

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

SCHIZOPHRENIE ET ADDICTIONS



Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Pierre CADENE

soutenue le 25 Mars 2016

Président

Mme Jacqueline MILHAU

Maître de Conférences, Université de Montpellier

Assesseurs

Mr Pierre CUQ

Professeur, Université de Montpellier

Mr Jean-Philippe BATAILLE

Docteur en pharmacie

Remerciements

Un immense merci...

Aux membres du jury :

À ma présidente et directrice de thèse, Mme Jacqueline Milhau, pour votre disponibilité, gentillesse et écoute. Je vous remercie d'avoir traversé ce projet avec moi et pour votre implication.

À Mr Pierre Cuq, de siéger au sein de ce jury de thèse.

À Mr Jean-Philippe Bataille, pour m'avoir pris sous votre aile et aidé à devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui avec sérieux, franchise, humour et parfois un brin de maniaquerie.

À ma famille :

À mon père Jean-Louis, pour son soutien indéfectible tout au long de mes études et même avant, tu reste mon plus fidèle allié. Je suis là où j'en suis grâce à toi : tu m'as toujours montré le bon côté des choses et les beaux endroits du monde et, en plus du goût des voyages et de l'amour de la profession, tu m'as transmis des valeurs primordiales : loyauté, famille et travail.

À ma mère Ghislaine, pour la patience, la tendresse et l'amour dont tu as toujours fait preuve à mon rencontre. J'ai toujours pu compter sur toi quoi qu'il arrive. Même si le chemin est parfois semé d'embûches, rien ne nous séparera jamais je le sais.

À ma sœur adorée Mathilde. Nous assurons la 4^{ème} génération d'apothicaires ensemble et c'est bien là l'essentiel. Notre complémentarité et notre complicité prennent racine dans notre enfance et je me félicite de te voir si épanouie et pleine de vie aujourd'hui. « Petit frère » devient grand...

Je vous aime.

À mes grands-parents :

À Papy loulou. Je tiens de toi mon espièglerie et mon caractère optimiste : c'est pour toi que vont mes pensées aujourd'hui. **À Mamie Jeannette,** pour ses lointains petits plats de vrai cordon bleu.

À Guy, pour le modèle de prestance et de classe que tu es pour moi. Tu m'as transmis ton amour du piano et ton humour malicieux. **À Nana,** toujours dans le coup : ses tablettes tactiles, son fameux nain jaune, sa Pitou.

À Corinne, et ses filles **Justine** et **Pauline,** pour ta présence ininterrompue à mes côtés depuis mon adolescence : tu m'as aidé à me construire et tes précieux conseils font toujours échos à mes oreilles.

À mes oncles et tantes, Marc, Virginie, Guy et Claudette, pour votre soutien et les merveilleux Noël que nous partageons tous ensemble. Pourvu que cela dure.

Aux cousin(e)s, pour être restés si unis malgré les distances qui se creusent au fil des ans : **François,** mon *rideur* humoriste préféré (et sa **Julie**), **Marie,** ma délicieuse avocate-universitaire rieuse (et son **François R.**), **Benoit,** mon grand cousin plein d'humour et de sagesse (et sa grande famille : **Anne-Sophie, Valentine** et **Édouard**) et **Thibault,** mon rêveur guitariste.

À Anne cha, ma chère et tendre, pour m'avoir porté et supporté durant ses longues et fastidieuses études. Notre complémentarité n'est plus à prouver : je te remercie particulièrement de m'apaiser et de rendre ma vie si simple et si belle tous les jours. Allons à la réunion et voyons... Mon étoile contraire. Merci aussi à sa belle (et grande) famille.

À amis :

À Arthur. Si je crois au destin c'est aussi parce qu'il t'a mis sur ma route dès mon tout premier jour montpellierain. Cassis, Paris, New-York, Megève, St Trop, les Angles et j'en passe : si j'avais un frère avec qui faire le mille-feuille, ce serait toi... *How you doing ?*

À Fanny (et son **Enzo**), mon moi féminin, âme(itié)-sœur. Tu m'as toujours fait relativiser les choses en passant de champignons à Argagnon à soirées bling-bling et aux concerts mythiques. Maintenant que l'esprit Bob le bricoleur soit avec toi dans cette belle maison.

À Julien D. Tu es la seule relation sur laquelle les années n'ont pas d'effets. Que ta nouvelle vie pleine de vin et de truffe t'emplisse de bonheur mon *Sweet pea*. Wallace.

À Julien M. Toujours dans les bons coups, tu es le mamour de ma vie... enfin surtout celui qui me pousse dans mes retranchements et me mets souvent au défi (cheveux, Vizo, Marseille-Cassis) : tant de bons moments. Je te suis reconnaissant de m'avoir épaulé durant ces années pharmas.

À Gautier, vieux frère. Je t'accompagnerai au bout du monde (même à Nancy !). Mon goût des bonnes, belles et lointaines choses s'exprime pleinement avec toi. Vivement que la *casa* du Rigai se rapproche !

À **Pierre-Alain**, qui a pris sur lui de partager une journée de ski avec moi avant que je ne devienne docteur. Nous avons beaucoup partagé (y compris Carca) mon roi dans le château, continue de communiquer ta bienveillance. Sinon... Théo courant ? (Blague Maubert...)

À **Emmanuelle** et **Aurélie** qui m'ont suivi depuis mon enfance.

À **Jean-Christophe**. Rusé comme le renard qui... glapit ! Je ne pensais pas attendre si longtemps avant de rencontrer un ami comme toi. Paris, la cuisine, le rugby, les comics, le monôme : tu restes le palmier de mon jardin.

À **Amélie**. Pour ta franchise, ta gentillesse et ta personnalité que j'adore. Une belle vie t'attend j'en suis sûr.

À **Fabien**. Pour ton caractère entier, ouvert et toulonnais assumé : tu restes mon Andrewski préféré de la dynastie. Merci pour ces cinés.

À **mon binôme, Thomas R.** Aldo le rollando me fascine toujours autant par sa vision bien à lui du monde qui nous entoure. Un magnifique *wingman* !

À **Anne-So**. Ma maraine, tu as été chanceuse de t'endetter sur 20 ans pour que nous vivions cette belle aventure ensemble : ta joie de vivre est un véritable rayon de soleil.

À **Thibault P.** Pour avoir partagé ces moments sportifs de très haut niveau au PHB (mon arrière), ces délires Chinaillonesques ou rugbystiques à Édimbourg : nos Nouvel An et votre mariage font partis de la légende.

À **Clément**. Pour ton humour poilant qui me fait dresser les cheveux. Tu es le Dictateur des voyages, l'Académicien des Comics, le Docteur des Camionneurs : merci d'exister.

À **Rédouanne**, dit Béchir le berbère, mon fidèle alcoolique... hum acolyte-président du Monôme, j'ai toujours pu compter sur toi.

À **Raph**, sa belle **Emma** et son petit **Charles**, le pilote a fait du chemin depuis tout ce temps : mais à la fin c'est toujours la tortue qui l'emporte sur le lièvre, mon beau sapin. De très bons moments de ski partagés avec toi : tout *schuss* !

À **Thibault C.**, le Calvinator. Tu m'as toujours fait profiter au mieux des férias et de la mythique Bécédelle : les gens ayant le cœur sur la main comme toi sont rares.

À **Marc**, la Vénus de ma vie, rempli d'humour et de jovialité. Heureusement toujours partant pour tout.

À **Fany D.** Gabach' adorée dont l'accent chantant me donne envie de rejoindre les Angles expressément.

À **François et Stephanie**, Minus et Cortex. Grâce à vous, la musculation et les mixs de *deaphouse* riment avec l'officine.

À **Guigui**, pour m'avoir suivi depuis tout ce temps. À **Ludo**, pour ces mêmes raisons.

À **Thomas B.**, Toto, coloc pour peu de temps, j'apprécie vraiment ton caractère : ta gentillesse, ton humour et ta fidélité en amitié (comme en amour...) font de toi quelqu'un de très attachant, enjoué et facile à vivre.

À **Easy Lucy (Nico et Fab)** qui m'aura fait grandir et m'épanouir comme jamais malgré les hauts et les bas. Je ne vous oublie pas.

Aux autres membres du SCPG : Julien (Hatem), le capitaine freerideur, **Antho**, le Lucho de mes rêves, **Yo**, le tintinophile, **Q**, le Razor-canard, **Romain**, le Fédérer de Carpentras et aux **autres** pour ces innombrables délires allant de Port Aventura aux différents skis pharmas.

Aux autres fraises : Nini et **Marinou**, avec qui tout a commencé, **Pitch, Philou, Catou, Jeanne, Anna** et **Ben**.

Aux amis de Moliets : Tiffany, Jeannot, Cloé, Emilie.

Aux copines Nîmoises : Lara et son **Romain, Laeti** et son **Vincent**.

Aux familles **Hibert, Fourie** et **Labadie** ainsi qu'à leurs enfants pour leur soutien et leur amitié.

À **Marie-Hélène Vachaud-Bobo**. Pour m'avoir fait confiance, appris et montré les bons côtés de la pharmacie et à toute l'équipe de Mudaison.

À **Michèle Brunet**. Pour m'avoir accepté au sein de la superbe équipe de la pharmacie du couchant de La Grande Motte : vous m'aurez mis le pied à l'étrier entre humour, rigueur et éclats de rires. Que de belles saisons balnéaires et de bons samedis avec vous, **Marion** et **Alexia** !

À **Fabrice Llanes, Mme et Mr Raybaud** et l'équipe de la Pharmacie du Méridien de Carcassonne pour leur confiance et leur rigueur dans la bonne humeur.

Et à toutes les personnes présentes ou non aujourd'hui pour m'accompagner dans ce moment si important.

Table des matières

Abréviations

Introduction

I. La schizophrénie.....	9
A. Généralités.....	9
1. Définition générale	9
2. Épidémiologie	11
<i>a) Épidémiologie descriptive.....</i>	<i>11</i>
<i>b) Épidémiologie analytique</i>	<i>12</i>
B. Etiologie, vulnérabilité et facteurs de risque.....	14
1. Vulnérabilité génétique et facteurs de risque associés.	14
<i>a) Facteur de vulnérabilité génétique.....</i>	<i>14</i>
<i>b) Facteurs de risque environnementaux.....</i>	<i>18</i>
2. Hypothèses explicatives.....	23
<i>a) Hypothèse génétique : interaction gènes/environnement – vulnérabilité/stress.....</i>	<i>24</i>
<i>b) Hypothèse neurodéveloppementale : <u>Neurologique</u>.....</i>	<i>31</i>
<i>c) Hypothèses neurobiochimiques : <u>Biologique</u>.....</i>	<i>38</i>
C. Nosographie	53
1. Approche catégorielle ou approche dimensionnelle ?	53
2. Classifications	56
<i>a) CIM : Classification Internationale des Maladies.....</i>	<i>56</i>
<i>b) DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.....</i>	<i>58</i>
<i>c) CFTM & CFTMEA : Classification française des Troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.</i>	<i>65</i>
D. Clinique et Symptomatologie	66
1. Phase pré morbide.....	66
2. Phase prodromique	66
<i>a) Période aspécifique.....</i>	<i>68</i>
<i>b) Signes plus spécifiques.....</i>	<i>68</i>
3. Entrée dans la psychose : phase de transition	69
4. Phase d'état.....	71
<i>a) Les symptômes positifs ou productifs</i>	<i>72</i>
<i>b) Les symptômes négatifs ou déficitaires</i>	<i>78</i>

c) <i>La désorganisation</i>	79
d) <i>Troubles cognitifs associés</i>	80
5. Résumé	81
E. Différentes formes cliniques	82
1. Schizophrénie paranoïde	82
2. Schizophrénie désorganisée	82
3. Schizophrénie indifférenciée	82
4. Schizophrénie catatonique	82
5. Schizophrénie résiduelle	83
F. Diagnostic	84
1. Diagnostic Positif	84
a) <i>Bilan initial (diagnostic et évaluation)</i>	84
b) <i>Diagnostic selon la CIM</i>	86
c) <i>Diagnostic selon le DSM</i>	87
2. Diagnostic différentiel	89
a) <i>Différentiel Psychiatrique</i>	89
b) <i>Différentiel organique</i>	92
G. Evolution à la phase résiduelle et Prévention	95
1. Mortalité & Comorbidités	95
a) <i>Conduites addictives</i>	96
b) <i>Contexte social</i>	96
c) <i>Troubles thymiques et suicide</i>	96
d) <i>Agressivité violence</i>	97
2. Facteurs pronostiques	98
3. Rémission ou guérison ?	99
4. Prévention	99
a) <i>Prévention secondaire</i>	99
b) <i>Prévention tertiaire</i>	100
II. Conduites addictives	101
A. Généralités	102
1. Définition	102
2. Le circuit de récompense	104
a) <i>Présentation</i>	104
b) <i>Neurotransmetteurs et renforcement</i>	107
B. Facteurs psychopathologiques	109
1. Point de vue psychanalytique	109
a) <i>Facteurs de vulnérabilités</i>	109

b) Facteurs déclenchants	109
c) Facteurs d'entretien	110
d) Organisation addictive.....	110
2. Point de vue systémique familial	110
3. Point de vue comportemental et cognitif	111
a) Initiation de la conduite de dépendance.....	111
b) Facteur de maintien.....	111
c) Rechute	113
C. Principales substances psychoactives	114
1. Substances licites et réglementées.....	114
a) Alcool.....	114
b) Tabac et nicotine	117
c) Médicaments psychoactifs.....	121
d) Autres substances licites détournées.....	124
2. Substances illicites	126
a) Cannabis	126
b) Cocaïne	132
c) Les drogues de synthèse pures.....	135
d) Héroïne et opiacés	139
e) Hallucinogènes illicites.....	142
f) Législation française.....	144
III. Les traitements.....	145
A. Historique des traitements.....	145
1. XIX^e siècle	145
2. Début du XX^e siècle	146
a) Narcothérapie.....	146
b) Sels minéraux.....	146
c) Traitement par matériel biologique.....	147
d) « Traitements de choc ».....	147
3. 1952 : Découverte de la chlorpromazine	148
4. Seconde génération d'antipsychotiques.....	149
B. Traitements médicamenteux.....	150
1. Neuroleptiques et antipsychotiques	150
a) Classification selon la structure chimique.....	150
b) Classification clinique	153
c) Cas du Syndrome malin des neuroleptiques.....	166
d) Critères du parfait antipsychotique	167
e) Conseils et règles hygiéno-diététiques.....	172

2. Prise en charge des « schizophrènes-addicts »	173
a) Stratégie agoniste	173
b) Autres stratégies	180
c) Cas particulier de l'alcool	181
3. Traitements adjuvants	183
a) Anxiolytiques – Hypnotiques	183
b) ATDs	183
c) Normothymiques ou thymorégulateurs	183
d) Thérapeutiques associées	184
C. Traitements psychologiques et soins de réhabilitation	187
1. Thérapie cognitives et comportementale TCC	187
a) Remédiation cognitive	187
b) Thérapie psycho-éducative – Entretien motivationnel dynamique	188
2. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (TMS)	189
3. L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou Sismothérapie	189
D. Protocole global de prise en charge	191
1. Critères déterminants	191
2. Recommandations françaises du VIDAL Recos	193
E. Orientation de patients à risque depuis l'officine	195
1. Disposition en ville	195
a) La pharmacie d'officine	195
b) Le médecin traitant	196
2. Les « Salles de shoot » ou SCMR salle de consommation à moindre risque	196
3. Structures spécialisées	197
a) Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en addictologie : CSAPA	197
b) L'hôpital	197
c) Structures de soins résidentielles	198

Conclusion

Bibliographie

Tables des figures et des tableaux

Annexes

Abréviations

5HT :	5-hydroxytryptamine = sérotonine	DA :	dopamine
AAP :	antipsychotique à action prolongée	DCI :	dénomination commune internationale
Ach :	acétylcholine	DISC-1 :	<i>disrupted in schizophrenia-1</i>
AD :	aldéhyde déshydrogénase	DNMT :	DNA N-méthyl transférase
ADN :	acide désoxyribonucléique	DOPAC :	acide dihydroxyphénylacétique
ALD :	affection longue durée	DSM :	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
AMM :	autorisation de mise sur le marché	DUP :	<i>Duration of untreated psychosis</i> =
AMPA :	a-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole	DPNT :	durée de psychose non traitée
AMPA :	<i>American Medico-Psychological Association</i>	EEG :	électroencéphalogramme
ANSM :	agence national de sécurité des médicaments et des produits de santé	EI :	effet indésirable
APA :	<i>American Psychiatric association</i>	FGF :	<i>fibroblast growth factor</i>
APAP :	antipsychotique atypique à action prolongée	GABA :	acide gamma-amino-butyrique
ATD :	antidépresseur	GAD :	acide glutamique décarboxylase
ATIH :	agence techniques de l'information sur l'hospitalisation	GAD :	glutamate décarboxylase
ATV :	aire tegmentale ventrale	GBL :	acide gamma-butyrolactone
BDNF :	<i>brain derived neurotrophic factor</i>	GHB :	gamma-hydroxybutyrate
BHE :	barrière hémato-encéphalique	GLU :	glutamate
BPRS :	<i>brief psychiatric rating scale</i>	HAS :	haute autorité de santé
CAST :	<i>cannabis abuse screening test</i>	Hist :	histamine
CFTM :	classification des troubles mentaux	HVA :	acide homovanillique
CFTMEA :	classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent	IRAOS :	<i>Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia</i>
CIM :	classification internationale des maladies	IRM :	imagerie à résonance magnétique
CJC :	consultations jeunes consommateurs	ISRS :	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
CNV :	<i>copy number variants</i>	KA :	kaïnate
COMT :	catéchol-O-méthyl-transférase	LCR :	liquide céphalo-rachidien
CSAPA :	centre de soins et d'aide à la prévention en addictologie	LSD :	acide lysergique diéthylamide
		MAO :	mono-amino oxydase
		MAS :	maison d'accueil spécialisé
		MDMA :	méthylène-dioxy-méthamphétamine

Mb :	mégabases	PTH :	parathormone
MSO :	médicament de substitution aux opiacés	QI :	quotient intellectuel
NA :	noradrénaline	SANS :	scale for the assessment of negative symptoms
NAP :	neuroleptique à action prolongée	SAPS :	scale for the assessment of positive symptoms
NMDA :	N-méthyl-D-aspartate	SDN :	société des nations
OFDT :	observatoire français des drogues et des toxicomanies	SNC :	système nerveux central
OMS :	organisation mondiale de la santé =	SNP :	<i>single nucleotide polymorphism</i>
WHO :	<i>world health organsiation</i>	TED :	trouble envahissant du développement
OPCRIT :	<i>operational criteria checklist</i>	THC :	tétra-hydrocannabinol
PANSS :	<i>positive and negative syndrome scale</i>	TOC :	trouble obsessionnel compulsif
PCP :	phéncyclidine	TSH :	<i>thyroid-stimulating hormon</i> = thyroestimuline
Pdb :	paire de base	VHB :	virus de l'hépatite B
PLS :	position latérale de sécurité	VHC :	virus de l'hépatite C
PMSI :	programme de médicalisation du système informatique	VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
PPI :	pour préparation injectable		

N.B. : Toutes les abréviations sont volontairement écrites au singulier mais peuvent valoir pour le pluriel dans le manuscrit selon le contexte.

