans le striatum, diminuerait la prolactine dans l'hypophyse, améliorerait les symptômes négatifs, cognitifs et

affectifs en lien avec l'activité du cortex préfrontal et diminuerait également la libération de glutamate et donc limiterait les symptômes positifs (Dierick *et al.*, 2003).

II. 3.3. Exemple de profil pharmacologique de molécules.

La famille des antipsychotiques atypique est très hétérogène avec une grande variété de cibles pharmacologiques. Nous allons détailler le profil pharmacologique de quelques molécules pour voir leurs différences.

➤ La clozapine

Première molécule antipsychotique de deuxième génération, la clozapine fait partie de la famille des dibenzodiazépines.

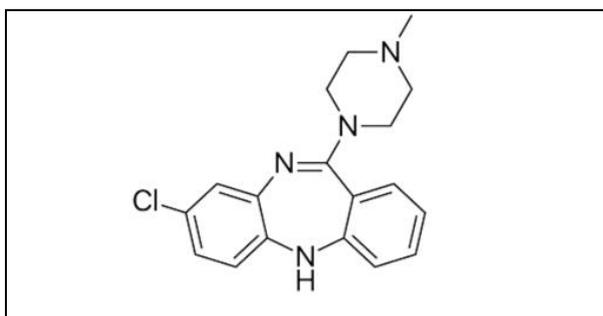


Figure 13 : Structure chimique de la clozapine (Plaze, 2008).

Cette molécule possède l'une des caractéristiques pharmacologiques les plus complexes. En ce qui concerne les récepteurs dopaminergiques, nous avons trouvé un antagonisme D2 plus faible. Cependant, nous avons pu observer une plus forte affinité pour le récepteur D4. La clozapine antagonise le récepteur de la sérotonine 5HT2A et est considérée comme un agoniste partiel du récepteur 5HT1A. De plus, il possède de fortes propriétés anticholinergiques qui à la fois provoquent le syndrome de l'atropine et améliorent de manière synergique la neurotolérance grâce à son affinité pour les récepteurs de la sérotonine.

Malgré cela, dans 30 % des cas, les patients ont développé une hypersalivation avec les antagonistes alpha2 adrénergiques et les agonistes M4. Sa forte affinité pour les récepteurs H1 en fait une molécule très sédative et celle responsable du plus grand risque cardiométabolique. Nous avons également trouvé une affinité pour les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ (Plaze, 2008).

Sur le réceptogramme de la clozapine (Figure 14), on retrouve une forte affinité pour les récepteurs H1, alpha1 et M1. Ensuite, l'affinité pour le récepteur D2 est l'une des plus faibles. De plus, nous avons observé une meilleure affinité pour le récepteur sérotoninergique 5HT2A, confirmant le caractère atypique de la clozapine (Katzung, 2000).

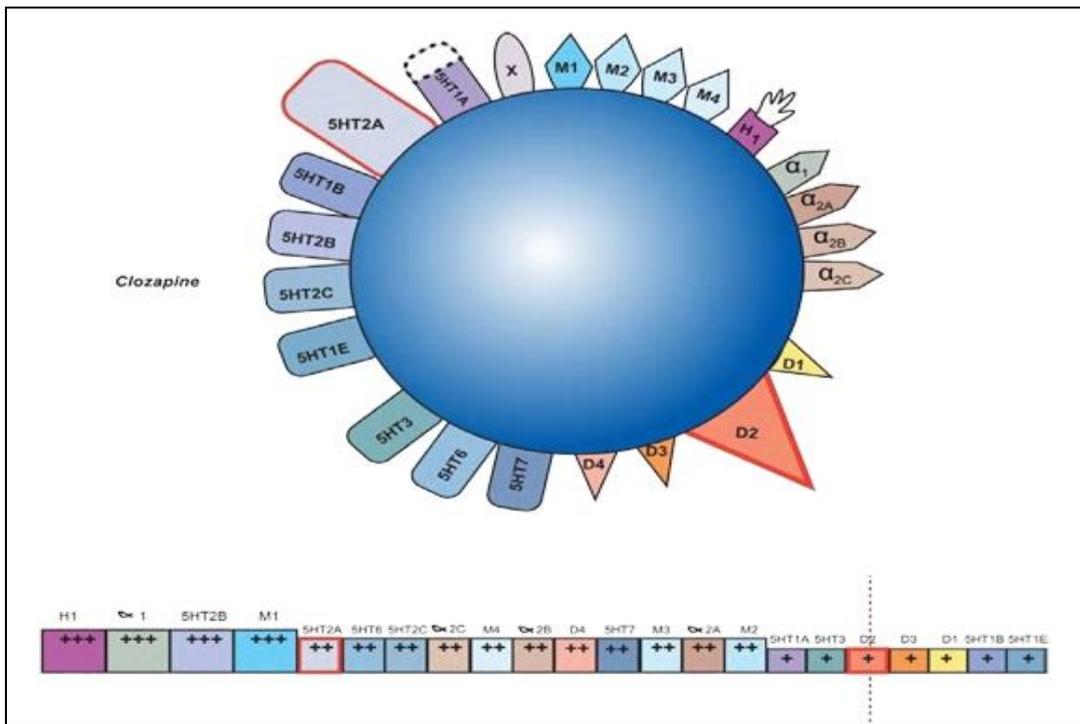


Figure 14: Profil pharmacologique et réceptogramme de la clozapine (Stephen, 2015).

➤ **La rispéridone**

La rispéridone est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des benzisoxazoles.

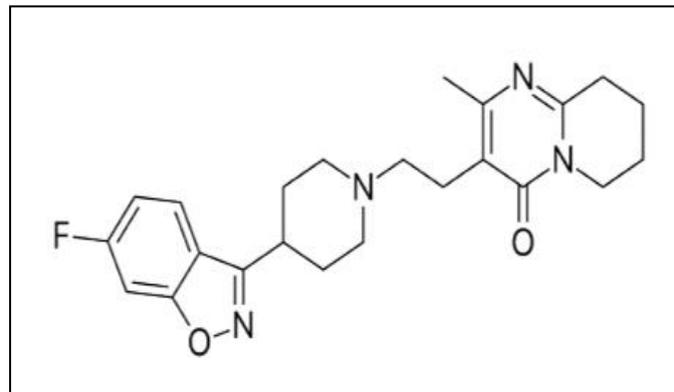


Figure 15 : Structure chimique de la rispéridone (Franck et Thibaut, 2005).

Cette molécule a une forte affinité pour le récepteur 5HT2A. Nous avons également trouvé une affinité pour les récepteurs D2, α1, α2 et H1. Les actions sur les récepteurs α2 auront des implications sur la dépression (Costentin, 2004). La rispéridone fait partie de ces molécules qui ont la particularité qu'à faibles doses, elle se comporte comme un antipsychotique atypique, tandis qu'à fortes doses, ses caractéristiques changent, à l'instar des neuroleptiques plus classiques. Il y aura plus d'effets secondaires tels que le syndrome extrapyramidal. Pour éviter cela, des doses modérées sont utilisées (Stephen, 2015).