Introduction

Entre une schizophrénie caractérisée, une insomnie récurrente ou une addiction à l'alcool, il existe peu de points communs à première vue. Pourtant, toutes trois sont classées dans la catégorie des troubles mentaux. Cette désignation est en effet moins stigmatisante que le terme ancien de « maladies mentales » et correspond mieux à la diversité des affections rencontrées.

L'éventail des troubles mentaux est large : il recouvre aussi bien des maladies **neurologiques** (maladie d'Alzheimer ou autres démences, épilepsie) que des maladies **psychologiques**. De plus, ces dernières sont présentes à toutes les étapes de la vie : dès l'enfance pour l'autisme et le trouble de l'attention/hyperactivité ; à l'adolescence ou chez le jeune adulte pour les troubles bipolaires, la schizophrénie et les troubles du comportement alimentaire ou à n'importe quel moment de la vie pour les troubles anxieux (la dépression, l'insomnie) ou la dépendance à l'alcool. Toutes ces psychopathologies peuvent survenir, de façon ponctuelle ou chronique mais auront bien souvent de lourdes conséquences sur la vie entière du patient et sur son entourage.

La **schizophrénie** est une maladie psychiatrique chronique définie par un ensemble de symptômes hétérogènes et patient-dépendants. Elle se manifeste par des épisodes aigus associant des idées délirantes et des hallucinations entraînant un dysfonctionnement cognitif, social et professionnel. Cette affection se révèle très handicapante pour le patient. Elle touche environ 1% de la population mondiale soit près de 600 000 personnes en France et se retrouve dans toutes les latitudes, cultures et populations. Les trois principales dimensions psychopathologiques retrouvées sont :

- Une distorsion de la réalité (vécu délirant et hallucinatoire) ;
- Un appauvrissement idéo-affectif générant des symptômes tels que l'apathie, ou la réduction de la modulation affective de la pensée ;
- Une désorganisation de la pensée caractérisée par des troubles de l'idéation et du langage ainsi qu'une désorganisation du comportement.

Néanmoins, il reste difficile de définir et de diagnostiquer clairement ces troubles mentaux : ceux-ci peuvent tendre à une association de symptômes de troubles différents. Par contre, une fois le diagnostic posé, il est difficile de revenir en arrière. Toutefois, les classifications officielles relient chaque psychopathologie à un ensemble de symptômes précis pour éviter les mauvais diagnostics.

Bien souvent, la schizophrénie présente des comorbidités particulières à savoir une conduite addictive associée. Respectivement, 50% des schizophrènes sont concernés par une addiction à **l'alcool**, 80% **au tabac** ainsi que 30 % **aux drogues**.

Différentes substances psychoactives, d'origine naturelle (plantes, champignons) ou synthétique (drogues de synthèse), licites (tabac, alcool) ou illicites (cocaïne, cannabis), sont ainsi décrites comme agissant sur le cerveau pour modifier les perceptions, les sensations, l'humeur, la conscience et le comportement. Le principal problème lié à leur consommation est la **dépendance** qu'elles entraînent : l'individu développe une tolérance au produit, un sevrage se manifeste à l'arrêt de la consommation, la substance est prise en quantité trop importante. Le sujet entretient un désir persistant et la recherche du produit devient chronophage puis, il abandonne progressivement ses activités et entretient son addiction bien qu'il ait conscience de son effet néfaste pour sa santé.

Ces deux pathologies peuvent donc se trouver liées notamment en cas de consommation de cannabis dans l'adolescence du patient. Il est nécessaire de prendre en charge simultanément d'une part la composante psychiatrique de la schizophrénie et d'autre part la composante addictive de la dépendance aux produits.

Pour traiter ce sujet, nous développerons dans une première partie, les généralités concernant la schizophrénie, ses étiologies, les spécificités de sa classification et de sa manifestation clinique ainsi que son diagnostic positif et différentiel et nous finirons sur l'évolution de la maladie.

Puis dans une seconde partie, nous expliquerons ce que sont les conduites addictives et les facteurs de psychopathologies impliqués puis nous présenterons les principales substances psychoactives retrouvées principalement en France.

Enfin, dans une troisième partie, nous montrerons l'évolution des traitements antipsychotiques à travers l'histoire, puis nous aborderons les approches thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques actuellement utilisées dans la prise en charge des conduites addictives dans la schizophrénie.

I. La schizophrénie

A. Généralités

1. Définition générale

Le mot « Schizophrénie » provient des mots grecs **σχίζειν** - *schizen* (diviser, fendre) et **φρήν** - *phrèn* (l'esprit, l'âme) : il marque donc bien une dissociation entre le corps et l'esprit du malade et donc avec la réalité qui l'entoure [1] [2].

Le psychiatre suisse **Eugen Bleuler** (1857-1939) l'énonce pour la première fois à Zurich en 1908 à l'occasion du congrès de l'association allemande de psychiatres pour le substituer à la démence précoce définie auparavant. Le terme, à proprement dit, apparaît officiellement dans le traité de Bleuler de 1911 nommé *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenie*. Avant cela, le psychiatre allemand **Emil Kraepelin** définit en 1896 dans son traité de psychiatrie la démence précoce ou *Dementia Praecox* comme une entité pathologique unique, à partir de trois états jusque-là considérés comme distincts :

- 1) **L'hébéphrénie**¹ : marquée par un comportement désorganisé et incongru avec un appauvrissement relationnel et intellectuel ;
- 2) **La catatonie**² : déterminant une personne alternativement négativiste et immobile puis agitée et incohérente ;
- 3) **La démence paranoïde** : dominée par le délire de persécution et de grandeur.

Selon ce même Kraepelin, la démence précoce désigne une série de psychoses chroniques caractérisées par des attaques intermittentes [3].

Pourtant, les patients de Bleuler n'évoluaient pas forcément vers une détérioration de leur état psychique et l'apparition des signes ne se faisait pas nécessairement de manière précoce. Lui, décrivait la maladie comme « *tous les états mentaux présentant comme caractère essentiel la dissociation et la discordance des fonctions psychiques (affectives, intellectuelles et psychomotrices) avec perte de l'unité de la personnalité, rupture du contact avec la réalité, délire et tendance à s'enfermer dans leur monde intérieur* ». Son évolution, plus ou moins rapide, souvent par poussées, aboutissait **parfois** à la démence [1].

¹ **Hébéphrénie** : trouble mental survenant au moment de la puberté débutant par une tendance à la mélancolie, des idées ambitieuses ou de persécution, des accès colériques mais aboutissant rapidement à la démence [1].

² **Catatonie** : attitude psychomotrice constituée par l'inertie et le négativisme vis-à-vis du milieu extérieur et, accessoirement, par des actes paradoxaux, des attitudes ou gestes ou paroles bizarres et stéréotypés [1].

De nos jours, la définition de la schizophrénie selon le Larousse médical est « une psychose délirante chronique caractérisée par la désagrégation de la personnalité (et non son dédoublement) et par une perte du contact vital avec la réalité » [4].

Quant à la Haute Autorité de Santé (HAS), elle décrit la schizophrénie comme « une maladie qui évolue le plus souvent sur une longue durée (...); (les malades) qui en sont atteints présentent des troubles de la pensée qui génèrent la sensation d'être incompris. Ils peuvent entendre des voix (hallucinations auditives) et développer des idées étranges ou délirantes » [5].

Cette maladie mentale apparaît notamment chez les jeunes adultes entre 15 et 25 ans. En effet, elle frappe surtout vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte avec des symptômes qui perdureront toute la vie. Ce moment de déclenchement où l'individu se construit dans son être, sa personnalité, sa vie future, rend le diagnostic et la prise en charge délicate. Elle est fréquemment diagnostiquée avec retard à cause de son début souvent insidieux ainsi qu'à la méconnaissance des symptômes de la maladie par la famille et les proches. De fait, la maladie est un facteur majeur de désocialisation et de précarité chez ces jeunes gens. De plus, il est noté qu'une difficulté d'accès aux soins et l'isolement sont des caractéristiques fréquemment associées à la schizophrénie qui contribuent encore plus à retarder son diagnostic et sont des marqueurs de mauvais pronostic [2] [6].

Ce trouble psychiatrique est très invalidant et se voit même classé dans les 10 maladies les plus invalidantes selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), toutes pathologies confondues [7].

Cependant, les personnes atteintes de schizophrénie présentent une espérance de vie d'environ 15 ans inférieure à celle de la population générale. Cela peut s'expliquer par la nature de la maladie ainsi que la vulnérabilité accrue à certaines maladies somatiques comme le diabète et par les troubles induits par les thérapeutiques médicamenteuses employées. De ce fait, les malades ont plus de difficultés à accepter leur maladie, à adhérer à leur traitement et enfin à être rigoureusement observant [2] [7] [8].

De plus, le patient touché par la schizophrénie présente un risque accru de suicide. En effet, comme en témoigne le rapport SUPRE (**Suicide-Prévention**) commandé par l'OMS en 1999, nous estimons que le risque de suicide survenant au cours de la vie de patients atteints de schizophrénie est de 4 à 10% [9]. Aujourd'hui, 10 à 15% des malades en souffrance mettent fin à leur jour [6].

2. Épidémiologie

La schizophrénie est une maladie universelle & ubiquitaire : elle est présente sous toutes les latitudes, dans toutes les cultures et dans tous les milieux socio-culturels.

Elle se déclare donc indépendamment des régions mais s'avère plus fréquente en milieu urbain et chez les populations migrantes [6] [10]. Voyons maintenant de quelles données épidémiologiques nous disposons et quels sont les différents facteurs de risque qui l'accompagnent.

a) Épidémiologie descriptive

(1) Prévalence

C'est le nombre de personnes atteintes à un moment donné dans une population.

Elle est généralement calculée sur 1 an ou sur la vie.

La schizophrénie touche environ 0,7% de la population mondiale soit près de 51 millions de personnes et ne représente en fréquence que la moitié des psychoses délirantes chroniques [10]. Or dans la littérature internationale, elle fluctue et cela même au sein d'un même pays. Ces différences s'expliquent par les méthodes de diagnostic pouvant varier d'un pays à un autre. Il n'existe effectivement pas de marqueur biologique ou anatomique significatif pour diagnostiquer la maladie. Le diagnostic se fera donc de manière subjective en se basant sur les données cliniques du patient à savoir des symptômes variés et complexes. C'est pourquoi aujourd'hui les critères d'évaluation et les méthodes de diagnostic tendent à s'affiner et se regroupent autour d'un profil plus ou moins type du patient schizophrène, d'un continuum, selon un consensus international exprimé par le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*) ou la CIM-10 (*Classification Internationale des Maladies*).

Prenons par exemple les Etats-Unis où 2 études épidémiologiques se sont distinguées :

1. L'Epidemiologic Catchment Area

- prévalence sur 1 an : 1%
- prévalence sur la vie : 1,5%
- Il est à noter que des variations sur la vie existent d'une ville à l'autre : 0,6% à Los Angeles contre 1,9% à New Haven.

2. La National Comorbidity Survey

- prévalence sur la vie : 1,3%

En Europe, en regroupant près de 26 études (Jablenski 1983), on note une prévalence comprise entre 0,25 et 0,56% ce qui représente environ 3 millions de malades.

En France, aucune donnée nationale de la prévalence n'est rapportée pour l'heure : nous estimons à 1% la prévalence sur la vie et comptons entre 400 000 et 600 000 malades en fonction de la classe d'âge concernée [6] [11].

(2) Incidence

C'est une estimation pour une période donnée du nombre de nouveaux cas de la maladie.

Cette incidence est délicate à apprécier : tout d'abord du fait du faible nombre de nouveaux cas mais surtout de la difficulté à les identifier. Les limites de ces valeurs résultent du fait qu'elles prennent en compte les cas d'admissions hospitalières uniquement détectés lors du premier contact avec un service de soins et donc éludent une partie non négligeable des patients : ceux découverts et traités en ambulatoire et ceux non comptabilisés de par la forme insidieuse de la maladie [12]. C'est notamment sur ce biais que les études à venir doivent progresser : le premier accès aux soins à ce jour reste préférentiellement extrahospitalier...

Les taux d'incidence de schizophrénie varient selon l'étude multicentrique de l'OMS de 1 à 7 pour 10 000 habitants par an.

En Europe, la valeur médiane relevée est de 2 nouveaux cas pour 10 000 habitants représentant au total 90 000 nouveaux cas annuels [6] [11].

b) Épidémiologie analytique

(1) Sexe et âge

Le *sex ratio* pour la prévalence de la schizophrénie est égal à 1 [6] [11] (*bien que des études démontrent une légère surreprésentation des hommes avec un ratio de 1,4 : 1* [13]). Malgré tout, l'âge de survenue de la maladie oscille entre 15 et 25 ans chez l'homme, mais entre 20 et 29 ans avec un pic de survenue après 25 ans chez la femme [14]. Selon cette étude, les femmes seraient soumises à un rôle social moins contraignant et donc à des stress moins importants et leurs signes comportementaux (agressivité, violence) seraient moins bruyants que ceux des hommes mais plus marqués de manière affective : le diagnostic initial serait plus souvent orienté vers un trouble de l'humeur. On suppose que les femmes sont sous-représentées dans les études épidémiologiques car elles se montrent plus réfractaires que les hommes à rechercher la maladie [15].

Quel que soit le sexe, 90% des patients traités se situent dans la tranche 15 – 55 ans [11].

(2) Facteurs socio-éducatifs

La prévalence de la maladie est plus élevée parmi les sujets issus des niveaux socio-éducatifs les moins favorisés. Deux hypothèses peuvent expliquer ce constat :

1. **Etiologie sociale** : le stress important auquel sont soumis ces groupes de patients défavorisés contribue au développement de la maladie.
2. **Glissement social** : les sujets malades glissent vers un groupe socio-économique plus défavorisé et n'arrivent pas à s'en extraire ; un cercle vicieux se met en place [12].

Les patients célibataires sont aussi surreprésentés par rapport aux patients mariés lors des premières admissions à l'hôpital. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée à ce sujet, il est rapporté que ce serait la schizophrénie qui représenterait un obstacle au mariage et/ou une potentialisation du risque de divorce ; et non le mariage qui serait un véritable facteur protecteur du développement de la pathologie [11].

B. Etiologie, vulnérabilité et facteurs de risque

Comme nous le verrons plus tard, la schizophrénie est une pathologie d'expression clinique variée et complexe, dont les facteurs étiologiques sont multiples : il entre en compte des facteurs génétiques, neurologiques, neurobiochimiques couplés à des facteurs environnementaux qui permettent d'établir des « hypothèses étiopathogéniques ». On parle effectivement d'*hypothèses* car aucune voie à elle seule n'a pour l'heure permis d'établir clairement une étiologie entièrement satisfaisante.

La conjonction de tous ces facteurs (génétiques, neurologiques, neurobiochimiques et environnementaux) qui conduisent à la clinique du continuum de la schizophrénie, révèle un modèle dit **intégratif** : chaque nouvelle hypothèse n'est pas incompatible avec la précédente mais vient étayer la complexité des origines de ce trouble psychiatrique [7] [16].

Détaillons maintenant ces différentes étiopathogénies.

1. Vulnérabilité génétique et facteurs de risque associés.

Le risque fait référence à la probabilité pour une personne ne souffrant pas de schizophrénie de développer le trouble après exposition à certains facteurs.

Il est admis que le tableau schizophrénique résulte de la rencontre d'une vulnérabilité spécifique de l'individu et de facteurs de stress aspécifiques. Selon le modèle vulnérabilité-stress de Ciompi, le stress psychosocial (au sens large) et les facteurs biologiques jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la pathologie : la composante extrinsèque vient impacter un sujet muni d'une vulnérabilité intrinsèque préexistante. L'auteur explique que la maladie ne doit plus être perçue comme un processus linéaire organique majoritairement déterminée par des facteurs génétiques mais bel et bien comme un cercle vicieux biologique et psychosocial dans lequel le patient prédisposé est contraint de tomber [17].

a) Facteur de vulnérabilité génétique

L'origine génétique de la schizophrénie est communément admise, mais aussi bien le mode de transmission que la nature et la place de ces gènes comparés aux facteurs environnementaux restent encore imparfaitement connus.