Sur le réceptogramme de la rispéridone, l'affinité pour le récepteur 5HT2A semble être la plus forte. On retrouve donc un des critères d'atypicité.

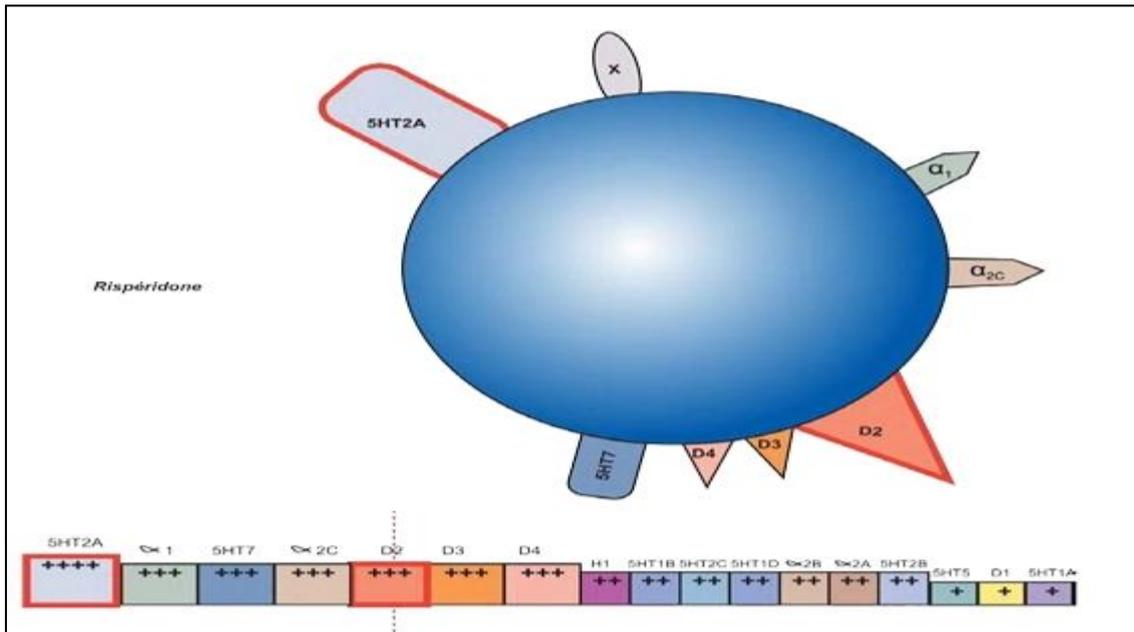


Figure 16: Profil pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone (Stephen, 2015).

II.3.4. Profil des effets indésirables

Les antipsychotiques de 2e génération possèdent des effets indésirables similaires aux antipsychotiques de 1ère génération par leurs actions sur les récepteurs D2, H1, M1 et α_1 associé à des effets secondaires métaboliques dus à leur actions variées sur de nombreux récepteurs.

- La sédation liée au blocage des récepteurs histaminergiques H1, muscariniques M1 ou encore adrénergique α_1 . Effet principalement retrouvée avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la loxapine et la quétiapine.
- L'hyperprolactinémie surtout avec la rispéridone, l'amisulpride et la loxapine.
- L'agranulocytose est un effet spécifique de la clozapine lui valant un suivi particulier (rarement observé avec la loxapine).
- En plus de provoquer une sédation, le blocage des récepteurs adrénergiques α_1 induit des hypotensions orthostatiques, avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole, l'amisulpride et la quétiapine. Le blocage des récepteurs muscariniques induit des effets atropiniques avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine.
- Enfin, des troubles extrapyramidaux et des dyskinésies pourront apparaître lors de l'utilisation de l'amisulpride, la rispéridone, la loxapine, l'olanzapine, la

clozapine (moins fréquemment qu'avec les antipsychotiques de 1ère génération). Le risque de dyskinésies tardive serait 5 à 10 fois plus faible avec les antipsychotiques de 2e génération.

- Un abaissement du seuil épiléptogène, en particulier avec la clozapine et dans une moindre mesure avec l'olanzapine. · Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'administration de clozapine et d'olanzapine puis diminue lors de la poursuite du traitement.
- détecter un allongement du QT (**Biotteau et al., 2005**).
- une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez des sujets âgés.
- une augmentation de l'appétit suivi d'une prise de poids, des dyslipidémies, une résistance à l'insuline et une acidocétose diabétique (**Plaze, 2008**).

II.4. Les neuroleptiques de troisième génération

Cette partie nous permet de discuter de l'émergence d'une théorie permettant de différencier les molécules de deuxième génération détaillées ci-dessus de l'aripiprazole en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques. En effet, pour certains auteurs, les propriétés de l'agoniste partiel du récepteur D2 de l'aripiprazole s'opposent à l'antagonisme D2 d'autres antipsychotiques. Puis ils ont parlé de médicaments de troisième génération, et l'aripiprazole est actuellement la seule molécule représentative de cette classe (**Costentin, 2008**).

II.4.1. La notion d'agonisme partiel

L'agonisme partiel D2 se caractérise par une action intermédiaire entre un agonisme complet et un antagonisme complet. En effet, cette propriété pharmacologique induit un signal intermédiaire entre un influx total et zéro influx, nous observons alors un effet plus faible que celui d'un agoniste, avec un maintien de l'activité de base (**Stephen, 2015 ; Costentin, 2008**). Cela diminue la transmission dopaminergique excessive sans l'arrêter brusquement et donc d'empêcher le blocage dopaminergique complet induit par un antagoniste. De plus, cela augmente celle qui est défaillante (**Limosin, 2006**). Il semble alors que l'agonisme partiel D2 permettrait d'avoir un effet antipsychotique suffisant et d'éviter les effets extrapyramidaux et endocriniens, tels que l'hyperprolactinémie. En effet, il suffirait d'un petit influx dopaminergique sur la voie nigro-striée pour éviter les effets neurologiques (**Stephen, 2015**).

II.4.2. L'aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des dihydroquinolones. Son profil pharmacologique différencie cette molécule des précédentes, ce qui fait parler de troisième génération.

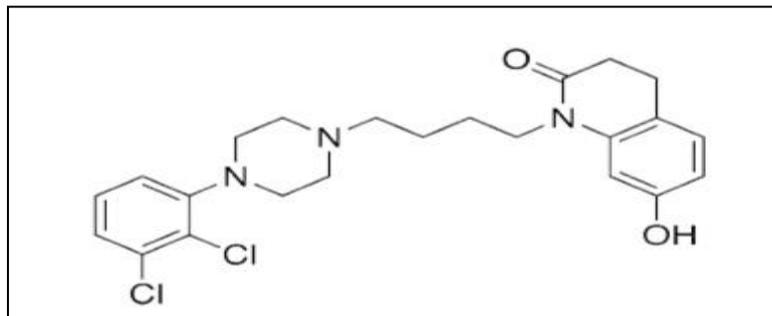


Figure 17 : Structure chimique de l'aripiprazole (**Constentin, 2008**).