(1) Génotype et phénotype

Pour chaque individu étudié, il est important de prendre en compte son **génotype**. Celui-ci correspond à l'ensemble de la composition génétique d'un individu (ou une partie spécifique de l'information génétique). Cette information est contenue dans chaque cellule sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'homme possède environ 30 000 gènes repartis sur ses 23 paires de chromosomes (22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes définissant le sexe).

Pour un gène donné, il existe autant d'allèles que de versions différentes du gène, témoin du polymorphisme génétique de la population. Un individu peut être donc homozygote s'il présente deux allèles identiques du gène sur sa paire de chromosomes ou hétérozygotes si ceux-ci sont différents.

Le **phénotype** déterminera une expression clinique observable de ce génotype. La plupart du temps, un génotype se traduira par un phénotype donné. Or dans la schizophrénie, ce n'est pas le cas : l'environnement est un facteur déterminant d'où la notion d'hérédité complexe. De plus, plusieurs phénotypes peuvent être regroupés au sein de la maladie.

(2) Agrégation familiale

Les études d'agrégation familiale attestent de l'existence d'une concentration familiale de la pathologie, c'est-à-dire d'un nombre plus élevé de cas au sein des familles d'un patient atteint. Le risque de présenter la maladie chez les apparentés de 1^{er} degré est environ 10 fois supérieur à celui de la population générale. Ce risque varie selon le lien de parenté : 10% pour les frères et sœurs, 13% les enfants et 6% les parents (apparentés 1^{er} degré). Il diminue chez les apparentés plus éloignés : 3% pour les oncles et tantes (apparentés 2nd degré) et moins de 2% pour les cousins germains (3^{ème} degré.)

Ce risque atteint 46% chez les enfants dont les deux parents sont schizophrènes.

Il montre aussi que le mode de transmission de la pathologie n'est pas mendélien (c'est-à-dire de transmission simple sur un mode autosomique/gonosomique – dominant/récessif) : « **LE** gène de la schizophrénie » n'existe pas [12] [18] [19].

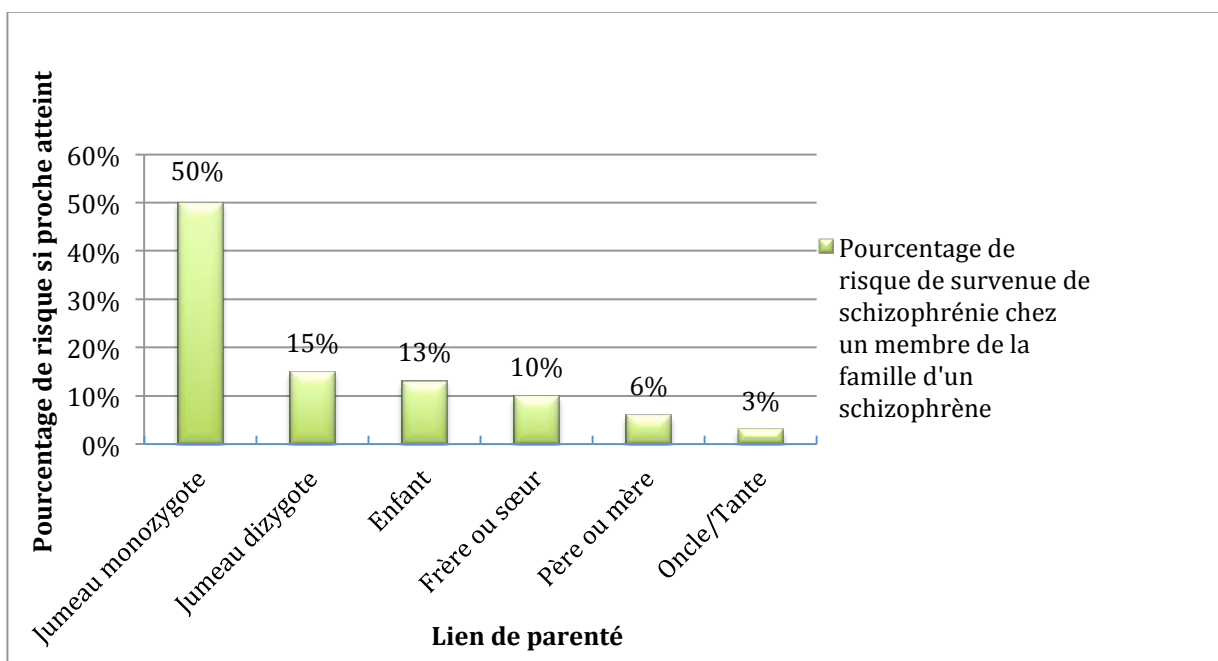


Figure 1 : Risque de schizophrénie chez les membres de la famille d'un schizophrène (en %) [12]

(3) Études des jumeaux et d'adoption

L'**étude des jumeaux** entre deux jumeaux monozygotes (MZ) (100% du génome en commun (autrement dit « vrais » jumeaux)) et de jumeaux dizygotes (DZ) (50% du génome en commun) montre une morbidité nettement plus élevée chez les MZ que chez les DZ.

Or dans l'hypothèse d'une pathologie exclusivement génétique, il faudrait s'attendre à ce que l'autre jumeau MZ d'un schizophrène le soit aussi dans 100% des cas. Et dans l'hypothèse que l'affection ne soit qu'influencée par l'environnement, en supposant que les jumeaux partagent les mêmes influences culturelles et environnementales, nous devrions trouver un taux de concordance similaire chez l'autre jumeau atteint, qu'il soit MZ ou DZ.

Les résultats sont intermédiaires à ces deux hypothèses : si l'un des jumeaux MZ est schizophrène, l'autre a entre 40 et 50% de risque de développer à son tour la maladie contre seulement 15% chez des jumeaux DZ bien que l'hérédité soit évaluée autour de 80%.

Par contre, quel que soit le jumeau MZ, si l'un des deux est touché, leur descendance respective a 17% de risque de déclarer la maladie. Les jumeaux non atteints seraient donc porteurs du risque génétique et héréditaire sans l'exprimer, reflétant ainsi la part des facteurs environnementaux non partagés.

Néanmoins, les études gémellaires ne permettent pas de prendre en compte l'environnement intra-utérin : leur croissance fœtale est plus perturbée chez les MZ que chez les DZ et donc de moins bonne qualité ce qui pourrait expliquer ces différences de pourcentage.

Le fait que la concordance ne soit pas de 100% témoigne de l'importance du patrimoine génétique mais souligne surtout le fait qu'il n'est pas totalement déterminant : l'environnement garde un rôle modulateur primordial mais aussi des variabilités de l'expression du génotype [19] [20].

Des études d'adoption fournissent des résultats intéressants pour justement soutenir le rôle de l'environnement. Elles permettent de départager les influences héréditaires et biologiques périnatales des influences du milieu psychosocial et éducatif.

Deux stratégies ont été appliquées :

1. Un échantillon d'adultes schizophrènes adoptés dans l'enfance est apparié à des sujets sains également adoptés et de manière **rétrospective**, on recherche l'existence d'une schizophrénie chez leurs parents biologiques.
2. Approche **prospective** dans laquelle on recherche la survenue de schizophrénie chez 50 enfants dont 25 furent gardés par leur mère schizophrène et 25 furent adoptés.

Le risque reste élevé, indépendamment de l'éclosion d'une psychose chez les parents biologiques avant ou après l'adoption et indépendamment aussi de la nature institutionnelle ou familiale de l'éducation des enfants adoptés.

Le risque de développer la maladie chez l'enfant de mère atteinte est le même qu'il soit élevé par celle-ci ou par une mère adoptive non atteinte.

Il n'y a pas non plus d'augmentation de risque pour les enfants de mères non atteintes qui sont élevés par des mères atteintes de schizophrénie. Cela confirme que le risque de schizophrénie est transmis biologiquement plutôt que par un contexte familial d'adoption [16] [20] [21].

Après adoption, le fait d'avoir un parent biologique schizophrène multiplierait le risque de développer la maladie entre 5 [19] et 10 ans [20].

Après ceci, des études de liaisons et des études d'associations ont été entreprises sur le génome : les premières pour déterminer les lieux de prédisposition susceptibles de contenir les régions polymorphiques du génome se transmettant avec la maladie, les secondes pour comparer la fréquence de transmission d'un ou plusieurs polymorphisme(s) entre des cas témoins et des cas atteints. Elles permettent d'identifier un gène responsable sur un locus spécifique.

Les études de liaisons sont particulièrement efficaces pour les études de maladie à transmission monogénique ou mendélienne simple comme la chorée de Huntington ou la mucoviscidose. Trois méta-analyses dites pangénomiques ont permis de mettre en évidence des régions fréquemment retrouvées en liaison avec la schizophrénie (1q, 2q, 3p, 4q, 6p, 8p, 11q, 13q, 14p, 20q & 22q). Cependant ici, nous sommes en présence de plusieurs gènes à petits effets et des effectifs trop importants seraient nécessaires pour valider ou invalider ces résultats.

Les études d'associations ont testé près de 800 gènes candidats. Des biais ethniques dits de stratification de la population se révèlent comme étant facteurs limitants de l'étude. Pour pallier à ce biais de stratification, il a été regardé la transmission des 4 allèles des parents du marqueur défini et déterminé comme transmis à l'enfant atteint ou non transmis : on parle de test de déséquilibre de transmission ; les témoins sont choisis au sein des familles des cas étudiés. Un allèle transmis par le parent atteint est apparié avec le second allèle, non transmis par ce parent.

De plus, le manque de réplication et de reproductibilité des études et l'existence de polymorphismes rares de certaines ethnies n'ont pas abouti à des certitudes quant aux gènes impliqués et aucun gène candidat n'a été confirmé de manière claire et convaincante.

Le *single nucleotide polymorphism SNP* (polymorphisme d'un seul nucléotide) est la variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce. Cette variation est fréquente (1 toute les 1000 paires de base (pdb)) et représente près de 90% de l'ensemble des variations génétiques humaines : des SNP avec fréquence allélique d'au moins 1% se retrouve environ tous les 100 à 300 pdb. Nous pouvons en retrouver dans les régions codantes (exons), les non codantes (introns) ou les régions intergénétiques. Si elles se trouvent dans les parties codantes, la séquence d'acides aminés de la protéine produite peut être modifiée ou pas du fait de la redondance du code génétique. Si elles se produisent dans les régions non codantes, elles peuvent avoir des conséquences sur l'épissage ou les sites de liaisons des facteurs de transcriptions.

Aujourd'hui, des études d'association pangénomique prennent en compte plusieurs milliers de SNP simultanément et aussi des remaniements génétiques de grande taille comme des délétions ou des insertions mais les régions suspectées tendent à ne montrer que moins de 2% de l'héritabilité de la maladie.

Pour finir, l'absence de corrélation entre le phénotype observé et le génotype complique l'étude du déterminisme génétique des pathologies à hérédité complexe. Nous trouvons en effet des individus sains qui sont porteurs du génotype (pénétrance incomplète) mais aussi des individus atteints ne possédant pas le phénotype correspondant (phénocopie) [19].

Malgré toutes ces difficultés, nous pouvons dès lors prendre en compte ces loci de susceptibilités retrouvés pour se focaliser sur les gènes impliqués comme nous le verrons ci-après dans l'hypothèse génétique de la schizophrénie.

b) Facteurs de risque environnementaux

(1) Facteurs socio-économiques et démographiques

Certains facteurs épidémiologiques sont considérés comme des facteurs de risque pour la schizophrénie : célibat, niveau socio-économique faible, manque d'occupation et d'affection des parents. Cependant il reste délicat de les distinguer des prodromes de la maladie...

- **Niveau socio-économique et emploi** : la schizophrénie est statistiquement associée à un bas niveau socio-économique, le chômage contribuant de facto à aggraver cette situation [22].

- **Ethnicité –Migration** : il n'est pas établi de lien entre l'origine ethnique ou religieuse des individus et la schizophrénie. Toutefois, une étude en Angleterre montre un risque de 5 fois supérieur pour les africains comparé à la population immigrée asiatique présentant un sur-risque de 2 seulement. Une autre étude menée aux Pays-Bas va aussi dans ce sens [23]. Que ce soit pour les Africains et Caribéens en Angleterre ou les originaires du Surinam en Hollande, les causes en évidence pour ces minorités ethniques semblent psychologiques : la détresse sociale et la discrimination (en définitive **le stress**) semblent être les réels facteurs de ce risque socio-économique [13]. Cet effet migrant s'explique en partie par l'adversité sociale à laquelle ces populations sont confrontées.

- **Urbanité et lieu de naissance** : dans les années 30s, Duham et Faris montrèrent que les personnes admises pour troubles mentaux à Chicago avaient une adresse majoritairement urbaine. Ce constat fut confirmé par une étude rétrospective européenne sur le lieu de naissance et de survenue du premier épisode qui indique un risque 2 à 4 fois plus élevé chez la population urbaine que chez la population rurale. Une étude Danoise montre que l'on a 2,5 fois plus de risque de développer la maladie en étant né à la capitale Copenhague qu'en zone rurale, ce risque croissant parallèlement à la taille de l'agglomération [24]. C'est au final plus le nombre d'années vécues en milieu urbain que le lieu de naissance à proprement parlé qui influe sur ce risque. Ce risque de développer la maladie lié au lieu de naissance serait de 30% [19].

Bien que ce facteur puisse apparaître comme indépendant, on suppose aussi que la pollution (notamment une plus forte concentration de plomb dans le sol et l'air), une consommation de toxiques plus aisée (de cannabis notamment), l'exclusion sociale, les infections virales favorisées par la surpopulation jouent un rôle dans la déclaration de la maladie à l'inverse de la ruralité qui présenterait des facteurs protecteurs. Ce facteur reste néanmoins à nuancer car, du fait de la désertification hospitalière et plus généralement médicale des zones rurales, ces données-ci semblent difficilement collectables [13].

- **Naissances hivernales** : le risque d'engendrer un enfant schizophrène est de 10% supérieur pour une naissance hivernale comparée à une estivale. On explique ce phénomène soit par une hypovitaminose D, soit par une exposition précoce aux agents infectieux (comme la grippe), soit par une interaction avec la vulnérabilité génétique [13].

- **Âge paternel élevé** : des mutations dans les cellules germinales responsables de cas *de novo* et des régulations épigénétiques aberrantes expliqueraient l'apparition de cas sporadiques dépourvus d'antécédents familiaux. En comparant des pères âgés de moins de 25 ans à ceux de 45 à 49 ans, le risque pour l'enfant est multiplié par 2 ; au-delà de 50 ans il est multiplié par 3. On estime que ce risque augmente de manière proportionnelle de 1,3 fois toutes les tranches de 10 ans [3] [13] [25].

- **Facteurs hormonaux** : bien que le *sex ratio* soit sensiblement égal à 1, les hormones expliqueraient (tout du moins en partie) l'incidence et les formes des maladies en fonction du sexe : prévalence de symptômes thymiques, positifs et meilleur pronostic chez les femmes (les œstrogènes ayant un effet protecteur antipsychotique) contre prévalence de troubles cognitifs et symptômes négatifs chez l'homme [13] [26].

(2) Facteurs gestationnels, obstétricaux et périnataux

Ce sont des facteurs de complications qui génèrent des phénomènes d'hypoxie fœtale et sont catégorisés en 3 types. Parmi ceux-ci, notons :

- les complications survenant durant la grossesse (diabète gestationnel, pré-éclampsie, incompatibilité de rhésus [27], hémorragies)
- le développement et la croissance anormale du fœtus (**poids de naissance trop faible** (pas prématuré (≠ car entrainera un QI diminué) mais plutôt un retard de croissance), **malformations congénitale**, enfant prématuré à poids normal)
- les complications durant l'accouchement (atonie utérine, césariennes traumatisantes pour l'enfant, asphyxie) [13].

Malheureusement, il est difficile de déterminer si ces divers facteurs sont indépendants et donc de décider desquels dépendra ou non la schizophrénie. À ce jour, seulement deux semblent avoir un lien avec la maladie: le petit poids de naissance inférieur à 2500g, et les malformations congénitales (par manque de Fer ou de Folates notamment) [28]. Ce petit poids doit être dû à un retard de croissance intra-utérine avec une naissance à terme pour être significatif [29]. De plus, seules les complications de la délivrance constituent bien un facteur de risque indépendant [12].

- **Infections virales durant la grossesse**

L'exposition au virus de la grippe **Influenza** durant le second trimestre de la grossesse (4^e et 7^e mois de maturation du fœtus) est un des facteurs étiopathogéniques infectieux possible de la schizophrénie [30]. Schulsinger *et al.* ont étudié la pandémie grippale survenue en 1957 en Finlande à Helsinki, 87% des mères de schizophrènes ont déclaré une grippe durant cette période au cours du 2nd trimestre de leur grossesse contre 20% au cours du 1^{er} et 3^{ème}. Il est important de noter que le second trimestre correspond à celui de la maturité du système nerveux central de l'enfant et que cette agression d'origine infectieuse est l'une des causes futures de schizophrénie. De manière générale, le risque à l'âge adulte est 7 fois plus élevé que chez les individus dont le sérum maternel contenait les anticorps anti-influenza ayant été exposés durant le 1^{er} trimestre de gestation [31].

L'**Herpes simplex 2 HSV2** est responsable d'une maladie sexuellement transmissible acquise lors de l'accouchement et entraînant des anomalies congénitales telles qu'un retard mental, des troubles moteurs ou des troubles du langage : le risque serait multiplié par 1,8 [22].

L'exposition *in utero* au virus de la **rubéole** a aussi dénoté un risque 5,2 fois accru de développer la schizophrénie après étude d'une pandémie de 1964 [22] [32].