II.4.3. Son profil pharmacologique

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT_{2A}, un agonisme partiel D₂ et un agonisme partiel 5HT_{1A} (**Stephen, 2015 ; Dierick et al., 2003**). Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour le récepteur D₂. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

L'antagonisme 5HT_{2A} et l'agonisme partiel 5HT_{1A}, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A} pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique (**Stephen, 2015**).

L'aripiprazole a la faculté de se comporter comme un antagoniste dopaminergique dans la voie méso-limbique où il y a une hyperactivité, et comme un agoniste dans la voie méso-corticale où il y a généralement une hypoactivité dopaminergique à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs (**Limosin, 2006**). La faible action antagoniste D₂ limite le blocage des récepteurs D₂ au long cours. Le traitement par aripiprazole n'a donc pas vocation à induire des dyskinésies persistantes tardives (**Constentin, 2008**).

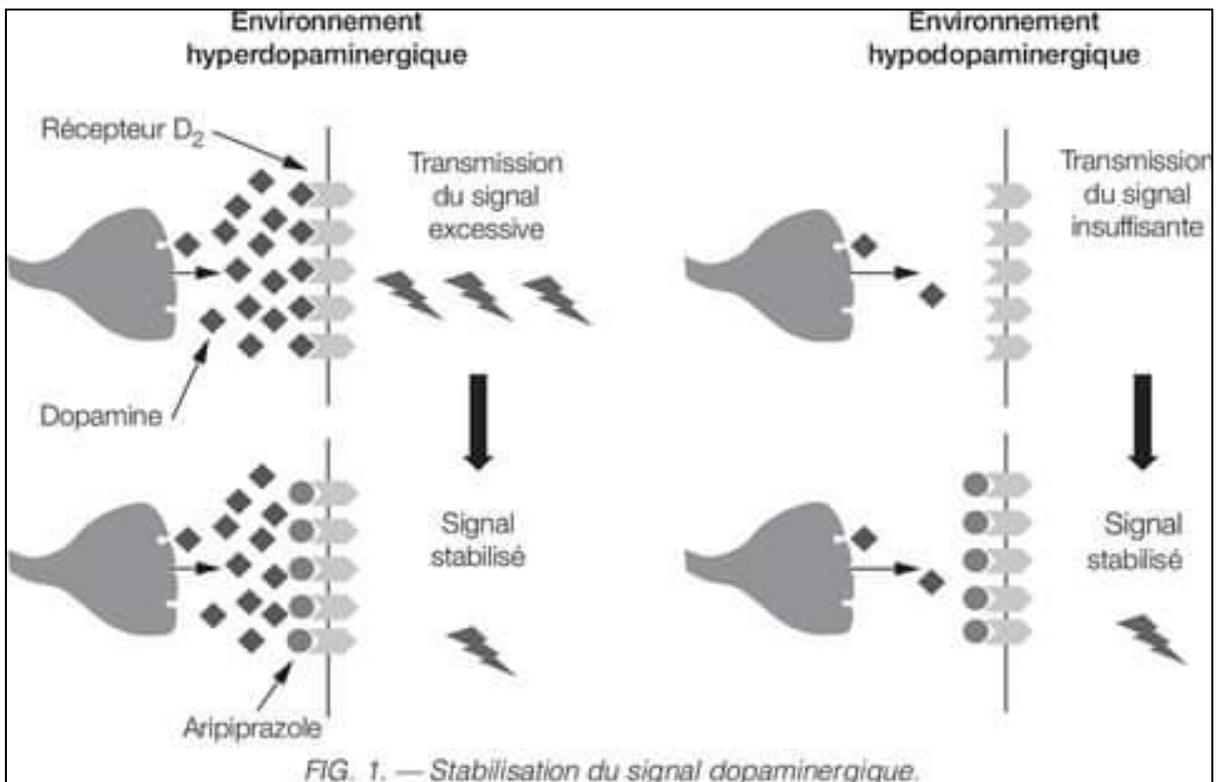


Figure 18 : Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole (Limosin, 2006).

Les trois propriétés permettent en théorie de réduire l'apparition des symptômes neurologiques et de l'hyperprolactinémie.

Cependant, la molécule peut être considérée comme trop agoniste dopaminergique D₂ ce qui pourrait provoquer une agitation et ne pas assez apaiser les patients. Au contraire, si elle est trop antagoniste D₂, nous pourrions observer l'apparition d'une akathisie (Stephen, 2015).

La molécule est aussi agoniste des récepteurs dopaminergiques D₃. Son affinité pour les autorécepteurs D₂ et D₃ crée une hyperpolarisation de la membrane ce qui diminue l'activité électrique et donc la libération de la dopamine. L'amine libérée est alors en plus faible quantité et stimule d'autant moins les récepteurs D₂ postsynaptiques (Costentin, 2008).

En outre, l'aripiprazole n'a pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques M₁ et une faible affinité pour les récepteurs H₁ et α_1 , qui est surtout retrouvée à fortes doses (Constentin, 2008).

Ce profil d'affinité différent explique la plus faible incidence de l'effet sédatif et des effets cardio-métaboliques (Stephen, 2015 ; Constentin, 2009). Nous n'observons peu ou pas de troubles glycémiques ou lipidiques et de prise de poids. Contrairement aux

autres molécules, celle-ci n'engendre pas d'effets orexigènes. En effet, l'aripiprazole possède un meilleur profil de tolérance glucidique et lipidique que l'olanzapine (Biotteau *et al.*, 2005 ; Limosin *et al.*, 2008). De plus, des perturbations glucidiques ou lipidiques induites par d'autres traitements antipsychotiques se sont vues améliorées après six mois de traitement par l'aripiprazole (Chabroux *et al.*, 2009). De la même façon, la prise de poids observée avec d'autres traitements, peut être régulée grâce au changement pour cette molécule.

Pour conclure sur le profil pharmacologique, l'aripiprazole présente des affinités différentes qui limitent certains effets indésirables. Nous observons donc moins de syndrome extrapyramidal, de dyskinésies tardives, de sédation, de boulimie, de prise de poids et d'hyperprolactinémie (Constentin, 2009).

Le réceptogramme (figure 19) confirme l'affinité supérieure pour les récepteurs D2 par rapport aux 5HT2A. Nous retrouvons également une puissance de liaison supérieure pour les récepteurs D3 et 5HT1A. De plus, il y a moins d'affinité pour les récepteurs H1 et α_1 et aucune pour les récepteurs muscariniques M1.