- **Infections parasitaires durant la grossesse**

La **toxoplasmose** est une affection parasitaire transmise par *Toxoplasma gondii* et elle présente un risque pour l'enfant. Les sérologies maternelles positives aux anticorps anti-toxoplasmose montrent aussi un risque deux fois supérieur de survenue de schizophrénie chez leurs enfants [12] [13] [22].

- **Facteurs toxiques *in utero* ?**

Même si elle reste de grande ampleur, 20 à 30% pour le tabagisme, 15% pour la consommation d'alcool, 0,5 à 3% celle de cocaïne, la consommation de toxiques par la mère durant la grossesse reste peu voire pas documentée quant à son impact sur le développement psychiatrique de l'enfant. Simplement le tabac par la mère enceinte ne constitue pas un facteur de risque d'apparition ultérieure de schizophrénie chez l'enfant à naître.

Le **plomb**, comme le **mercure**, sont connus pour leurs effets neurotoxiques. Une exposition prénatale au plomb multiplie le risque par 2 d'avoir un enfant schizophrène comme celle des mères fortes consommatrices de poissons et de crustacés, la surexposition au mercure augmentant le risque de survenue de schizophrénie à l'âge adulte [12].

- **Stress maternel et stress en période infantile**

Durant la 2^{nde} guerre mondiale, l'invasion éclair de la Hollande par les allemands en 1940 en cinq jours seulement a soumis l'ensemble de la population à un stress aigu généralisé qui plus est, vécu comme une défaite. Une étude a montré que ce stress vécu *in utero* a favorisé l'apparition de la maladie pour les enfants à naître. En revanche, la guerre des 6 jours d'Israël n'a pas eu le même effet sur la population israélienne : Israël mit en échec l'Égypte et son blocus maritime en moins d'une semaine. Cela témoigne de l'importance du vécu de l'évènement par la population et l'impact de celui-ci sur le long terme.

D'autres cas de figure comme la perte du futur père durant la grossesse ou une grossesse non désirée donnent les mêmes résultats d'autant plus que le stress psychologique n'est pas seulement vécu durant la période foetale mais aussi étendu à la période infantile [12] [33].

La perte d'un parent, par décès ou par séparation, de l'âge de 1 à 9 ans constitue une authentique situation à risque pour l'émergence ultérieure d'un trouble psychiatrique. Le fait que la survenue apparaisse avant 9 ans témoignera d'effet plus grave sur le long terme que si la séparation est ultérieure. Du point de vue pathologique, on notera un sur-risque de schizophrénie mais aussi de dépression majeure et de trouble bipolaire [12].

- **Facteur nutritionnel**

Certaines carences déjà communément admises ont des répercussions sur l'enfant à venir : le manque de vitamine D par manque d'ensoleillement jouant un rôle dans l'expression des gènes du système nerveux central (SNC), une privation en folates durant la grossesse engendrant une anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus, une carence en iode (par exemple régions montagneuses éloignées de la mer) donnant un sur-risque de crétinisme [34].

Une étude de famine durant l'hiver 1944-45 a montré un risque deux fois plus élevé chez les enfants de femmes enceintes durant cette période.

La carence en fer durant le 1^{er} trimestre de gestation peut aussi présenter un facteur de risque : nous relevons un rôle prépondérant du fer dans la myélinisation des oligodendrocytes et la neurotransmission dopaminergique [28] [35] [36] [37].

De manière générale, cette revue non exhaustive de facteurs environnementaux périnataux et infantiles présente comme caractéristique commune d'induire un stress, aigu ou chronique pour la mère, prolongé pour l'enfant dont les effets sont d'autant plus importants qu'il survient précocement.

(3) Facteur immunologique : Maladies auto-immunes

Une littérature relativement faible mais constante indique que les personnes atteintes de schizophrénie ont une résistance ou une susceptibilité inhabituelle aux maladies auto-immunes. En effet, la schizophrénie semble être **un facteur protecteur** contre la polyarthrite rhumatoïde : il semble qu'un gène soit facteur de risque pour l'une mais facteur protecteur pour l'autre ! De plus, des patients traitant leur arthrite avec des AINS semblent protégés de certaines démences.

Des études établissent des liens entre la schizophrénie et les problèmes thyroïdiens, la maladie cœliaque et, dans une moindre mesure, le diabète de type 1. Une étude danoise prouve que les personnes dont les parents avaient une maladie cœliaque³, étaient 3 fois plus susceptibles d'être diagnostiquées schizophrènes plus tard. Une des hypothèses explicatives est que les protéines du gluten soient décomposées en peptides psychoactifs [13].

(4) Agents physiques : Radiations, Traumatismes crâniens

Malgré l'étude poussée des populations ayant subies la catastrophe de Tchernobyl, aucune donnée ne permet d'affirmer l'influence psychiatrique néfaste chez l'homme pour les enfants exposés *in utero* (impossibilité de distinguer l'effet lié au stress subit durant la catastrophe, de l'effet réel des radiations reçues).

³ **La maladie cœliaque** est une réaction immunitaire de l'organisme au gluten de froment. L'augmentation de la perméabilité de l'intestin provoquée par la maladie cœliaque augmenterait l'exposition aux antigènes et provoquerait un croissant risque de réaction auto-immune [1].

Néanmoins, l'étude des personnes exposées aux radiations lors du nettoyage de la zone a démontré que un risque pour les « liquidateurs » multiplié par 2,4 de 1986 à 1997 et par 3,4 de 1990 à 1997 par rapport à la population générale [38] ! De plus, des études sur le singe confortent ces résultats : nous notons une diminution de 5% du volume cortical et 25% du volume du thalamus chez les animaux irradiés. Les performances cognitives de ces animaux sont comparables aux témoins pendant leur enfance mais chutent durant l'adolescence [12].

L'impact du traumatisme crânien sur le développement ultérieur d'une schizophrénie est bien établi et demeure une illustration possible des intrications gènes/environnement dans la vulnérabilité de la maladie : 10% de la population générale ayant eu un traumatisme crânien a des troubles psychotiques contre 43% chez les personnes ayant des antécédents familiaux de psychose. Cela souligne encore l'importance de la vulnérabilité génétique couplée à l'intervention de l'environnement pour l'émergence des symptômes psychotiques [39].

(5) Facteurs toxiques

En dehors du suicide, les troubles schizophréniques sont une cause de mortalité prématurée principalement par le fait des comorbidités addictives (alcool, tabac, autres drogues qui concernent respectivement 50, 80, et 30 % des patients) [11].

Nous développerons ces différentes conduites associées à la schizophrénie dans la seconde partie de la thèse.

Finalement, le fait que la schizophrénie soit présente sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures ne fait pas de ces facteurs des causes directes de la pathologie mais bien des facteurs de risque associés à la vulnérabilité préexistante du patient.

2. Hypothèses explicatives

La schizophrénie est une maladie **multifactorielle** (qui fait intervenir à la fois des facteurs génétiques et non-génétiques) et **polygénique** (qui implique plusieurs gènes) à **effet de seuil** [7] [40].

Dès les années 80s, les psychiatres et médecins de l'époque, en suivant pour la plupart les préceptes de Bleuler, s'accordaient déjà sur le fait que la maladie n'était pas due à un seul trouble physiopathologique.

Ciampi L. introduit en 1982 un modèle simple en 3 phases progressives [41].

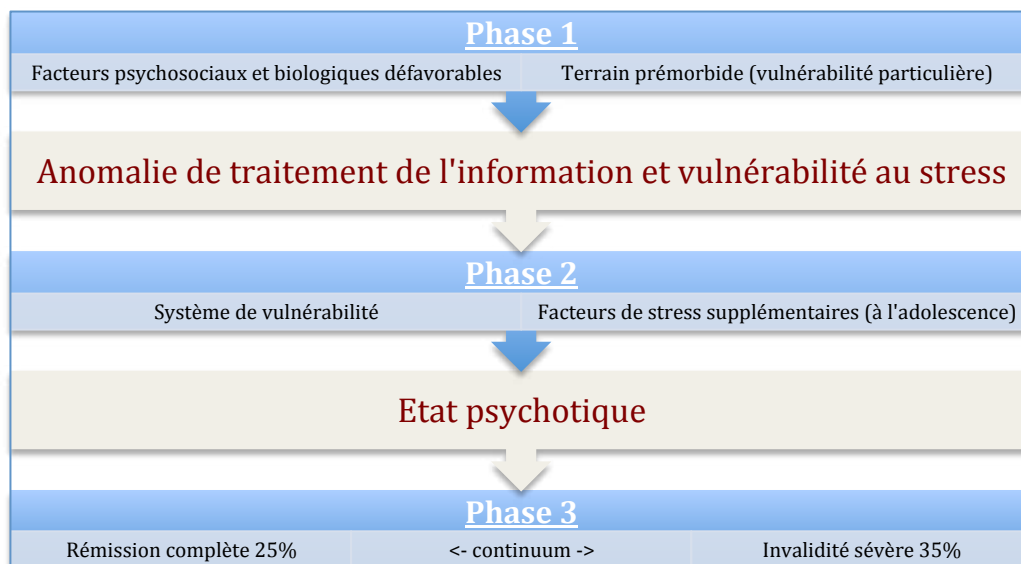


Figure 2 : *Modèle psychosocial et biologique en trois phases de la schizophrénie* [17]

Il introduit ainsi la notion de **vulnérabilité** du patient. Certes, les facteurs génétiques le prédisposent à cette maladie mais des aspects non génétiques extérieurs viennent influencer sur le déclenchement ou non de la maladie selon des circonstances (période de l'adolescence) ou des contextes particuliers (stress aigu ou ambiances stressantes réitérées par exemple).

Pour conforter l'implication de facteurs à la fois génétiques et environnementaux, les recherches actuelles tendent à prouver qu'ils n'agiraient pas isolément mais en synergie : l'hypothèse épigénétique est intéressante pour expliquer les mécanismes de cette interaction [20].

a) Hypothèse génétique : interaction gènes/environnement – vulnérabilité/stress

Au départ, les chercheurs pensaient trouver un gène unique de la schizophrénie expliquant la survenue de la maladie (comme c'est le cas dans la chorée de Huntington ou la mucoviscidose) mais cette théorie mendélienne ne tenait pas. Alors, ils se sont penchés sur un schéma à plusieurs gènes toujours pas déterminants. Aujourd'hui, ils évoluent vers un modèle multifactoriel à seuil incluant un rôle majeur de l'environnement qualifié de « **vulnérabilité/stress** ».

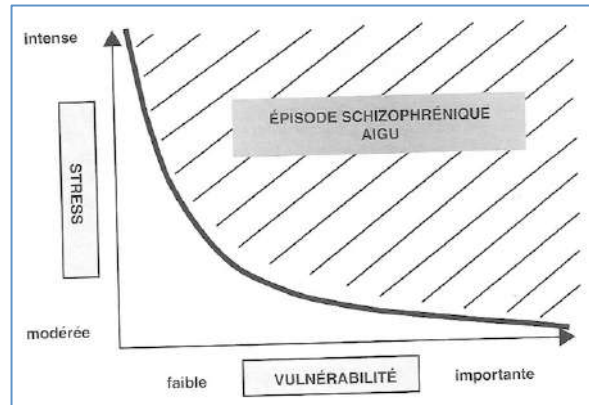


Figure 3 : Modèle d'interaction entre vulnérabilité génétique à la schizophrénie et facteurs de stress

[12]

Cela signifie que l'expression de la vulnérabilité dépend d'un équilibre entre les facteurs précipitants et les facteurs protecteurs de l'environnement [42].

La schizophrénie semble donc génétiquement définie et transmise par un locus maladie très vaste dont dépend la fréquence des différents allèles pathologiques ainsi que la pénétrance des divers génotypes.

(1) Les gènes COMT et DISC-1

Des mutations génétiques semblent expliquer en partie la symptomatologie schizophrénique. Prenons quelques exemples de celles-ci pour illustrer nos propos.

- **Le cas de la mutation Val158Met sur le gène de la COMT :**

Ce gène du chromosome 22 code pour une protéine enzymatique de dégradation des catécholamines dont la dopamine : c'est la Catéchol-O-Méthyl-Transférase. La dopamine joue un rôle prépondérant dans la maladie comme nous le verrons plus loin. La diminution de sa concentration dans le cortex préfrontal est notamment responsable des troubles cognitifs.

Un polymorphisme fonctionnel (Val158Met) du gène de la COMT module la dégradation de la dopamine dans le cortex préfrontal. En effet, les porteurs des gènes Met/Met auront une activité réduite de la COMT et ont un niveau basal de dopamine supérieur au niveau des synapses préfrontales, comparés aux personnes Val/Val qui ont une enzyme 40% plus active. L'allèle Val pourrait donc constituer un facteur de vulnérabilité dans un sous-groupe de patients.

Une étude prospective sur une cohorte de près de 1037 enfants (nés entre 1972 et 1973) met en corrélation le polymorphisme du gène COMT à la survenue d'évènements psychotiques chez les fumeurs de cannabis. Les résultats de cette étude rendent compte de la vulnérabilité environnementale d'un individu en fonction de son génotype : les sujets Val/Val ont un risque accru de développer des phénomènes psychotiques (délires, hallucinations ou trouble schizophréniforme) s'ils sont consommateurs de cannabis.

Cette observation est moins significative chez les Val/Met et le risque reste négligeable chez les Met/Met [43].

Il semble aussi qu'une modification épigénétique, c'est-à-dire un changement de l'expression d'un gène sans le modifier, se surajoute à cette mutation. En effet, une méthylation de l'une des isoformes de la COMT, confère une hyperactivité à l'enzyme et donc induit une augmentation de la dégradation de dopamine dans le lobe frontal [20] [44].

- **La mutation gène KIF17 :**

En 2010, J. Tarabeux et l'équipe de l'INSERM du professeur Krebs conduisent une expérience sur une cohorte de 188 schizophrènes sans antécédents familiaux, 142 personnes du spectre de l'autisme, 95 personnes atteintes de retard mental et 568 patients-contrôle pour un total de 805 sujets. Ils isolent une mutation tronquante du gène KIF17, codant pour la kinésine 17 et responsable de la régulation postsynaptique des R-GLU_{NMDA}, par conséquent modifiant les signaux du glutamate et son transport vésiculaire. Ce neurotransmetteur est responsable des capacités d'apprentissage de mémorisation et il se trouve perturbé chez les schizophrènes. Un des cas schizophrènes portait une mutation non-sens sur ce gène. Au préalable, une surexpression de ce gène chez une population de souris montrait une capacité d'apprentissage améliorée. Mais en transférant cette mutation KIF17 dans des embryons de poissons combattants appelés « betta », ils confirmèrent l'effet délétère sur le développement neurologique de cette mutation [45].

(2) Endophénotype

Il est important de différencier le phénotype clinique, observable dont les limites semblent un peu vastes et floues dans la symptomatologie schizophrénique, de l'endophénotype qui est objectivement identifiable. Celui-ci définit des marqueurs traits non observables en clinique tenant compte d'anomalies plus élémentaires neurochimiques ou électrophysiologiques.

Les endophénotypes sont :

- **associés à la maladie et mesurables ;**
- **transmis** avec la maladie (marquant une influence génétique) ;
- **stables** dans le temps (donc reproductibles) et non modifiés par la thérapeutique pharmacologique ;
- **présents** chez les **apparentés** sains (ne portant que la vulnérabilité) ou porteurs d'une pathologie spectre ;
- potentiellement des « traits mendéliens latents » (transmission génétique lisible).

En prenant en compte ces endophénotypes plutôt que des diagnostics, les chercheurs estiment l'étude génétique des maladies complexes plus fiable et diminuent le risque d'une mauvaise catégorisation.

Pour la schizophrénie, il a été mis en évidence plusieurs endophénotypes. Les plus étudiés sont : le paradigme de l'onde P50, la *Prepulse Inhibition*, les anomalies de poursuite oculaire et les anomalies neurocognitives [19].

- **Cas du paradigme de l'onde P50 :**

Cette expérience permet à l'individu d'évaluer ses capacités de filtrage sensoriel de l'information. Lors de stimulations auditives répétées et appliquées à très court terme (50 millisecondes), l'enregistrement de l'onde P50 des Potentiels Évoqués auditifs permet de quantifier les mécanismes neuronaux inhibiteurs mis en jeu au cours de deux stimulations auditives identiques appliqués à très court intervalle.

Le filtrage sensoriel permet au cerveau de trier la masse d'information qui parvient au cortex cérébral : certaines structures comme les noyaux gris centraux (mais aussi le cortex lui-même) filtrent l'information ce qui conditionne le niveau attentionnel et la vigilance de l'individu.

Or 90% des patients schizophrènes et 50% des apparentés sains de premiers degrés présentent des troubles de filtrage sensoriel avec déficit de l'inhibition de l'onde P50 contre 10% dans la population générale. S'il y a anomalie dans ce filtrage, des troubles cognitifs spécifiques à la schizophrénie apparaissent. Le cortex est alors submergé d'informations et incapable de les traiter : l'individu est alors hyper-vigilant et ne fait plus la part des choses entre une information importante sur laquelle focaliser son attention et un stimulus anodin.

Il est à noter que ces troubles sont résolutifs grâce à la nicotine car ce déficit d'inhibition de l'onde P50 est codé sur un gène du chromosome 15q tout comme la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique sous-exprimé chez les schizophrènes.

(3) Anomalies génétiques - mutation de *novo* & CNV

La schizophrénie questionne par sa capacité à perdurer au fil des générations. En effet, les sujets schizophrènes ont moins de descendants que la population générale : on parle d'handicap procréationnel pour ces patients. La baisse de fertilité s'explique par les handicaps comportementaux et sociaux induits par la maladie et touche les deux sexes : les sujets hommes présentent une baisse de fertilité de 70% contre 50% pour les femmes [18] [46]. En supposant que seules les formes ***familiales*** (ou héréditaires) transmettent la maladie, nous devrions voir la prévalence de la schizophrénie diminuer avec le temps. Pourtant cette dernière reste constante.

L'hypothèse privilégiée concerne l'existence de mutation *de novo* : c'est au niveau des gamètes masculines que s'effectueraient ces mutations donnant des formes **sporadiques** de schizophrénie (≠ formes **familiales** car d'apparition spontanée et sans antécédents).

Ces mutations proviennent en grande partie de l'homme car ses spermatogonies effectuent 36 divisions avant la puberté puis 23 divisions par an après celle-ci. Une cellule germinale masculine d'homme de 20 ans aura donc subi 200 mitoses contre 600 pour un homme de 40 ans. Or chaque nouvelle division augmente la possibilité d'apparition d'erreur et de nouvelle mutation ; donc plus le père sera âgé, plus le risque d'erreurs sera important. L'âge paternel élevé est donc un risque de survenue de cas sporadiques de schizophrénie. En revanche, les cellules germinales femelles ne subissent que 24 divisions et cela uniquement durant la vie fœtale. L'âge maternel est quant à lui indépendant de la survenue de schizophrénie [47].

C'est donc au niveau de la spermatogenèse qu'apparaissent ces cas *de novo*.

- **Les copy number variants (CNV) :**

Les CNV sont des variants structuraux rares des gènes issus d'une duplication, d'une délétion ou d'une translocation de quelques kilobases à plusieurs mégabases.

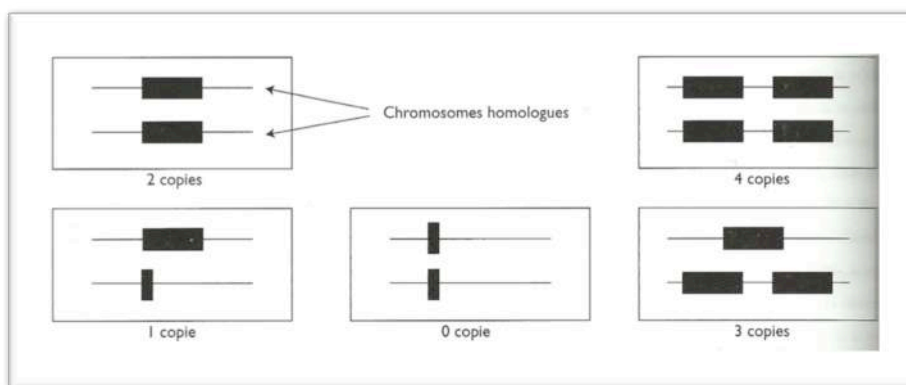


Figure 4 : Représentation de la diversité générée par les variants du nombre de copies [18]

La plupart d'entre elles n'ont pas de traduction phénotypique mais dans de rares cas, il apparaît une schizophrénie sans aucun antécédent : c'est notamment le cas avec les mutations *de novo* précédemment citées. La région 22q11 est une région de grande susceptibilité de CNV. Au final, il apparaît que les CNV sont impliqués de façon cruciale dans la diversité génétique, contribuant plus que SNP à la variation globale de séquences génomiques : on peut en conclure qu'un excès de CNV dans le génome favorise l'apparition du trouble schizophrénique. Néanmoins, ces rares mutations sont retrouvées chez moins de 1% des patients et surtout dans d'autres pathologies du spectre psychiatrique à savoir l'autisme, les troubles bipolaires, les déficiences mentales [18] [43].

- **Anomalie chromosomique 22q11 :**

Les anomalies chromosomiques sont des remaniements qui peuvent se faire par une anomalie de nombre (exemple de la trisomie 21) ou par une anomalie de structure. Chez le patient schizophrène, l'anomalie étudiée la plus fréquemment est celle de la région chromosomique 22q11. Les personnes porteuses d'une microdélétion d'environ 1,5 à 3 mégabases (Mb) dans cette région présentent une symptomatologie schizophrénique dans 30% des cas. À l'inverse, une prévalence de cette délétion de 2% pour les jeunes adultes schizophrènes est retrouvée soit 200 fois supérieure à la population générale : cette prévalence s'élève à 5% chez les enfants à forme précoce de la maladie. Cela reste tout de même la deuxième anomalie chromosomique en terme de fréquence (après la trisomie 21) : une naissance sur 4 000 est concernée. Ensuite, on rapporte que 80% des cas *de novo* de schizophrénie présenteraient cette microdélétion! Cette anomalie est aussi à la base du syndrome vélo-cardio-facial ou de DiGeorge qui est un syndrome polymalformatif avec une dysmorphie faciale, des anomalies cardio-vasculaires, des malformations rénales amenant surtout chez près d'un tiers des sujets, un syndrome schizophrénique [48] !

Ainsi, il est supposé qu'un ou plusieurs gènes de la région peuvent-être des facteurs de risque de la schizophrénie.

Nous trouvons notamment dans cette région là le gène codant pour la COMT, ainsi que le gène PRODH (codant pour la **Proline Déshydrogénase** intervenant dans la synthèse du glutamate et du GABA), et d'autres gènes de facteurs membranaires ou impliqués dans la synaptogenèse [12].

- **Le cas de la translocation du gène DISC-1**

Ce gène DISC-1, littéralement *Disrupted In Schizophrenia-1* est localisé sur le chromosome 1. Il joue un rôle fondamental dans la schizophrénie. Il est en partie responsable de la prolifération, le guidage et la croissance axonale et dendritique au moyen de protéines du cytosquelette : il contribue donc aussi à un problème du neurodéveloppement chez les patients. C'est dans une famille écossaise qu'a été trouvée une translocation du chromosome 1 vers le 11 **t(1;11)** qui augmente le risque de schizophrénie. La protéine tronquée engendrée est dysfonctionnelle et ne permet donc pas une bonne maturation axonale. Or, cette translocation n'est pas spécifique du trouble schizophrénique : elle est aussi retrouvée chez les patients bipolaires ou dépressifs [29] [30] [49] [50].

Il faut donc considérer que la génétique de la schizophrénie implique à la fois des variants fréquents (CNV), contribuant faiblement individuellement au risque associé à la maladie, mais pouvant conférer un risque collectivement, et des variants rares (*de novo*) ayant une forte pénétrance.

(4) Epigénétique

Notre patrimoine génétique environne les 30 000 gènes, soit beaucoup moins que le maïs ou la banane... Cela signifie qu'au-delà des gènes eux-mêmes, leur expression en ARN puis en protéine mêlée à l'influence de l'environnement détermine qui nous sommes.

L'épigénétique étudie les changements de l'expression génique par des mécanismes secondaires à la mitose (division cellulaire) mais réversibles sans modification de l'ADN sous-jacent ! Ces facteurs de régulation épigénétiques peuvent eux-mêmes être le siège d'une vulnérabilité génétique fragilisant la régulation épigénétique, en interaction ou non avec les facteurs environnementaux. Parmi ceux fréquemment relevés, nous notons le remodelage de la chromatine, complexe d'assemblage de l'ADN avec des protéines structurales appelées histones. On y parvient de deux manières : d'une part en méthylant l'ADN ou d'autre part en effectuant des modifications post-transcriptionnelles sur les acides aminés des histones. Étudions le premier d'entre eux.

L'effet d'empreinte ou de méthylation de l'ADN est un processus qui permet notamment de rendre silencieux (ne pas exprimer) le gène maternel si c'est le gène paternel qui est exprimé et inversement. Il en est de même pour de nombreux gènes impliqués dans la schizophrénie comme le gène de la COMT ou le gène DR2 codant pour les récepteurs dopaminergiques.

L'enzyme incriminée est la DNMT (DNA N-Méthyl Transférase) : elle catalyse l'addition du résidu méthyl à un résidu cytosine sur des sites particuliers dits « îlots CpG » où la suite Cytosine-phosphate-Guanine est abondante. Cette chaîne répétée de dinucléotides sur le même brin d'ADN est une région promotrice de la DNMT. Une hyper-méthylation de l'ADN à ce niveau conduit à une diminution de l'expression des gènes adjacents alors qu'une hypo-méthylation de l'ADN se traduit par une augmentation de leur expression. Chez les sujets masculins âgés voir vieillissants, la détérioration de leur activité et de leur taux expliquerait aussi l'altération des processus épigénétiques assurant l'entretien de l'empreinte paternelle durant la spermatogenèse et la stérilisation. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'âge moyen du père au moment de la conception est plus élevé en cas de forme sporadique que de forme familiale [20].

Dans le continuum de la schizophrénie, nous pouvons alors émettre l'hypothèse que chez les sujets fortement vulnérables génétiquement, la maladie peut se révéler dans un environnement très peu perturbé, alors qu'au contraire, un environnement très délétère sera nécessaire pour révéler un phénotype voisin chez les sujets dont le terrain génétique est peu perturbé [12] [25].

En résumé, « LE gène de LA schizophrénie » n'existe pas, mais certains gènes mutants semblent particulièrement impliqués dans la survenue de la schizophrénie.

Néanmoins, l'identification du ou des facteur(s) génétique(s) se heurte non seulement à l'incertitude concernant l'homogénéité génétique (cas des jumeaux monozygotes) mais aussi à l'incertitude de l'homogénéité phénotypique : le continuum établi pourrait s'étendre à l'autisme ainsi qu'aux troubles bipolaires. À l'avenir, les chercheurs tentent de séquencer l'exome⁴ entier de l'être humain chez des sous-groupes de patients pour caractériser des pathologies spécifiques encore mal connues et définies comme peut l'être la schizophrénie [43].

b) Hypothèse neurodéveloppementale : Neurologique.

Le cerveau humain passionne de par le nombre d'interconnexions neuronales qu'il contient et son potentiel immense inutilisé. Il se compose d'environ 100 milliards de neurones et chacun d'entre eux effectue entre 1 000 et 10 000 connexions. L'extrême complexité de cet organe est le produit d'un développement embryonnaire et périnatal délicat, suivi d'une phase maturationnelle très active à l'adolescence qui se prolonge aussi une grande partie de la vie adulte. Cet ordinateur biologique perd néanmoins près de 100 000 cellules quotidiennement tout en compensant cette perte par une optimisation du réseau cérébral. Nous pouvons toutefois nous demander si les schizophrènes ne présentent pas plus d'accros dans leur développement que la population générale au cours de la vie cérébrale.

Bien qu'au départ Kraepelin suggérait un processus dégénératif de type démentiel avec une aggravation clinique inexorable et systématique des patients, aujourd'hui de nombreux arguments vont dans le sens d'une hypothèse neurodéveloppementale.

Selon ce modèle, la schizophrénie est la conséquence d'anomalies cérébrales précoces engendrées par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Des anomalies périnatales sont beaucoup plus nombreuses que chez les sujets contrôles. Sur le plan clinique, les sujets schizophrènes présentent de multiples et parfois subtils déficits cognitifs bien avant l'éclosion de la maladie : ceux-ci correspondent à l'expression des anomalies précoces du SNC. D'après les études épidémiologiques, le 2nd trimestre du développement anténatal semble être la période critique durant laquelle ces interactions génome/environnement se produisent : elle correspond à la neurogénèse et à l'organisation corticale du fœtus. Nous retrouvons donc une phase de latence après la naissance entre les lésions cérébrales précoces et la survenue retardée des symptômes psychotiques.

⁴ **Exome** : Composé des exons qui représentent 1,5% du patrimoine génétique, c'est la partie du génome qui code pour les protéines fonctionnelles et donc responsable du phénotype de l'individu.

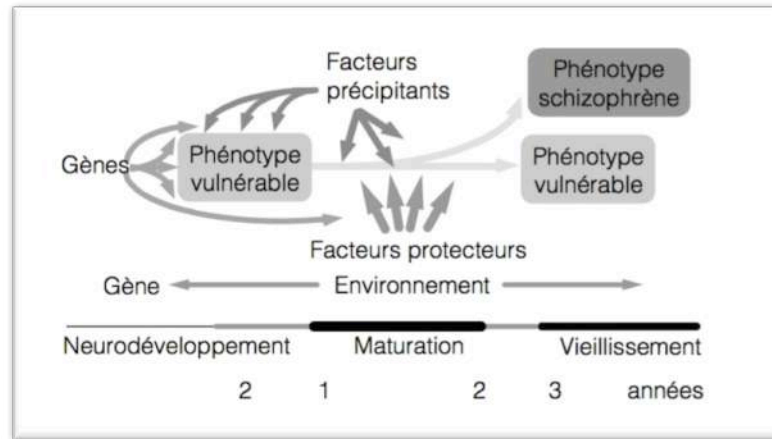


Figure 5 : Modèle de vulnérabilité dans la schizophrénie : perspective neurodéveloppementale [48]

Cette hypothèse, introduite par Clouston en 1891, fut par la suite documentée et constitue un modèle physiopathologique solide se basant sur l'analyse de nombreuses études en neuro-imagerie, histologie et génétique du développement du SNC [12] [43] [45].

Les différentes observations ainsi que leurs conséquences cognitives se basent sur l'étude de vidéos de l'enfance d'avant 2 ans des patients devenus schizophrènes par la suite.

(1) Anomalies structurales macroscopiques

Les anomalies macroscopiques observées dans la schizophrénie sont précoces et stables sur la durée à la différence des démences (ou autres maladies neurodégénératives) où les lésions se font via la dégénérescence progressive des structures.

Nous observons néanmoins l'aggravation de certaines d'entre-elles pouvant suggérer une composante neurodégénérative au cours de l'évolution de la maladie comme nous le verrons plus loin.

Ces lésions ne sont toutefois pas pathognomoniques de la schizophrénie [51].

Dans les études d'imagerie médicale, il est décrit :

- **Une dilatation des espaces liquidiens** dans 75% des cas, découlant de la diminution de la matière cérébrale donnant un élargissement des ventricules (\neq hydrocéphalie) [52].
- **Une perte de matière grise corticale (*frontale, temporale* et *pariétale*)** de 2% à 10% inférieure à celle d'un sujet sain.
 - Chez l'individu normal, le volume augmente durant l'enfance pour diminuer à l'adolescence.
 - Chez les schizophrènes, des formes infantiles de perte de volume cérébral sont rapportées : plus elles interviennent tôt, plus grande sera la dégénérescence à l'adolescence.

- Ces pertes semblent particulièrement importantes durant les 3 premiers mois après le début de l'épisode psychotique : une composante neurotoxique peut être supposée [53].
- Cette progression, durant 5 ans en moyenne, se fait d'arrière en avant (pariététo → temporo → frontal) pour se concentrer sur la partie frontale à l'âge adulte : elle découle d'une exagération de la maturation cérébrale normale, probablement en lien avec un défaut du processus d'inhibition. Une composante neurodégénérative est aussi probablement coexistante [30].
- **Une anomalie de la giration corticale**, c'est-à-dire le degré de pliure de circonvolutions du néocortex.
 - Les patients présenteront d'autant plus de signes neurologiques au cours de leur pathologie que leur index de gyrification sera diminué de manière générale.
 - Cela reflète une anomalie de connectivité qui serait prédictive de l'apparition d'une schizophrénie [51] [54].
- **Une anomalie de la matière grise sous-corticale** : avec en particulier une diminution du volume du thalamus.
- **Une anomalie de la matière blanche** : c'est la région qui optimise les réseaux neuronaux pendant que la matière grise se développe.
 - Ces anomalies sont d'autant plus présentes que la schizophrénie est précoce et à début juvénile.
 - Celle-ci diminue simultanément avec la matière grise : alors que chez l'homme normal, le ratio matière grise/matière blanche est sensé diminuer avec le temps, il reste ici constant.

Par contre, bien que ces anomalies de développement apparaissent chez les sujets apparentés de façon similaire avec perte de substance grise au niveau du cortex temporo et préfrontal ainsi qu'un élargissement des ventricules, elles seront résolutive chez eux : elles régressent à partir de 14 ans pour se normaliser vers 18 ans [53].

N.B. : c'est un des points distinctifs avec le trouble bipolaire : l'imagerie médicale montre un processus neuropathologique différent chez les patients bipolaires avec un épaissement de la matière grise au niveau temporo ce qui témoigne de processus pathologiques au niveau du SNC totalement différents [30].

Pour finir, ces résultats valident l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. Ce processus pathologique évolue progressivement tout au long du développement de l'individu avec une exagération du développement normal. De plus, ces données confirment au moins en partie la composante génétique par les données semblables retrouvées chez les apparentés !

(2) Anomalies structurales histologiques

Pour ce qui concerne les études histologiques, des études post-mortem montrent des anomalies de migration et d'organisation neuronale se déroulant au 2nd trimestre de la grossesse. Plus tard dans le développement, il apparaît des anomalies de l'arborisation et de l'organisation synaptique.

Ces anomalies concernent à la fois le tissu de soutien glial ainsi que les neurones en nombre réduit dans certaines régions du cerveau avec des anomalies cyto-architecturales, d'organisation et de communication synaptique. L'origine développementale est évidente même si elle n'exclut pas d'autres phénomènes plus tardifs, maturationnels, apoptotiques et excitotoxiques : nous notons par exemple une diminution de la densité et de la structure des synapses des patients sous antipsychotiques de 1^{ère} génération.

Parmi ces anomalies, nous retrouvons :

- **Chez les neurones** [51] :
 - **Une réduction du volume et du nombre des corps cellulaires neuronaux**
 - **Une désorganisation de l'orientation des neurones corticaux** (cellules pyramidales de l'hippocampe) : l'organisation des neurones étant peu susceptible d'être modifiée une fois établie, ces anomalies sont obligatoirement très précoces et en relation avec une perturbation développementale de la migration des neuroblastes corticaux au cours du 2nd trimestre de gestation [53].
 - **Une anomalie des cellules dendritiques** : ces protrusions membranaires qui constituent la moitié d'une entité synaptique sont 23% moins nombreuses chez les malades comparés aux sujets sains [53].