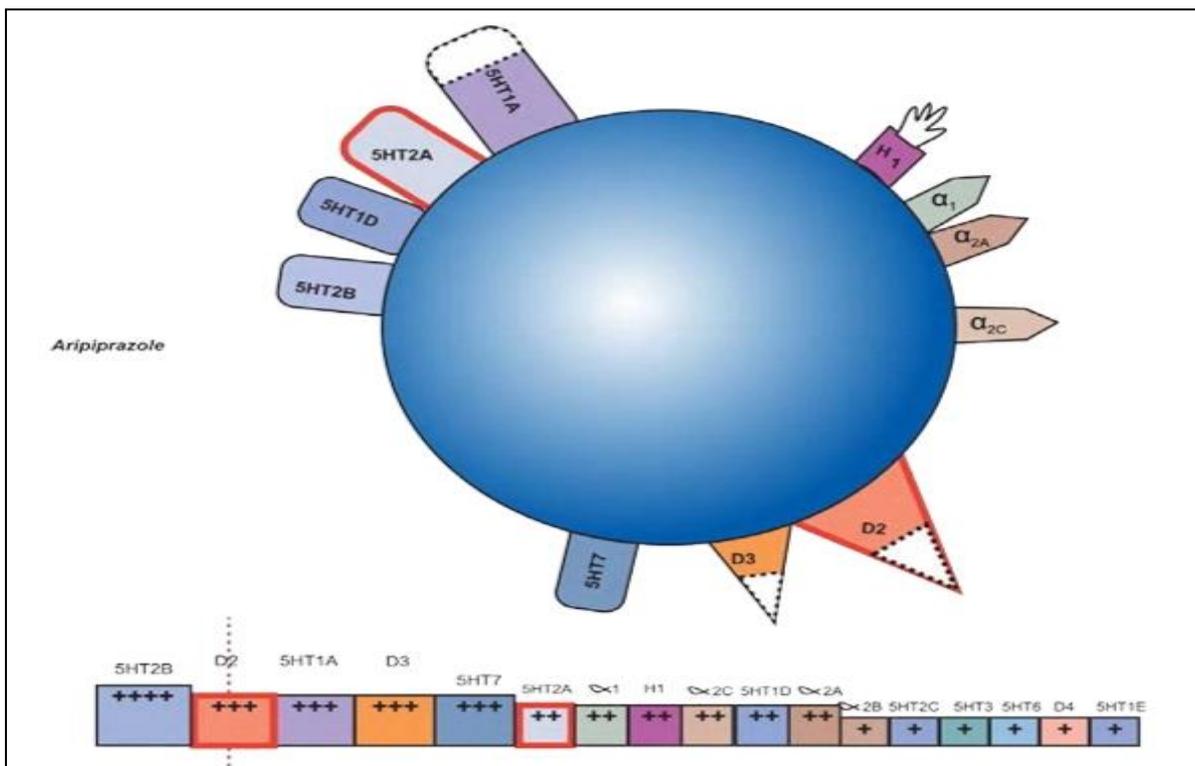


Figure 19 : Profil pharmacologique et réceptogramme de l'aripiprazole (Stephen, 2015).

➤ Effets indésirables d'aripiprazole

- Agitation, insomnie.

- Troubles extrapyramidaux.
- Nausées, vomissements, dyspepsie.
- Hypersécrétion salivaire.
- Fatigue.
- Troubles de la vision.

II.5. Les neuroleptiques à action prolongés (NAP)

Dans le but d'améliorer la compliance au traitement, l'invention des NAP sera une révolution dans le traitement ambulatoire des patients. Ils facilitent la prévention de la survenue des rechutes délirantes au cours de l'évolution des psychoses schizophréniques. Du fait de leurs demi-vies importantes, leur administration sera au minimum hebdomadaire selon les produits.

Les neuroleptiques d'action prolongée sont distingués en deux groupes :

- Substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : Penfluridol) .
- Substances administrées sous la forme d'un promédicament qui va libérer progressivement la molécule active après injection. Le groupe hydroxyle est estérifié par un acide gras : décanoate, oenanthate ou palmitate. Le produit est injecté par voie d'intramusculaire dans une solution huileuse (**Crocq, 2015**).

Tableau 08 : Les neuroleptiques à action prolongie (Crocq, 2015).

D. C. I	Nom commercial	Tmax	Demi-vie	Dose
Fluphénazine énanthate	Moditen AP	48 h		
Fluphénazine décanoate	Modécate	48 h	14 jours	25 - 150 mg
Halopéridol décanoate	Haldol Décanoas	1-2 jours	21 jours	10 à 15 fois la dose
Flupentixol décanoate	Fluanxol LP	7 jour	17 jours	Symptome négatifs : 20 - 80 mg Positifs : 300 mg

Perphénazine énanthate	Decentan	2 - 3 jours	4 - 6 jours	50 - 200 mg
Pipotiazine palmitate	Piportil L4	5 - 11 jours	4 - 6 jours	50 - 200 mg
Zuclopenthixol décanonate	Clopixol AP	1 semaines	19 jours	Dose de charge au début (1 ^{er} Dose de 100 mg. Puis 2e dose de 100- 200 mg 1 semaine plus tarde)
Risperidone	Risperdal Consta	4 -5 semaines	3 - 6 jours	50 mg
Aripiprazole	Abilify Maintena	6 - 7 jours	30 - 46 jours	400 mg

La rispéridone est contenue dans une matrice polymérique et mise en suspension dans un excipient aqueux. La libération du principe actif est très faible après injection, la mise à disposition biologique débutant après 3 semaines. Ceci explique la nécessité de maintenir le traitement per os pendant les trois premières semaines faisant suite à la première injection.

Les trois autres NAP (palipéridone, olanzapine, aripiprazole) sont des sels ou des particules microcristallines en suspension aqueuse.

L'intérêt de ces NAP réside principalement dans l'observance du traitement, ainsi que dans la diminution de la dose totale à administrer par rapport à un traitement per os quotidien. On observe également qu'il y a une continuité de l'imprégnation et les injections permettent de revoir le patient à intervalles fixes. Cependant, avec ce type de neuroleptiques les dyskinésies tardives, syndromes malins des neuroleptiques et les morts subites sont plus fréquents (**Crocq, 2015**).

II .6. Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques

Molécules	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Rispéridone	Aripiprazole
Propriétés					
Affinité(s) la (les) plus forte(s) pour les récepteurs	H1, M1, α 1	D2, D4	H1, M1, α 1	5HT2A	D2
Affinité pour les autres récepteurs	D2	H1, M1, α 1	5HT2A > D2	α 1, D2, D3, D4	5HT1A, D3, 5HT2A
Effets indésirables	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique	Syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques	Agranulocytose, prise de poids, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques	Hyperprolactinémie ; sédation, prise de poids	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux

Chapitre III
Le syndrome
malin

III. Le syndrome malin

III.1. Introduction

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication grave qui peut survenir à tout moment au cours d'un traitement par les neuroleptiques. Il a été rapporté pour la première fois par les psychiatres français en 1960. Ses symptômes incluent une rigidité musculaire, une hyperthermie, des sueurs, une labilité de la tension artérielle, une hyperleucocytose et une élévation de la créatine phosphokinase (CPK). Bien qu'il soit rare, il s'agit d'une réaction critique qui se produit chez environ 0,01% - 0,02% des patients sous neuroleptiques. Les facteurs de risques les plus probables de ce syndrome sont l'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques, la confusion, un comportement désorganisé, une agitation psychomotrice et la déshydratation. Certains traitements médicaux sont utiles lors de ce syndrome comme les benzodiazépines et la bromocriptine. L'électroconvulsivothérapie peut être appliquée avec des résultats favorables (**Kadiri et al., 2012**).

III.2. Définition

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction de type idiosyncrasique, rare et potentiellement fatale, caractérisée par le développement de troubles de la conscience, d'hyperthermie, de dysfonctionnement du système nerveux autonome et de rigidité musculaire (**Montastruc et al., 2000**).

III.3. Epidémiologie

Le DSM-5 (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) catégorise le SMN parmi les troubles du mouvement et autres effets indésirables induits par un médicament. Il s'agit d'une complication rare. L'occurrence du SMN est peu élevée chez les patients prenant des neuroleptiques (0,04 %), mais le taux de mortalité accroît dans les 30 jours suivant le diagnostic. L'évaluent à 10 %. Le risque n'est pas seulement associé aux doses thérapeutiques d'antagonistes dopaminergiques typiques mais aussi aux atypiques et à d'autres médicaments utilisés en médecine comme la dompéridone (Motilium MD), la métoclopramide (Maxeran MD), la tétrabénazine (Nitoman MD) et la prochlorpérazine (Stemetil MD) (**Tableau 10**).

Chez les patients prenant un médicament neuroleptique, le risque est plus élevé avec les antipsychotiques de première génération (typiques) qu'avec ceux de deuxième génération (atypiques). Les données disponibles suggèrent des taux d'incidence du SMN de 0,01 à 0,02 % chez les personnes traitées avec des antipsychotiques. La progression temporelle des signes et symptômes fournit des indices importants pour le diagnostic et le pronostic. L'altération de

l'état mental et d'autres signes neurologiques précèdent en général les signes systémiques .L'apparition des symptômes varie de quelques heures à quelques jours après le début du traitement. Certains patients éprouveront des symptômes dans les 24 heures suivant le début du traitement, la plupart dans la première semaine et pratiquement tous dans les 30 jours.

Une fois le syndrome diagnostiqué et les antipsychotiques oraux arrêtés, les symptômes disparaissent dans la plupart des cas. Le temps de récupération moyen après l'arrêt du médicament est de 7 à 10 jours, la plupart des individus se rétablissant dans la semaine et presque tous dans les 30 jours. La durée du rétablissement peut être prolongée en présence d'antipsychotiques à longue durée d'action.

Des cas de signes neurologiques résiduels persistant pendant des semaines après la résolution des symptômes hypermétaboliques aigus, on été signalés, mais, dans la plupart des cas, une résolution totale des symptômes est obtenue.

Cependant, des taux de mortalité de 10 à 20 % ont été signalés lorsque le trouble n'est pas reconnu. La vaste majorité des patients ne présentent pas de récurrence du SMN lorsqu'ils sont traités de nouveau avec des antipsychotiques, mais certains peuvent en éprouver encore des symptômes, surtout si les antipsychotiques sont réinstaurés peu de temps après un épisode **(Fethi, 2019)**.

Bien que l'âge et le sexe soient des éléments sur lesquels les auteurs ne font pas consensus, une récente revue systématique a cependant démontré que l'incidence la plus élevée du SMN se trouve dans la tranche des 20 à 25 ans et que les hommes sont deux fois plus susceptibles d'en être atteints que les femmes **(Fethi, 2019)**.

Tableau 09 : Médicaments pouvant induire un syndrome malin des neuroleptiques (Fethi, 2019).

CLASSE	MÉDICAMENTS		
Antipsychotiques traditionnels dits aussi typiques, classiques ou de première génération	Chlorpromazine Flupenthixol Fluphénazine	Halopéridol Loxapine Perphénazine	Pimozide Trifluopérazine Zuclopenthixol
Nouveaux antipsychotiques dits aussi atypiques et de deuxième ou troisième génération	Chlorpromazine Flupenthixol Fluphénazine	Olanzapine Palipéridone Quétiapine	Rispéridone Ziprasidone
Antiémétiques dopaminergique	Dompéridone Métoclopramide	Prochlorpérazine Prométhazine	

III.4. Diagnostic déffirentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome malin des neuroleptiques concerne, en dehors du syndrome sérotoninergique (discuté plus bas) :

- Une cause infectieuse (bactérienne, fongique, parasitaire ou virale).
- Une aggravation d'un état psychotique.
- Le mutisme akinétique.
- Le “coup de chaleur” (heat stroke). Il survient dans des conditions climatiques de chaleur élevée, humide, dans des locaux sans climatisation (air conditionné), ou encore au cours d'une agitation intense ou d'un exercice excessif. Les médicaments à effet anticholinergique peuvent aussi sidérer les mécanismes périphériques de la thermolyse (vasodilatation et sudation). Dans le “coup de chaleur”, le syndrome extrapyramidal est en principe absent.
- La catatonie. Pour beaucoup d'auteurs, les signes du syndrome malin des neuroleptiques sont les mêmes que ceux de la catatonie aiguë, décrite près d'un siècle avant les neuroleptiques (“folie musculaire de Kahlbaum” en 1874), ou encore “la catatonie aiguë létale” de Stauder (1934). Il s'agit d'une hyperactivité précédant la stupeur, l'hyperthermie et l'hypertonie musculaire (cette dernière n'est pas constante). On dispose de peu de données récentes pour étayer un tel diagnostic différentiel.
- L'hyperthermie maligne. Il s'agit d'une myopathie génétique potentiellement fatale caractérisée, comme le syndrome malin, par l'association fièvre, rigidité et altération du fonctionnement du système nerveux autonome. L'hyperthermie maligne a été observée à la suite de l'utilisation des anesthésiques inhalés, des relaxants musculaires dépolarisants ou de médicaments anesthésiques locaux. Cependant, elle a également été rapportée à la suite d'un traitement par les phénothiazines, les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs de la monoamino-oxydase ou encore lors d'agressions. Le diagnostic différentiel repose d'une part sur l'histoire familiale (maladie génétique autosomique dominante) et, d'autre part, sur les résultats de la biopsie neuromusculaire. Cette dernière peut montrer des quantités anormales de phosphorylases de type I et des signes histologiques caractéristiques (**Montastruc et al., 2000**).

III.5. Diagnostic positif

Typiquement, le SMN se caractérise par une altération de l'état mental, de la fièvre, de la rigidité et une perturbation du système nerveux autonome.