- **Dans le tissu de soutien glial**⁵ [50] :
 - les cellules gliales précédemment citées ne prolifèrent pas suffisamment et sont en sous-nombre comparé aux individus sains [53].

Nous retrouvons certainement ici des dysfonctionnements liés aux différents gènes impliqués dans la programmation du développement du SNC s'exprimant dans des régions et des périodes distinctes. Voyons maintenant lesquels.

⁵ **Tissu glial** : Constitué d'astrocytes (rôle trophique), d'oligodendrocytes (responsables de la myélinisation) et de la microglie, ce tissu assure la migration des jeunes neurones, les fonctions trophiques et énergétiques nécessaires au métabolisme neuronal et optimise l'influx nerveux en contribuant à la formation des synapses.

(3) Anomalies moléculaires : arguments en faveur d'une neurodégénérescence partielle ?

C'est en descendant au niveau moléculaire que l'on trouve les explications protéiques aux anomalies du neurodéveloppement (voir de la neurodégénérescence).

En premier lieu, le nombre initial de synapses pourrait être réduit dans la schizophrénie. Ensuite, l'élimination des connexions synaptiques infantiles à l'œuvre pendant l'adolescence pourrait être excessive. Puis, la formation, le maintien et la plasticité des connexions synaptiques pourraient être de mauvaise qualité. Enfin, la mauvaise qualité déjà mentionnée du tissu glial et de la myéline couplée à des phénomènes excitotoxiques et apoptotiques, pourraient contribuer au mauvais fonctionnement voire même à la destruction de ce réseau.

Comme nous l'avons vu précédemment, le cerveau repose sur un ensemble de cellules, le tissu glial, qui soutiennent les neurones en sécrétant notamment des facteurs neurotrophiques nécessaires à la survie cellulaire : les neurotrophines.

Une diminution de la densité des cellules de la glie pourrait entraîner un dysfonctionnement de ce système et rendre le tissu cérébral plus vulnérable aux agents infectieux ou toxiques.

- **Facteurs de croissance neuronale :**

- Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) est un polypeptide classé parmi les neurotrophines qui intervient dans la prolifération, la différenciation, la connectivité et la survie des neurones (en particulier dopaminergiques, glutaminergiques et sérotoninergiques). Son taux sérique est bas chez les patients. Il semble donc qu'il soit moins sécrété, rendant l'individu plus vulnérable au stress [48] [50].
- Le *fibroblast growth factor* (FGF) est un facteur de croissance non spécifique. Des anomalies d'expression de ce facteur, confortées par la sérologie et des études post-mortem, réduisent sa présence dans l'organisme et jouent un rôle dans la diminution du volume et du nombre de neurones [51].
- N'oublions pas non plus le gène DISC-1 qui joue un rôle primordial dans la migration neuronale et la croissance axonale [50].

De plus, une neurodégénérescence classique (par nécrose) du tissu cérébral semble relativement peu probable.

La mort cellulaire apoptotique peut entraîner une disparition silencieuse du neurone, contrairement à la gliose (laissant une cicatrice indélébile de la perte neuronale par dégénérescence ou lésion) ou toute autre réaction inflammatoire. Des soupçons portent donc sur une possible neurodégénérescence par **apoptose** (ou mort cellulaire programmée) [36].

- **Résistance à l'apoptose :**

- Les protéines de la famille *B cell lymphoma 2* (Bcl-2) interviennent pour inhiber ou accentuer la mort cellulaire programmée.
 - **Bcl-2** est une protéine anti-apoptotique qui interagit avec la protéine *Bcl-2 associated X* (**Bax**) la rendant inactive.
 - C'est par l'intermédiaire de la capsase-3 que cette voie apoptotique s'effectue.
- Mais chez les schizophrènes, nous retrouvons un taux diminué de Bcl-2 inhibitrice d'apoptose au niveau du cortex. Le ratio Bax/Bcl-2 est alors augmenté avec un taux enzymatique normal dans le cortex temporal : cela témoigne d'une vulnérabilité supérieure de la zone à l'apoptose.
- Au contraire, ce taux de Bcl-2 est augmenté en présence d'un traitement neuroleptique.
- Néanmoins, le taux de Bcl-2 est accru au moment du vieillissement ou dans certaines pathologies neurodégénératives par un processus adaptatif :
 - c'est ce qui distingue la schizophrénie des maladies neurodégénératives qui montrent une concentration *post-mortem* de capsase-3 plus élevée alors qu'elle est normale chez les schizophrènes au moment de leur mort [43] [51] [55].

De plus, comme nous le verrons, un dysfonctionnement prolongé des récepteurs NMDA au glutamate entraîne une hyperactivité glutamatergique. Cette excitotoxicité peut conduire à une mort programmée par apoptose excessive. À contrario, un hypofonctionnement glutamatergique peut induire des conséquences sur le développement d'autres systèmes de neurotransmission comme par exemple une diminution de la libération tonique de dopamine dans le cortex préfrontal [36] [43].

(4) Répercussion cognitive

Les données cliniques montrent que chez 85% des schizophrénies d'apparition précoce, il est retrouvé des troubles du langage (troubles de l'expression et de la compréhension : écholalie ou discours inintelligibles) et/ou psychomoteurs (troubles du développement psychomoteurs ou de la coordination, voire stéréotypies motrices). S'y ajoutent des troubles de la cognition sociale (difficulté d'interprétation des émotions), un QI plus faible que celui des sujets-contrôles (trouble de l'attention et de la mémoire du travail) ainsi que des troubles de l'apprentissage [30].

Évidemment, ces troubles sont peu spécifiques mais attestent d'une réelle fragilité bien antérieure à l'éclosion de la maladie du sujet jeune.

L'étude longitudinale de l'équipe de Reichenberg a rapporté le développement des fonctions cognitives en phase prémorbide sur une cohorte 1037 sujets sur 30 ans. Ciblant parmi les 7-13 ans, 35 schizophrènes, 145 dépressifs et 556 sujets-contrôles, il les interrogea selon les échelles de Wechsler⁶. Le score moyen est de 100 avec un écart type de 15 et permet d'étalonner les individus.

Le questionnaire repose sur 4 indices :

1. La compréhension verbale
2. Le raisonnement réceptif
3. La mémoire de travail
4. La vitesse de traitement

Il semble ressortir de cette étude deux types de déficits :

- d'une part les **déficits de la compréhension verbale** (information, vocabulaire) correspondant à des difficultés du raisonnement et de la **conceptualisation** restant stable au fil de l'âge ;
- d'autre part des anomalies de la **vitesse de traitement, de l'attention et des capacités visuo-spatiales** puis de la **mémoire du travail** qui semble s'aggraver au fil des ans [56].

⁶ **Échelles de Wechsler** : Ce sont des échelles qui visent à déterminer le quotient intellectuel (QI) aussi bien chez l'enfant ou l'adolescent (échelle WISC) que chez l'adulte ou la personne âgée (échelle WAIS) [1].

(5) Résumé

Le schéma suivant synthétise de manière non exhaustive les arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale :

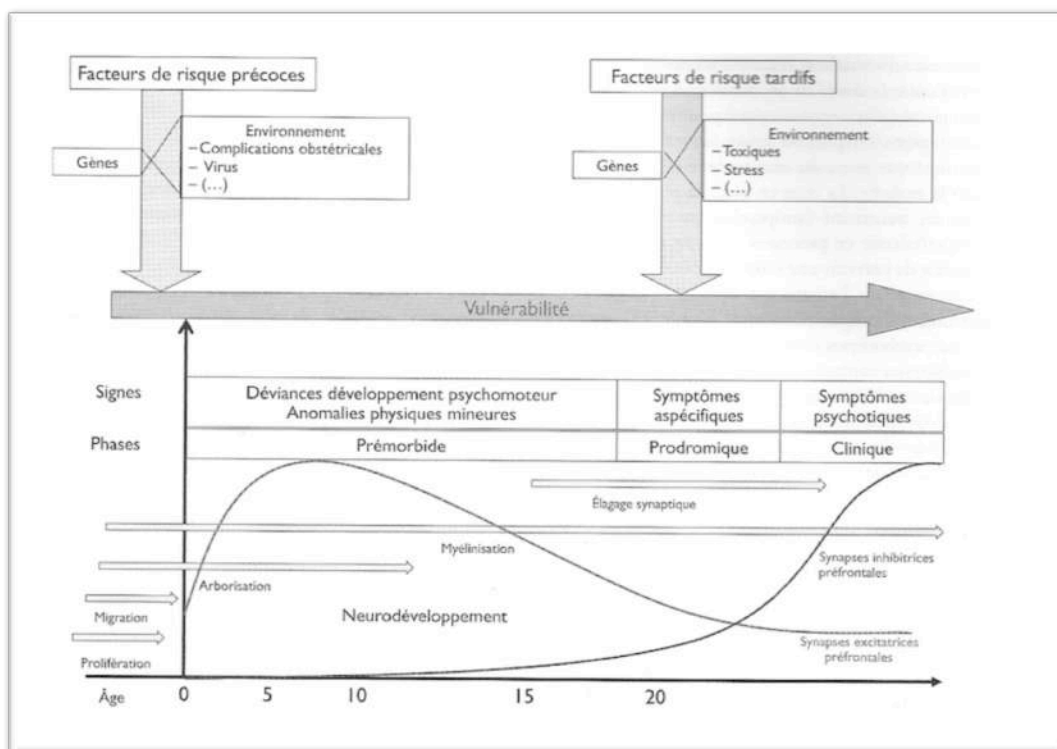


Figure 6 : Représentation du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie [57]

En effet, ce qui fait la particularité et la complexité de la schizophrénie en terme de modélisation est justement lié à son évolution, en plusieurs séquences temporelles, avec passage d'un **phénotype vulnérable** vers un **phénotype maladie** [48].

c) Hypothèses neurobiochimiques : Biologique.

La maladie s'explique aussi par des anomalies de différents systèmes de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs, tous en interaction les uns avec les autres. Ces théories ne sont d'ailleurs qu'au mieux partiellement vraies [58] [59].

(1) Système dopaminergique

La découverte du premier neuroleptique dans les années 50s, la **chlorpromazine**, et de son mécanisme d'action a permis d'établir l'hypothèse d'un hyperfonctionnement dopaminergique dans les troubles psychotiques en général. La symptomatologie schizophrénique serait donc liée, en partie tout du moins, à une stimulation excessive de certaines voies dopaminergiques dans le cerveau. C'est le constat que firent Carlsson et Lindqvist en 1963 : ils attribuèrent la composante positive des symptômes (hallucinations, délires) à une hyperactivité du système dopaminergique [60].

Cette hypothèse fut par la suite revue et corrigée par Weinberger qui lui précisa une hyperactivité dopaminergique sous-corticale liée aux symptômes positifs, associée à une hypoactivité dopaminergique préfrontale liée à la fois aux troubles cognitifs ainsi qu'à la symptomatologie négative. Des études par IRM (imagerie par résonance magnétique) viendront conforter ce postulat [61].

(a) Synthèse, recapture et dégradation

La tyrosine est un acide aminé naturel non essentiel en grande partie apportée par l'alimentation. Elle est hydroxylée en DOPA par la tyrosine hydroxylase puis en **dopamine (DA)** sous l'action de la DOPA-décarboxylase. La dopamine est un des neurotransmetteurs de la famille des catécholamines. Deux enzymes l'inactivent : au niveau de la fente synaptique, la COMT (ectoenzyme) et dans les mitochondries, les Mono-Amino-Oxydases (MAOs⁷). L'aldéhyde déshydrogénase (AD) est aussi présentée sur le schéma suivant. Les sites de recapture de la DA sont analogues à ceux des autres catécholamines. Contrairement au striatum, le cortex préfrontal ne contient pas de transporteurs de la DA : toute la DA libérée sera inactivée par voie enzymatique uniquement ! À ce niveau, la COMT est responsable de 60% de l'inactivation [58]. Elle sera alors dégradée en acide homovanillique (HVA) ou en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC).

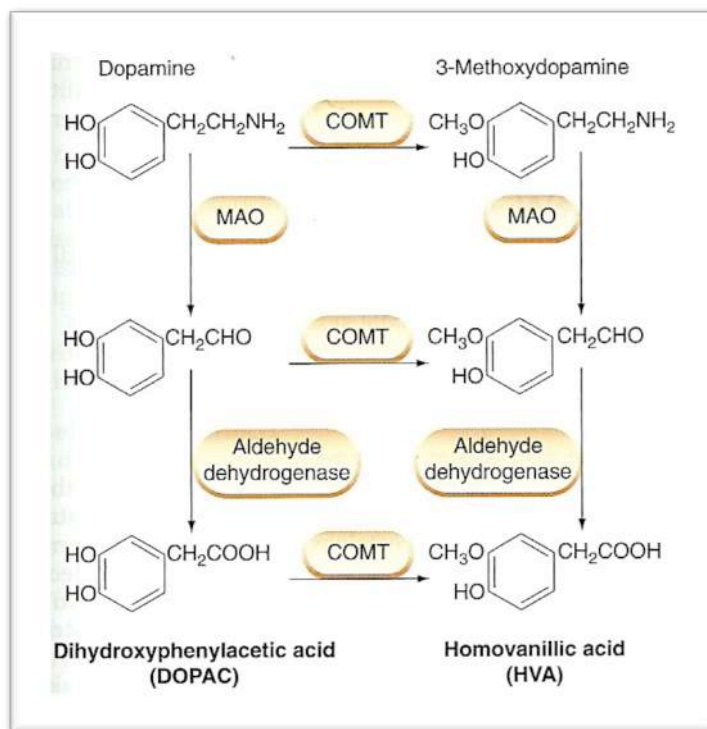


Figure 7 : Métabolisme cérébral de la dopamine [62]

⁷ La MAO_A est générale à toutes les catécholamines contrairement à la MAO_B, plus spécifique à la dopamine.

(b) Site de production et voies dopaminergiques

Les corps cellulaires des neurones DA sont regroupés dans l'hypothalamus mais surtout dans le tronc cérébral au sein de 2 structures : la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (ATV).

On décrit 4 voies principales :

- **La voie méso-corticale** : de l'ATV véhiculant au cortex (notamment préfrontal) ;
- **La voie méso- limbique** : de l'ATV vers l'hippocampe & l'amygdale ;
- **La voie nigro-striée** : de la substance noire au striatum ;
- **La voie tubéro-infundibulaire** : de l'hypothalamus vers l'hypophyse.

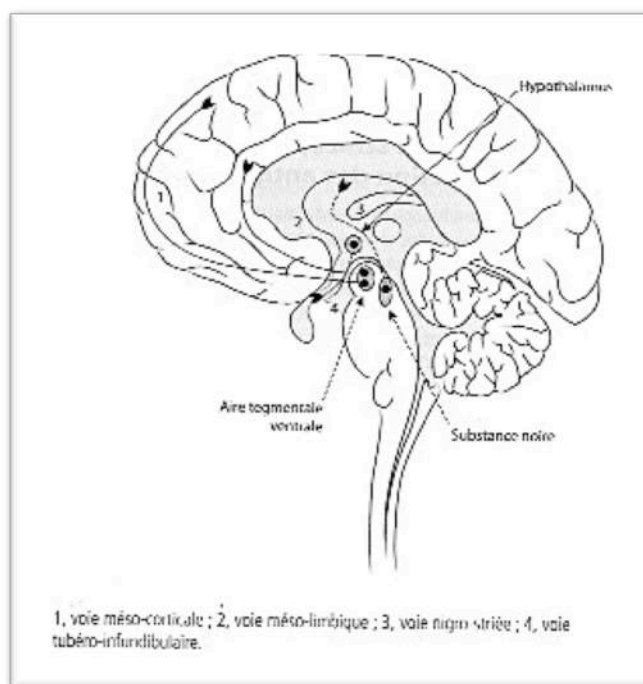


Figure 8 : Les quatre principales voies dopaminergiques [59]

Les systèmes DA **méso-cortical** et **méso- limbique** interviennent dans les fonctions exécutives (initiation et planification des actions) ainsi que certaines activités mnésiques et attentionnelles pour le premier ; et dans la régulation de l'attention et de la vie émotionnelle, dans la motivation, le plaisir et la récompense pour le second. Ils sont grandement impliqués dans la physiopathologie de la **schizophrénie**.

Ensuite, le système DA **nigro-strié** intervient dans le contrôle de la motricité et sa dégénérescence est associée à la maladie de Parkinson.

Enfin, le système **tubéro-infundibulaire** intervient dans la sécrétion hormonale de la prolactine faisant aussi de la DA une neurohormone [58] [59] [63].

(c) Récepteurs dopaminergiques

Ils appartiennent tous à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Les récepteurs dopaminergiques sont métabotropiques. Il en existe 8 distincts regroupés en deux familles selon qu'ils soient couplés positivement ou négativement à l'adénylate cyclase (AC).

Famille R-D1	R-D _{1A}	Famille R-D2	R-D _{2A}
	R-D _{1B} (= R-D ₅)		R-D _{2B}
	R-D _{1C}		R-D ₃
	R-D _{1D}		R-D ₄

Tableau 1 : Les différents récepteurs de la dopamine [58]

- Les R-D1s sont couplés à une protéine G_s et ont une action positive sur l'AC : ils aboutissent à l'augmentation d'adénosine monophosphate cyclique (AMP_c).
- Les R-D2s sont couplés à une protéine G_i et ont une action négative sur l'AC : ils diminuent la synthèse d'AMP_c [58] [63].