Selon le DSM-5, la présence des huit critères suivants peuvent mener à un diagnostic de SMN:

1. Traitement avec un antagoniste dopaminergique durant les 72 heures précédant l'apparition des symptômes.
2. Élévation de la température à $> 38^{\circ}\text{C}$ (à au moins deux occasions, mesurée oralement) et présence d'une diaphorèse profuse.
3. Rigidité musculaire généralisée sévère et non soulagée par des médicaments antiparkinsoniens et possiblement présence d'autres symptômes neurologiques (tremblements, sialorrhée, akinésie, dystonie, trismus, myoclonie, dysarthrie, dysphagie, rhabdomyolyse).
4. Élévation de l'activité créatine kinase plasmatique supérieure à quatre fois la limite supérieure de la normale.
5. Changement de l'état mental (confusion, délirium, stupeur, coma).
6. Tachycardie (fréquence de $> 25\%$ de la normale) ou augmentation de la pression artérielle (systo-lique ou diastolique $\geq 25\%$ par rapport à la normale) ou fluctuation ($\geq 20\text{ mmHg}$ de la PA diastolique ou $\geq 25\text{ mmHg}$ de la PA systolique dans les 24 heures).
7. Possibilité d'incontinence urinaire et pâleur.
8. Présence d'une tachypnée ($R > 50\%$ de la normale);possibilité de détresse respiratoire générée par une acidose métabolique, un hypermétabolisme, une restriction de l'ampliation thoracique, une pneumonie par inhalation ou une embolie pulmonaire aboutissant à un arrêt respiratoire soudain (**Fethi, 2019**).

III.6. Etiopathogénie:

La raideur musculaire peut être principalement due à déficit en dopamine dans le système dopaminergique nigrostrié, que ce soit en Bloquer les récepteurs de dopamine post-synaptiques ou réguler à la baisse des récepteurs de la dopamine (**Osman et Khurasani ,1994**).

Les faits montrent un manque de dopamine Par rapport aux patients SMN, les produits de dégradation de la dopamine, L'homovanilline de l'acide mandélique est réduite dans le liquide céphalorachidien (**Strawn et al., 2007**).

L'influence sympathique réduit également la raideur musculaire Sur le tissu musculaire, cela contribue à l'augmentation du calcium.

Diminution de l'activité dopaminergique dans les circuits de contrôle Hypothalamo-Diencéphale Susceptible de Causer Hyperthermie dans le cadre de troubles autonomes (**Mann et al., 1986**).

la raison Par conséquent, l'augmentation de la température semble être Dérégulation sympathique et stimulation de la température élevée par le système nerveux sympathique dans

le cerveau, le tissu adipeux, Raideur musculaire, déshydratation et augmentation de la sécrétion due à la transpiration Catécholamines (**Toro-Chico et al., 2006**).

Ce processus est encore compliqué par le stress émotionnel Inhibition massive et absente du lobe frontal, en particulier dans le tissu cérébral précédemment endommagé.

Les glandes sudoripares, médullosurrénales et de nombreux vaisseaux sanguins

Les cellules viscérales ne sont innervées que par le système nerveux sympathique. Cette La transpiration est causée par l'activité tonique du cortex frontal hypothalamique.

Une déconnexion dans le cortex hypothalamique peut conduire àHyperactivité de l'hypothalamus, donc augmentation de la transpiration entraîner une coordination physique.

En plus de l'hypothèse de la dopamine, on suppose que d'autres neurotransmetteurs, notamment en raison de similitudes dans les symptômes Les symptômes cliniques, tels que la perturbation des systèmes de la sérotonine ou du glutamate, semblent Très investi (**Kornhuber et al., 1993 ; Kontaxakis et al., 2003**)

D'autres troubles de la régulation du système nerveux autonome, tels que Tension artérielle élevée et fluctuante, incontinence urinaire fréquente, La tachypnée et la tachycardie semblent également être causées par une dérégulation Sympathique adrénérique.

Les catécholamines, telles que les médicaments sympathomimétiques, Le phéochromocytome ou l'exposition au froid peuvent provoquer une augmentation Valeur CK. Voir aussi Effets déclencheurs directs des antipsychotiques Susceptible d'être musculaire (semblable à une hyperthermie maligne).

Une autre hypothèse est qu'il pourrait y avoir une cause immunitaire Pour le SMN, comme la diminution observée du fer sérique un Typique des réactions de phase aiguë (**Rosebush et Mazurek, 1991 ; Anglin et al., 2010**).

Les globules blancs et Créatine kinase en réponse de phase aiguë SMN (**Rosebush et al., 2008**). La prédisposition génétique est également considérée possibles (**Ziegenbein et al., 2006 ; Ferentinos et al., 2012**).En conclusion, il convient d'expliquer que la pathogénie du SMN n'est pas Toujours clair.

III.7. Les Facteurs de risque :

Les facteurs qui augmentent les risques de contracter un SMN ne font pas consensus. Cependant, la littérature récente indique cinq catégories de facteurs (**Kadiri et al., 2012**).

➤ Facteurs de risque liés au traitement :

a) usage d'antipsychotiques quelle que soit la dose ou la voie d'administration.

b) début du traitement.

- c) augmentation rapide ou changement de dose.
- d) forte dose d'antipsychotique.
- e) combinaison d'antipsychotiques et de médicaments non antipsychotiques.
- f) voie parentérale d'administration de l'antipsychotique.
- g) agitation extrême.
- h) usage de contention.
- i) usage d'antipsychotiques huileux injectables à longue action.
- j) usage d'antipsychotiques de première génération.
- k) arrêt soudain de médication prodopaminergique ou antipsychotique.
- l) arrêt ou dosage inadéquat de médicaments antiparkinsoniens.
- m) usage d'antidépresseurs, de stabilisateurs d'humeur, particulièrement le lithium, ou de médicaments antiparkinsoniens.
 - Facteurs de risque liés à l'environnement :
 - a) température élevée.
 - b) exposition prolongée à la chaleur.
 - Facteurs de risque liés au patient :
 - a) antécédents familiaux de syndrome catatonique.
 - b) antécédents de SMN.
 - c) catatonie récente.
 - d) postpartum (à cause du risque d'usage de psychotropes).
 - e) sexe masculin (50 % plus à risque que les femmes).
 - f) âge (jeunes adultes âgés entre 20-25 ans).
 - g) combinaison de maladies physiques et psychiatriques
 - h) canalopathies musculaires.
 - Facteurs de risque liés à la biochimie :
 - a) déshydratation
 - b) hyponatrémie
 - c) hypocalcémie
 - d) diminution de l'absorption de lévodopa.
 - Autres facteurs de risque :
 - a) diminution du fer sérique
 - b) anomalie génétique au niveau des récepteurs D2 (**Kadiri et al., 2012**).

III.8. Évolution :

D'après les revues de cas publiées, la plupart des cas de syndrome malin antipsychotique semblent apparaître dans la première semaine après le début du traitement antipsychotique ou l'augmentation de sa dose.

Cependant, le syndrome malin antipsychotique peut survenir à tout moment pendant le traitement.

Tableau 10: Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques (**Addonizio, 1987**).