(d) Rôle physiologique

D'une façon générale, la DA régule de manière précise l'influx nerveux dans les réseaux neuronaux en augmentant le contraste entre les neurones devant être activés et ceux ne devant pas l'être. En plus de contrôler la motricité fine et la sécrétion hormonale, les neurones DA contrôlent **le système de récompense**. Ainsi, une activité gratifiante ou la prise de substances telles que la cocaïne, l'ecstasy, le tabac, l'héroïne ou l'alcool voire le simple contexte habituellement associé à une situation plaisante, entraînent une élévation de la libération de DA cérébrale dans les circuits de la récompense [58].

Autrement, elle intervient dans la plasticité neuronale en favorisant la génération de nouveaux neurones hippocampiques.

(e) Quelles anomalies ?

Elles sont caractérisées par une dysrégulation épisodique du système. La découverte de la chlorpromazine en 1952 fait état du premier « neuroleptique » capable de résoudre des épisodes psychotiques [60]. L'administration d'amphétamines était par ailleurs capable d'induire une libération de dopamine plus importante que chez les sujets contrôles mimant ainsi la symptomatologie positive de la schizophrénie [64]. Il était alors supposé une hyperdopaminergie post-synaptique classique découlant d'une augmentation des R-D₂.

Mais les études animales contredirent cette hypothèse : les rats dont la voie mésocorticale était détruite voyaient une augmentation de leur activité dopaminergique sous corticale [58]. Weinberger proposa alors en 1987 une théorie dopaminergique en deux phases : une hyperdopaminergie sous-corticale responsable des symptômes positifs ainsi qu'une hypodopaminergie frontale et préfrontale attribuées aux symptômes négatifs et aux troubles cognitifs [64] [65].

- **Métabolites périphériques de la DA**

Les concentrations plasmatiques et rachidiennes d'HVA reflètent le métabolisme dopaminergique central : des concentrations élevées d'HVA sont observées au cours des épisodes aigus de schizophrénie (y compris en phase prodromique) alors que de basses concentrations plasmatiques d'HVA seront relevées chez les schizophrènes exprimant un syndrome négatif marqué. Globalement, ce métabolite périphérique semble témoigner d'un excès d'activité dopaminergique centrale limitée aux épisodes d'acuitisation⁸ de la schizophrénie. De plus, sa présence prédit une bonne réponse thérapeutique aux antipsychotiques [58].

- **Perturbation de l'activité DA centrale**

- **Perturbation de la neurotransmission médiée par les R-D2s**

Les concentrations cérébrales en DA chez les schizophrènes en phase d'acuitisation sont plus élevées que chez les sujets sains, particulièrement chez ceux exprimant des symptômes positifs. Ensuite, l'administration d'amphétamine augmente la libération de DA. Chez les schizophrènes, elle augmente transitoirement les symptômes positifs, de manière corrélée avec l'augmentation de l'action de la DA sur les R-D₂. De plus, cet accroissement sous amphétamine est plus marqué chez les schizophrènes que chez des sujets sains confortant l'hypothèse d'une hyperlibération de DA striatale chez le schizophrène. Enfin, cette réponse exagérée n'est pas observée en dehors des épisodes aigus chez ces patients : l'état d'hyperdopaminergie associé à la schizophrénie fluctue donc avec le temps selon la fréquence des épisodes. Il est noté une augmentation de la densité des R-D₂s striataux chez les schizophrènes en phase d'acuitisation, ce phénomène est réversible à l'issue de la crise [58]. Ces données laissent à penser que la modification des densités des R-D₂s découle de fluctuations épisodiques et non permanentes, des concentrations de DA.

⁸ **Acuitisation** : changement de l'évolution de la maladie chronique qui devient aiguë.

- ***Perturbation de la neurotransmission médiée par les R-D1s***

Les R-D1s sont particulièrement abondants dans la partie préfrontale du cortex. Des études chez le rat ont permis de mettre en évidence que lors de l'inactivation de la voie méso-corticale (section ou antagonistes), les concentrations préfrontales en DA diminuent parallèlement à la chute des performances cognitives : ces récepteurs sont donc impliqués dans la mémoire du travail et les fonctions exécutives. Chez l'homme, nous présumons qu'une diminution du nombre de R-D1 préfrontaux serait en partie responsable des symptômes négatifs du patient schizophrène [36] [58] [65].

Il est établi qu'il existe un état d'hyperdopaminergie sous-corticale pendant le premier épisode et au cours des récives aiguës successives, mais pas pendant les périodes de rémission de la maladie.

(2) Système glutamatergique

Contrairement à la dopamine, dont le rôle est limité à des aires cérébrales spécifiques à savoir, le striatum, le système limbique et les lobes frontaux ; le glutamate est omniprésent dans le cerveau. C'est en constatant l'induction de symptômes positifs par la kétamine et la phéncyclidine (PCP) qui sont antagonistes des récepteurs NMDA qu'il fut envisagé une réduction de la transmission glutamatergique dans la schizophrénie [36].

(a) Synthèse, recapture et dégradation

Le glutamate (GLU) est dérivé de la glutamine, un acide aminé non essentiel. C'est aussi le précurseur de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) dérivé directement du GLU via une acide glutamique décarboxylase (GAD). Après action sur les récepteurs, le GLU est recapté par les récepteurs pré-synaptiques au moyen de cinq transporteurs membranaires et par le tissu glial où est synthétisé la glutamine. Il est alors reconditionné pour être relargué dans la fente synaptique via trois transporteurs vésiculaires [58].

(b) Site de production et voies glutamatergiques

Le GLU est le neurotransmetteur excitateur majeur du SNC et la neurotransmission glutamatergique est impliquée dans la plupart des voies sensori-motrices, cognitives, nociceptives et de régulation autonome du SNC. Les neurones glutamatergiques représentent 30% de l'ensemble des neurones cérébraux et relie le cortex, le système limbique, le striatum et le thalamus [58].

(c) Récepteurs

Les effets dépolarisants (= excitateurs) du GLU sur les neurones sont médiés par des récepteurs synaptiques de cette substance classés en 2 groupes. Les sous-types de récepteurs sont distingués en fonction de l'agoniste principal.

Types de récepteurs	Sous-types / Agoniste principal	Localisation	
Ionotropiques Rc canaux Na ⁺ et Ca ⁺	NMDA (N-méthyl-D-aspartate) <i>(COAGONISTE Glycine obligatoire)</i>	Post-synaptiques et colocalisés	+++ : localisé dans le cortex, l'hippocampe et les noyaux gris centraux.
	AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole)		
	KA (kainate)	Pré- et post-synaptiques	<i>Plus rares</i>
Métabotropiques	RCPG mglu		Douleur et dépendance aux drogues

Tableau 2 : Rôle et localisation des récepteurs glutamatergiques [58]

Le **R-GLU_{NMDA}** est celui qui a le plus souvent retenu l'attention des chercheurs à l'heure actuelle : il a un rôle crucial dans la mémoire, l'apprentissage et le traitement de l'information [36] [58]. Une fois activé, le canal ionique laisse entrer les ions calciums et sodium entraînant une dépolarisation membranaire et permettant ainsi la conduction d'un potentiel d'action.

(d) Rôle physiologique

- Le GLU (comme l'aspartate) est un neuromodulateur excitateur dont le rôle est d'augmenter la dépolarisation de la membrane cellulaire et donc d'augmenter l'excitation des neurones : cela favorise la transmission d'informations inter-neurales.
- Au contraire, le GABA (comme la glycine) est le neuromodulateur inhibiteur qui provoque une hyperpolarisation et diminue l'excitabilité neuronale.

Ils ont des effets radicalement opposés.

A doses élevées, le GLU est neurotoxique et entraîne l'augmentation de radicaux libres et de monoxyde d'azote (NO) : il existe donc une excitotoxicité hyperglutamatergique [58].

(e) Quelles anomalies ?

Il semblerait qu'une anomalie des molécules intracellulaires associées au R-GLU_{NMDA} soit à l'origine du dysfonctionnement glutamatergique plutôt que le R-GLU_{NMDA} en lui-même.

- **Effet schizophrénogène des antagonistes du R-GLU_{NMDA}**

Chez les toxicomanes consommateurs de « poudre d'ange » : PCP ou phéncyclidine, il est rapporté une symptomatologie d'allure schizophrénique. C'est un antagoniste non compétitif des R-GLU_{NMDA} qui maintient ouvert le canal ionique, prolonge la dépolarisation du neurone et maintient donc son excitabilité.

Un produit d'anesthésie générale se rapproche du PCP et permet l'expérimentation humaine : c'est la kétamine. Celle-ci aura l'avantage de se fixer moins longtemps et se révèle moins toxique [58]. Nous retrouvons des symptômes, négatifs et positifs, indiscernables de ceux des schizophrènes après son administration chez le sujet sain auxquels s'associent des troubles cognitifs proches de ceux de la maladie. Ce blocage provoque un déséquilibre de la transmission dopaminergique, à savoir une augmentation de l'activité méso-limbique et une diminution de l'activité préfrontale [66]. Bien qu'il n'y ait pour l'heure pas de consensus quant à l'origine de cet hypofonctionnement glutamatergique au niveau des R-GLU_{NMDA}, ce serait en fait le surplus de glutamate synaptique engendré par l'antagonisme des R-GLU_{NMDA} qui provoquerait une hyperactivité des autres récepteurs glutamatergiques non-NMDA. Tout ceci engendrerait la symptomatologie psychotique [67].

- **Effet thérapeutique des agonistes du R-GLU_{NMDA} ?**

La piste probante actuelle repose sur le site modulateur coagoniste GLY du R-GLU_{NMDA}. En plus d'un traitement antipsychotique, des agonistes partiels (du fait de la grande excitotoxicité de GLU) comme la glycine, D-sérine, D-cyclosérine [68] ou encore D-alanine montrent une amélioration significative des symptômes psychotiques [58]. La recherche tente actuellement de mettre au point une nouvelle classe de médicament selon ce mécanisme qui permettrait d'être principalement résolutive des symptômes négatifs et cognitifs [36].

(3) Système sérotoninergique

C'est au travers de la découverte des propriétés psychédéliques de l'acide lysergique diéthylamide ou LSD et d'autres agents antagonistes des récepteurs 5HT₂ que l'on comprit l'implication de la sérotonine dans la schizophrénie.

(a) Synthèse, recapture et dégradation

Le tryptophane est un acide aminé essentiel provenant de l'alimentation (*exemple* : tomates, huile d'olive, cerises, riz, orge) et qui passe la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase puis décarboxylé en sérotonine (5-hydroxytryptamine= 5HT).

La disponibilité du tryptophane dans l'organisme est le facteur limitant de la synthèse de la 5HT. Après libération dans la fente synaptique et action sur ses récepteurs, un transporteur spécifique des neurones pré-synaptiques recapte en grande partie la 5HT. Les substances inhibant sa recapture en bloquant le transporteur sont de la classe des antidépresseurs (ATD) bien que leur mécanisme ne soit pas entièrement élucidé car un délai d'action de 2 à 3 semaines est attendu avant l'effet thérapeutique alors que la recapture, elle, est immédiate.

La 5HT non réutilisée sera dégradée par la MAO_A en 5-hydroxy-indol-acétaldéhyde lui-même oxydé en acide 5-hydroxy-indol-acétique retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et dans les urines permettant de refléter une activité sérotoninergique [58].

(b) Site de production et voies sérotoninergiques

Les corps cellulaires de neurones sérotoninergiques sont rassemblés en 9 noyaux situés dans le tronc cérébral. Parmi eux, deux seulement se projettent dans la région antérieure du cerveau (néocortex, hippocampe, amygdale, hypothalamus, thalamus) : il s'agit du **noyau dorsal** et du **noyau médian du raphé**.

(c) Récepteurs sérotoninergiques

Une fois libérée dans la fente synaptique, la 5HT lie des récepteurs spécifiques. Selon leur nature, elle induit une excitation ou une inhibition des neurones qui les expriment. Il est à ce jour connu 15 récepteurs regroupés en 3 familles.

Familles	Noms	Type de récepteur	Effet
Famille R-5HT1	R-5HT _{1A}	RCPG métabotrope : ouverture d'un canal ionique associé K ⁺ lié au récepteur permettant la fuite extracellulaire des ions → <u>hyperpolarisation</u> de la membrane	INHIBITEURS
	R-5HT _{1B}		
	R-5HT _{1C}		
	R-5HT _{1D}		
	R-5HT _{1E}		
	R-5HT _{1F}		
Famille R-5HT2	R-5HT _{2A}	RCPG métabotrope : fermeture d'un canal ionique K ⁺ lié au récepteur permettant l'accumulation intracellulaire des ions → <u>dépolarisation</u> de la membrane	EXCITATEURS
	R-5HT _{2B}		
	R-5HT _{2C}		
R-5HT ₃		Récepteur-canal ionotrope : entrée dans la cellule d'ions Na ⁺ → <u>dépolarisation</u> de la membrane	EXCITATEURS

Tableau 3 : Rôle et localisation des récepteurs sérotoninergiques [58]

- Les récepteurs de la famille 5HT2 ont une affinité moindre que les 5HT1 pour la sérotonine, c'est pourquoi ils ne seront stimulés qu'après saturation des premiers.
- Les R-5HT₄, R-5HT₅ (A&B), R-5HT₆ et R-5HT₇ sont aussi **métabotropiques** mais moins connus donc n'apparaissent pas dans le tableau ci-dessus.
- Les R-5HT_{2C} interviennent dans la régulation de l'appétit: la propension de certains antipsychotiques atypiques à antagoniser ces récepteurs explique la survenue d'effets secondaires du type **prise de poids**.

Au niveau du cortex préfrontal, on retrouvera principalement les **R-5HT_{1A}** et **R-5HT_{2A}** sur les neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex et de l'hippocampe où leur action antagoniste assure un équilibre local entre inhibition et excitation [58].

(d) Rôle physiologique

La sérotonine est impliquée dans une variété de fonctions somatiques et comportementales : perception, attention, humeur, impulsivité/agressivité, comportement sexuel, motricité, sommeil... Mais c'est également un facteur de croissance qui interagit avec le BDNF et de différenciation neuronale pendant l'embryogénèse. Chez l'adulte, la 5HT pourrait favoriser le maintien au long cours des connexions synaptiques et intervenir dans la régénération des neurones de l'hippocampe [58].

(e) Quelles anomalies ?

En 1943, Hoffman identifia par accident les propriétés du LSD qu'il avait synthétisé en 1938 à partir de l'ergot de seigle, un champignon bien connu depuis le Moyen-Âge, parasite des graminées. Il fut alors commercialisé par les laboratoires SANDOZ sous le nom de **DELYSID®** comme facilitateur de l'expression orale chez les patients en psychothérapie.

Mais le nombre grandissant de mésusage et l'inflation du nombre de toxicomanes amenèrent à sa suppression en 1965 puis son interdiction de consommation en 1968. Cette molécule présente une grande affinité agoniste des R-5HT₂ et provoque des hallucinations, une diminution de l'attention, une instabilité de l'humeur, des troubles de la santé et des pertes de réalité proches des symptômes positifs de la schizophrénie [36] [58].

- **Perturbation de la neurotransmission médiée par les R-5HT_{1A}**

Les données d'imagerie médicales démontrent l'augmentation de leur densité dans le cortex préfrontal ainsi que l'hippocampe des schizophrènes contrairement aux sujets sains dont la densité diminue avec l'âge. Même si cela n'est pas clair, et du fait de leur localisation sur les neurones pyramidaux glutamatergiques, il est permis de penser que cette augmentation des récepteurs « inhibiteurs » de la sérotonine est liée à l'hyperglutamatergie excitatrice frontale [58].

- **Perturbation de la neurotransmission médiée par les R-5HT_{2A}**

La prise d'antipsychotique, surtout atypique, induit une diminution de leur densité. Mais leur concentration corticale est normale chez les patients schizophrènes non traités. Plusieurs études *post-mortem* ont suggéré que les neurones GABAergiques sont en nombres réduits chez les schizophrènes ce qui expliquerait le nombre réduit de **R-5HT_{2A}** comparé aux sujets sains lesquels sont normalement exprimés sur ces neurones [58]. C'est plus un levier de traitement qu'une cause physiopathologique.

La 5HT a suscité un regain d'intérêt, par le mode d'action des neuroleptiques atypiques sur les troubles cognitifs et la symptomatologie négative attribuée au blocage des récepteurs 5HT_{2A}. Les effets cliniques des agonistes des R-5HT_{2A} (mescaline ou LSD) sont assez comparables à ceux des antagonistes des récepteurs NMDA (phéncyclidine) : ils possèdent aussi en commun la propriété de stimuler la transmission glutamatergique avec comme résultat une hyperactivité des récepteurs glutamatergiques non NMDA, inducteurs de psychoses [69]!

(4) Autres systèmes de neurotransmetteurs.

(a) Système GABAergique

Le GABA est synthétisé par décarboxylation du glutamate via la glutamate décarboxylase (GAD). Après libération dans la fente synaptique, le GABA est recapté par les neurones GABAergiques via quatre transporteurs, GAT-1 étant le principal. Il est alors recyclé et dégradé en succinate dans les cellules gliales.

Ces neurones GABAergiques, représentant environ 20% de l'ensemble des neurones, jouent un rôle dans la genèse et le contrôle au long cours des réseaux neuronaux. Très présents dans le cortex et l'hippocampe, les **inter-neurones GABAergiques** envoient des projections **inhibitrices** aux neurones pyramidaux glutamatergiques ainsi que dans les noyaux gris centraux où des projections **inhibitrices** plus longues vont jusqu'à la substance noire.