Durée du traitement avant la survenue du syndrome malin des neuroleptiques (jours)	Nombre de cas (sur 86)	Fréquence Cumulée
0-1	15	17
2-3	11	30
4-7	17	50
8-14	14	66
15-21	3	70
22-30	6	77
31-60	9	87
> 60	4	92
> 180	4	97
> 360	3	100

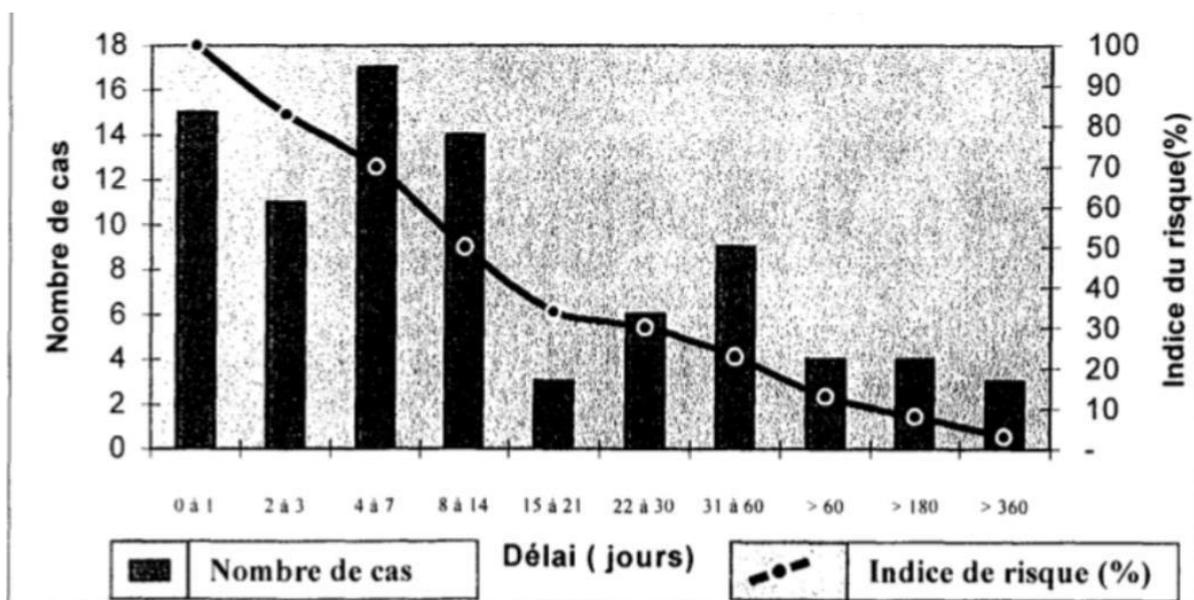


Figure 20 : Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques (Addonizio, 1987).

Remarque: L'indice de risque correspond à l'inverse de la fréquence cumulée (100 – fréquence cumulée (%)).

III.9. Prise en charge

La prise en charge du syndrome malin consiste tout d'abord à interrompre le médicament neuroleptique dès l'apparition des premiers symptômes, en particulier dès l'élévation de la température. Il faut corriger par des moyens symptomatiques les désordres électrolytiques, cardio-respiratoires et rénaux. On a proposé par ailleurs un certain nombre de médicaments :

- le dantrolène, par analogie avec son utilisation avec succès dans les hyperthermies malignes et en fonction des hypothèses de dysrégulation des canaux calciques évoquées plus hauts
- les médicaments dopaminergiques (comme la lévodopa, l'amantadine ou la bromocriptine),
- le traitement par électrochoc,
- ou encore d'autres médicaments moins bien évalués comme les anticholinergiques ou les benzodiazépines, voire les médicaments anticalciques de type dihydropyridines (Montastruc et al., 2000).

Conclusion

Conclusion

Le système nerveux est un système biologique responsable de la coordination des actions avec l'environnement extérieur et de la communication rapide entre les différentes parties du corps. Le système nerveux est affecté par les médicaments, y compris les antipsychotiques.

Les médicaments antipsychotiques constituent la base de traitement pour les patients atteints de schizophrénie. Cependant de présenter des symptômes épouvants et des effets indésirables incapacitants tel que le syndrome malin.

Le développement du syndrome malin au neuroleptique (SMN) est une maladie rare, une complication idiosyncrasique et mortelle des psychotropes qui peut se présenter dans plusieurs variétés cliniques. Les cliniciens doivent être vigilant tout en évaluant minutieusement les caractéristiques du SMN chez un patient sous antipsychotiques même en absence de signes cardinaux tels que la rigidité et la fièvre.

La présentation peut être atypique et le délai de diagnostic peut augmenter la morbidité et la mortalités.

En perspective, diverses études peuvent être effectuées pour diminuer ces effets des antipsychotiques, à savoir :

- ✓ La phytothérapie est un traitement naturel de premier choix, qu'adjuvant des traitements antipsychotiques.
- ✓ suivez une alimentation végétarienne riche en fibre et anti-inflamatoir.
- ✓ La pratique d'un exercice physique permet au corps d'accélérer les processus de détoxification.

*Référence
bibliographiques*

Référence bibliographiques

A

- ✓ **Addonizio G. (1987).** Neuroleptic malignant syndrome: review and analyse of 115 case. *Biol Psychiatry*; 22; p 1004-1020.
- ✓ **Alain R A, Sylvie T S. (2005).** Anatomie et physiologie: Aide-soignant et auxiliaire de puériculture 3 éme édition, p 28 -30.
- ✓ **Amato T, Saoud M. (2006).** La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements.
- ✓ **APA (American Psychiatric Association). (1994).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- fourth edition. Washington DC.
- ✓ **Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF.(2010).** Neuroleptic malignant syndrome: aneuroimmunologic hypothesis. *CMAJ*, p 182.
- ✓ **Ayd F J. (1956)** Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol*; 17: 189–192 p.

B

- ✓ **Besnard I, Bordenave G, Auclair V, Roberge C. (2009).** Hyperprolactinémie et neuroleptiques. *La lettre de votre apothicaire - Centre hospitalier spécialisé de Caen.*
- ✓ **Biotteau M C. Receveur-Doucet I. Suzanne P. Gaillard V. Camus. (2005).** Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques: revue de littérature. *Annales médico Psychologiques.* 166: 93-101p.
- ✓ **Bouvard PM, Walliser P B. (2003).** La Psychiatrie d'aujourd'hui : Du diagnostic au traitement. (Odile Jacob).

C

- ✓ **Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. (2009).** Diabète et antipsychotiques de seconde génération. *Annales d'endocrinologie.*
- ✓ **Corruble E. (2007)** Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien. *L'Encéphale.*
- ✓ **Costentin J. (2004).** Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. (Elsevier).
- ✓ **Costentin J. (2008).** Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. *L'Encéphale. Supplément 2:46-9p.*

- ✓ **Costentin J. (2009).** Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie: les agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine. *Annales pharmaceutiques françaises*. 67 :310-9 p.
- ✓ **Crocq M. (2015).** Histoire des Traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. V 4, p 84-92.

D

- ✓ **David F, William H, Anthony-Samuel L, Dale P, Léonard W. (2015).** *Neurosciences* 5ème édition, p7-8- 9.
- ✓ **Dierick M, Ansseau M, D'haenen H, Peuskens J, Linkowski P.(2003).** *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press, 724 p.
- ✓ **Drici M, Benoit M. (1999).** Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux. *La lettre du pharmacologue*. 13(9):225-9.

E

- ✓ **Elaine M, Katija H. (2014).** *Anatomie et physiologie humaine*. 9 éditions. France, P502 ,450 454, 460, 482, 488.

F

- ✓ **Ferentinos P, Dikeos D. (2012).** Genetic correlates of medical comorbidity associated with schizophrenia and treatment with antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, p25, 381–390.
- ✓ **Fethi B. (2019).** perspective infirmière. Syndrome malin des neuroleptiques. p56-59.
- ✓ **Franck N, Thibaut F. (2005).** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC -Psychiatr*, 2(4):282-99.
- ✓ **François P.(2005).** *Schizophrénie débutantes: Diagnostics et modalités thérapeutiques*. John LibbeyEurotext. 456 p.
- ✓ **Franck N, Fromager F, Thibaut F. (2015).** Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson. 207 p.

G

- ✓ **Gasman I, Allilaire J.-F. (2009).** Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. (Masson).
- ✓ **George J, David F, William H, Anthony-Samuel L, Dale P, Léonard W. (2015).** Neurosciences 5ème édition, p 05-06,13-14.
- ✓ **Granger B. (2003).** Psychiatrie d'aujourd'hui (La): Du diagnostic au traitement. Odile Jacob. 556 p.
- ✓ **GulnaraDA. (2022).** Neurological Emergencies, in Rapid Response Situations, p 61. 82.

H

- ✓ **HAT (Haute Autorité de Santé).(2007).**Guide - Affection de Longue Durée - 23 - Schizophrénies .

J

- ✓ **Julien-Daniel G, Anne F, Charles G, François P. (2002).**Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie. Dossier du CNHIM.

K

- ✓ **Kadiri k, Laaboudi F, Belhachmi A S, Gassim J. MehssaniMZ. Bichra. (2012).**Le syndrome malin des neuroleptiques. Maroc Médical, tome 34 n°3.
- ✓ **Katzung BG. (2000).**Pharmacologie fondamentale et clinique.
- ✓ **Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG. (2003) .**Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? Ann Gen Hosp Psychiatry, p 2, 10.
- ✓ **Kornhuber J, Weller M, Riederer P. (1993).** Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, p 6, 63–72

- ✓ **Kapur S, Seeman P. (2001).** Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*.158(3):360-9.

L

- ✓ **Lévy-Soussan P. (2000).** *Psychiatrie: Edition 2001-2002. De Boeck Secundair*, 342 p.
- ✓ **Limosin F. (2006).** Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. *L'Encéphale*, 32(6):1065-7.
- ✓ **Limosin F, Azorin J M, Krebs M O, Millet B, Glikman J, Camus V, Crocq, Costentin J, Daléry J. (2008).** Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 34:82-92.

M

- ✓ **Mann SC, Caroff SN, Bleier HR. (1986).** Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*, p 143, 1374–1381.
- ✓ **Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A. (2003).** *Neuroleptic malignant syndrome and related conditions (2nd ed)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- ✓ **Marie-Céline B, Arnaud B, Maurice L, Jean-Luc M, Gabriel P, Delphine T.(2011).** Processus obstructifs. UE 2.8. *Cahiers des sciences infirmières*. Paris : Elsevier-Masson p267.
- ✓ **McIntosh D M, Schaffer A, Procyshyn R.(2011).** Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*.
- ✓ **Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. (1989).** Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1,D-2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*.251(1):238-46.
- ✓ **Michel D , Jean-Yves H , Nicole G, Guy P, Silla C.(2019).** *Psychopathologie manuel à l'usage du médecin et du psychothérapeute 3ème edition*, 44,47,73 .
- ✓ **Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. (2010).** *Prescrire les psychotropes*. Paris: Elsevier Masson.
- ✓ **Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM. (2000).** Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. *La Lettre du Pharmacologue - Volume 14 - n° 7*.

O

- ✓ **OECD (L'Organisation de coopération et de développement économiques).** (2007). Comprendre le cerveau : Naissance d'une science de l'apprentissage, p28 .
- ✓ **Olié J-P, Gallarda T, Duaux E.**(2012). Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier. 499 p.
- ✓ **Osman AA, Khurasani MH.** (1994). Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. A dopamine receptor shut-down hypothesis. Br J Psychiatry. p 165 ,548–550.

P

- ✓ **Patrick N.** (2007). Pharmacologie et soins infirmiers. 27, Rue De l'école -de -Médecine, 75006 Paris.
- ✓ **Pillon F, Chambin O.** (2008). La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. Actualités pharmaceutiques;(470):23-7.
- ✓ **Plaze M.** (2008). Comprendre les effets latéraux des antipsychotique atypique. L'Encéphale; (Supplément 6):237-41.

R

- ✓ **Rosebush PI, Mazurek MF.** (1991). Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. Lancet ; 338: 149–151.
- ✓ **Rosebush PI, Anglin RE, Richards C et al.** (2008). Neuroleptic malignant syndrome and the acute phase response. J Clin Psychopharmacol .page 28, 459–461.

S

- ✓ **Senon J L.** (2002). Les neuroleptiques-Faculté de médecine - Université de Poitiers.
- ✓ **Seunggu H.** (2019). Medically reviewed — Written by Jill Seladi-Schulman, Ph.D. on December 17.
- ✓ **Stephen M S.**(2015). Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. Lavoisier médecine sciences.
- ✓ **Strawn JR, Keck PE, Caroff SN.** (2007). Neuroleptic malignant syndrome. AmJ Psychiatry .p 164, 870–876.

- ✓ **Swainston H T, Perry CM. (2004).**Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs.* 64(15):1715–36.

T

- ✓ **Tribolet S, Paradas C.(2002).** Guide pratique de psychiatrie. Heures de France; 388 p .
- ✓ **Tribolet S. (2011).** Guide pratique de psychiatrie. Paris: Heures de France.
- ✓ **Toro-Chico P, Gil N I, Perez E M.(2006).** Neuroleptic malignant syndrome in association with tricyclic antidepressants. *Farm Hosp .*p30, 261–262.

V

- ✓ **Vibert JF, Sebille A, Lavallard-Rousseau MC, Boureau' F, Mazières L. (2011).** Neurophysiologie De la physiologie à l'exploration fonctionnelle2ème edition, p1-26, 34.
- ✓ **Vibert JF, Sebille A, Lavallard-Rousseau MC, Boureau' F, Mazières L. (2019).** Neurophysiologie De la physiologie à l'exploration fonctionnelle3ème edition, p12, 13, 14.

W

- ✓ **Wolf. (1998).** Module de pharmacologie clinique-DCEM 3-chapitre 2 : les neuroleptiques.

Z

- ✓ **Ziegenbein M, Kropp S, Hillemacher T. (2006).** Genetic predisposition t neuroleptic malignant syndrome in siblings. *Ann Pharmacother* page 40, 574–575.