Le principal récepteur retrouvé est le **R-GABA_A**, **ionotropique** constituant un canal chloré Cl⁻ avec un site primaire pour le GABA et cinq sites modulateurs où viennent se fixer :

- les **benzodiazépines** (site modulateur le plus puissant),
- les **barbituriques**,
- les **anticonvulsivants** (comme le valproate),
- les **stéroïdes**,
- et **l'alcool**.

Mais sans fixation préalable de GABA, les autres sites ne font pas varier la perméabilité du canal ionique alors que son ouverture entraîne une hyperpolarisation membranaire donc une inhibition d'activité.

Le rôle majeur de ce système est d'exercer un **contrôle freinateur** sur la transmission de l'influx nerveux. Il est synchronisé par une innervation DA et 5HT.

On observe une diminution de la concentration tissulaire de GABA dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes. Ainsi, une diminution de l'activité inhibitrice GABAergique semble démontrée et elle entraîne une hyperactivité glutaminergique qui est elle-même retrouvée dans la schizophrénie [58]. Cette baisse d'activité serait responsable d'une augmentation du « bruit de fond » des réseaux neuronaux, distordant la circulation des informations dans ces réseaux.

(b) *Système Noradrénergique*

La Noradrénaline (NA) est synthétisée à partir de la DA sous l'action de la Dopamine Bêta-Hydroxylase. Elle est ainsi synthétisée puis concentrée dans les vésicules de stockage. Après libération dans la fente synaptique, une faible proportion est recaptée par les transporteurs des catécholamines présynaptiques pour être reconditionnée mais la majorité est dégradée par la MAO et la COMT pour former principalement le 3-Méthoxy-4-HydroxyPhénylGlycol.

Ces voies noradrénergiques centrales partent en sept faisceaux à partir de noyaux du bulbe rachidien. Soixante-dix pourcent de ces neurones partent du **noyau cœruleus** vers le **cortex préfrontal**.

La NA agit sur 2 familles de récepteurs : alpha α (les plus puissants) et bêta β . Le R-NA $_{\alpha 2}$ est inhibiteur en pré-synaptique dans la zone bulbaire et excitateur en post-synaptique dans le cortex.

- Au niveau périphérique, la NA est impliquée dans de nombreuses fonctions : cardiaques, vasculaires, métaboliques, nociceptives. Au niveau des glandes médullosurrénales, elle est méthylée en adrénaline.
- Au niveau central, elle est responsable de l'attention, l'apprentissage, les réponses différées.

L'administration de clonidine, agoniste du R-NA $_{\alpha 2}$ permettrait d'améliorer sensiblement les fonctions cognitives comme les troubles de l'apprentissage, de la vigilance et de la mémoire de travail des patients schizophrènes [58].

(c) *Système Cholinergique*

L'acétylcholine (ACh) est synthétisée dans les terminaisons axonales par la choline-acétyltransférase à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A. Elle est ensuite transportée activement dans des vésicules synaptiques pour y être stockée. Après libération dans la fente synaptique, 50% de l'ACh extracellulaire est recyclé par la terminaison pré-synaptique et les 50% restants sont dégradés par l'acétylcholinestérase.

- Au niveau périphérique, l'ACh joue un rôle prépondérant au niveau de la jonction neuromusculaire.
- Au niveau central, elle participe au fonctionnement du système nerveux végétatif (parasymphatique et sympathique) et est présente dans le SNC (une voie septo-hippocampique et une autre reliant le noyau basal de Meynart au cortex).

On distinguera 2 familles de récepteurs : les **Nicotiniques** et les **Muscariniques**.

La transmission cholinergique dans le SNC est principalement nicotinique dans la moelle épinière et à la fois muscarinique et nicotinique dans le cerveau.

Dans notre pathologie, un grand intérêt est porté aux récepteurs **Nicotiniques**. Ce sont des récepteurs ionotropiques laissant entrer le Na^+ et permettant ainsi une dépolarisation de la membrane facilitant l'influx nerveux. Les **muscariniques** (4 sous-types) sont des RCPG. Ils sont inhibés par **l'atropine**.

- Au niveau central les effets muscariniques concernent une amélioration de la mémoire, de l'attention et de la vigilance et contrôlent la motricité extrapyramidale.
- En périphérie, ils concernent le cœur, l'œil et plus généralement les muscles lisses.

Les effets nicotiniques centraux sont similaires aux muscariniques.

Ce système agit en tant que **système modulateur** : il est impliqué dans les fonctions comportementales et cognitives et intervient dans l'addiction au tabac, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de La Tourette, l'épilepsie et la schizophrénie.

La 1^{ère} voie septo-hippocampique est impliquée dans la mémoire à moyen terme alors que la 2^{ème} intervient dans celle à long terme et le stockage de la mémoire de référence dans le néocortex [58].

Notons que 80-90% des schizophrènes sont des fumeurs, ce qui est 3 fois plus que la population générale. Ce tabagisme est précoce chez le futur schizophrène. Ainsi sur une étude prospective de plus de 16 734 adolescents mâles s'engageant dans l'armée israélienne, les fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour ont manifesté à terme un risque 2 fois plus élevé de devenir schizophrènes que les non fumeurs [70]. Ces données ne sont pas associées à un effet pathogène ou déclenchant du tabac mais plutôt au fait que des anomalies cholinergiques nicotiniques semblent présentes très tôt chez les patients schizophrènes, dès la phase de vulnérabilité. La sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique est incriminée puisqu'elle est sous-représentée chez le schizophrène. À partir de ce constat, des antagonistes du **R-N $\alpha 7$** furent testés chez le rongeur : ils induisent une altération du filtrage attentionnel. Ces perturbations se manifestent par une diminution de la capacité normale consistant à inhiber les réponses à des stimuli sans importance. Ce système est défaillant chez les schizophrènes et certains sujets à haut risque qui sont hyper-vigilants et présentent des difficultés de focalisation attentionnelle. Comme nous l'avons vu précédemment, pour mettre en évidence ces perturbations, un test de l'onde P50 est réalisé : le patient se trouve alors dans l'incapacité d'inhiber correctement la réponse évoquée par une paire de stimuli à 50ms d'intervalle.

Cependant, ces anomalies de la P50 sont indépendantes du traitement et constituent un endophénotype de la schizophrénie puisqu'on les retrouve également chez les sujets non malades dits à haut risque [58]. Néanmoins, une étude en double aveugle conduite par R.C. Smith et son équipe réalisée avec des sprays nicotiniques nasaux vs. placebo vs. cigarettes, prouve que le tabac améliore les symptômes négatifs et certaines fonctions cognitives chez les schizophrènes alors que son arrêt aggrave le handicap [71] ! Au final, le tabagisme semble être une tentative (inconsciente) d'automédication de la part du patient. Mais à l'avenir, les agonistes muscariniques semblent mieux placés quant à leur potentiel thérapeutique procognitif puisqu'ils induisent une moins forte dépendance.

Tout ceci porte à croire que les drogues qui exercent un effet activateur sur le système cholinergique pourraient avoir des propriétés thérapeutiques dans la schizophrénie.

Nous détaillerons les (més)usages de celles-ci dans la deuxième partie.

(d) *Système Histaminergique ?*

Bien qu'elle soit retrouvée dans tous les tissus de l'organisme, l'histamine est aussi présente au niveau des synapses. Les neurones histaminergiques se situent sur le thalamus où quatre sortes de récepteurs métabotropiques sont retrouvées.

- Au niveau périphérique, l'histamine tient un rôle prépondérant dans les réactions inflammatoires et allergiques ainsi que dans la sécrétion gastrique.
- Au niveau central, elle exerce une action sur la faim, la soif, la vigilance, le comportement sexuel ainsi que sur la régulation du métabolisme cérébral.

L'agonisme du R-H1 augmente la vigilance alors que son antagonisme explique la sédation par l'usage d'antihistaminique. L'affinité de certains médicaments pour ces récepteurs est responsable de la prise de poids (en plus des R-5HT_{2c}).

Les récepteurs H3 sont des autorécepteurs dont l'agonisme perturbe la cognition alors que l'antagonisme l'améliore. La recherche se tourne donc vers des antagonistes des R-H3.

Chez les schizophrènes, il est noté une augmentation des métabolites de l'histamine indépendamment du traitement antipsychotique, ce qui semble témoigner d'une augmentation de l'activité histaminergique centrale

(5) **Résumé**

Pour résumer, la simpliste hypothèse d'un état psychotique expliqué par une dysrégulation dopaminergique unilatérale a désormais évolué pour laisser place à un concept de dysrégulation multifactorielle de la neurotransmission intégrant principalement les interactions entre les différentes monoamines, le glutamate et le GABA (ainsi que de l'axe corticotrope non détaillé ici).

C. Nosographie

D'abord, la doctrine de Bleuler mettait en avant des symptômes primaires qu'il nommait « **les 4 A** » : la perte des Associations, l'Autisme, les troubles Affectifs et l'Ambivalence. Le délire et les hallucinations n'étaient pour lui que des symptômes secondaires et accessoires. Mais contrairement à Kraepelin, il acceptait que l'évolution des malades puisse se faire sans déclin obligatoire. Plus tard dans les années 50s, un psychiatre français du nom de Henri Ey, conforte sa théorie en insistant sur le caractère chronique de la maladie excluant ainsi par définition les psychoses aiguës et transitoires ainsi que celles n'altérant pas profondément la personnalité. Sans nécessairement se contredire, tous ceux qui se sont penchés sur une délimitation de la maladie ont apporté leurs arguments ainsi que les limites de leur vision de la schizophrénie.

1. Approche catégorielle ou approche dimensionnelle ?

Selon l'ouvrage de référence de psychiatrie, le DSM-IV, les symptômes schizophréniques sont classés et ordonnés : nous parlons **d'approche catégorielle**. Cette vision a l'avantage d'être explicite en termes de conduite à tenir mais a l'inconvénient d'être réductrice. Elle part du principe qu'il existe des déficits fondamentaux responsables de tout ou d'une partie d'une catégorie diagnostique ou d'une forme clinique [72]. De plus, ces différents critères sont dépendants les uns des autres et imposent d'établir un nombre important de sous-types. Donc pour affecter le malade à une forme de maladie, l'objectivité du psychiatre est engagée : il se doit d'identifier quel type de symptôme est le plus prédominant ; mais cela ne signifie pas que les autres types de symptômes sont absents ou ne sont pas exprimés en même temps en ayant d'ailleurs souvent eux-mêmes servis à soupçonner un diagnostic de la schizophrénie...

Par ailleurs, la fréquence des sous-types peut varier du simple au double selon les classifications et surtout le diagnostic de sous-type peut évoluer avec le temps !

En dépit de ces critères de diagnostic consensuels proposés par les classifications internationales, cette approche est devenue de plus en plus obsolète et laisse aujourd'hui place à **l'approche dimensionnelle** dont la portée physiopathologique et thérapeutique est plus évidente [26].

La maladie se manifeste cliniquement de manière hétérogène : elle assemble des épisodes aigus associant délires, hallucinations, troubles du comportement et une persistance de divers symptômes chroniques constituant un handicap. Une nouvelle approche plus récente a été développée pour tenter de modéliser cette variété bien connue de l'expression clinique de la schizophrénie et des états psychotiques au sens large. Les adeptes de cette approche dimensionnelle regroupent les différents symptômes en plusieurs dimensions cliniques en grande partie indépendantes les unes des autres et coexistantes à des degrés divers d'un malade à l'autre.

Ils postulent qu'il existe des formes de passages entre les affections [72]. Contrairement à la dichotomie négatif/positif du modèle catégoriel, cette approche dimensionnelle laisse apparaître le caractère désorganisé de la maladie.

Le tout premier fut le BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) de Overall et Gorham qui donnait un score d'intensité de 1 à 7 de 24 symptômes distincts observables [73].

Ensuite, Andreasen, grâce à l'essor de la micro-informatique et des outils d'évaluation clinique standardisés, réalisa les premières études factorielles de la schizophrénie : il se basait alors sur deux échelles distinctes, l'échelle **positive** *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) (comportant 4 domaines) et l'échelle **négative** *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (comportant 5 domaines) [74]. Leur défaut était de ne pas prendre en compte la composante dépressive.

C'est alors dans les années 90s que Kay mis en œuvre un questionnaire moins précis quant à l'exploration des symptômes positifs et négatifs mais qui s'intéressa aussi furtivement à la dépression et/ou l'anxiété ainsi qu'à l'excitation ou l'impulsivité. Ce questionnaire s'appelle le PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) et se base sur 30 items distincts [75] (cf. Figure 56 en annexe).

Enfin, l'OPCRIT (*Operational Criteria Checklist*) fut un outil d'apport considérable : il identifia les cinq dimensions dans les psychoses fonctionnelles : 1) manie 2) positive 3) désorganisation 4) dépression 5) négative. Il permit ainsi de classer tout aussi bien les différents sous-types de schizophrénie que les bipolaires ou encore les autistes, chaque dimension pouvant être exprimée ou non et avec une intensité variable d'un patient à l'autre [76] !

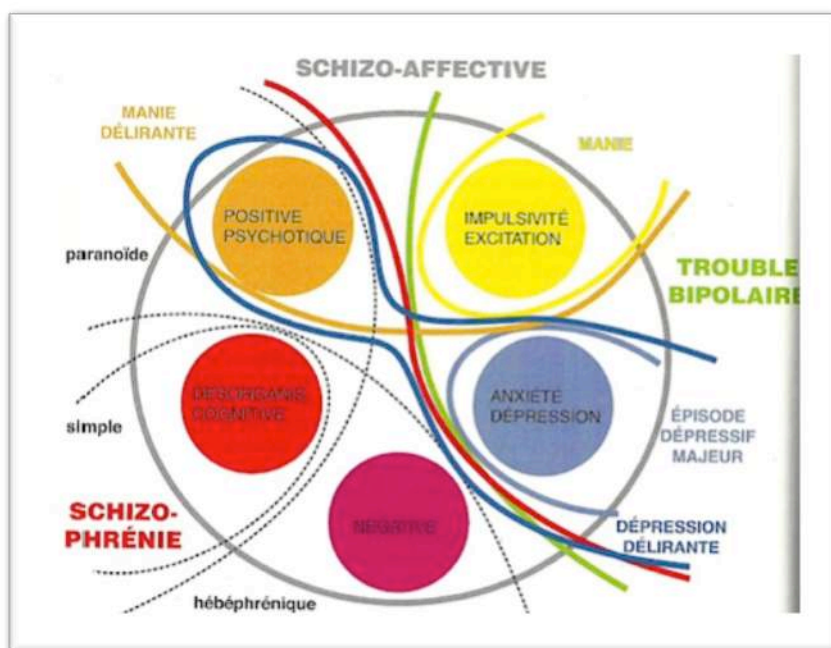


Figure 9 : Relations entre dimensions cliniques et diagnostics catégoriels au sein du continuum psychotique [26]

Au final, ces 5 dimensions permettent de modéliser simplement la diversité des tableaux cliniques traditionnellement qualifiés de Schizophrénie, de Trouble Bipolaire ou de Trouble de personnalité du spectre de la schizophrénie.

Ce modèle permet d'appréhender le continuum postulé entre les **psychoses affectives et non affectives** ainsi que le continuum reliant la normalité à la psychose pour chaque dimension symptomatique [72].

En extrapolant sur la physiopathologie, chaque dimension pourrait s'expliquer par une étiopathogénie bien distincte et être une voie thérapeutique à part entière.

- Le **négatif** correspondrait aux anomalies structurales neuronales frontales et limbiques qui ralentiraient le traitement de l'information cognitive.
- La **désorganisation** serait la conséquence d'une perturbation synaptique à l'origine de la dysconnectivité des réseaux neuronaux, responsable d'erreurs de traitement de l'information cognitive et émotionnelle.
- Le **positif** serait l'expression fonctionnelle d'une hyperactivité dopaminergique sous corticale sur-stimulant un cerveau déjà mal structuré.
- **L'excitation** et la **dépression** seraient la résultante fonctionnelle d'une perturbation de la transmission de l'influx nerveux via des perturbations du fonctionnement synaptique et de la membrane cellulaire.

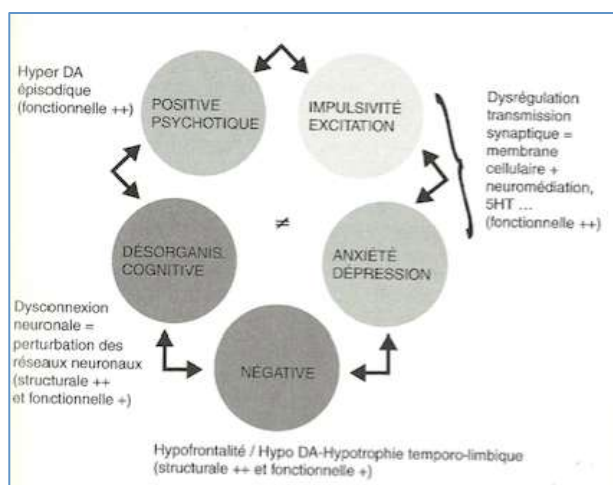


Figure 10 : Approche clinique dimensionnelle de la schizophrénie et hypothèses physiopathologiques

[26]

En résumé, toutes ces avancées convergent vers une pathologie schizophrène à trois dimensions : le **psychotisme** (dimension positive ou délires et hallucinations), la **désorganisation** (comportements et discours désorganisé, affects inappropriés) et la dimension **négative** (émoussement émotionnel, anhédonie⁹, avolition¹⁰).

Voyons maintenant les différentes classifications des troubles schizophréniques.

⁹ **Anhédonie** : Absence de plaisir. [1]

¹⁰ **Avolition** : Correspond à l'aboulie : trouble mental caractérisé par l'absence ou la diminution de la volonté. [1]

2. Classifications

Le diagnostic de la schizophrénie est difficile car il traite d'une maladie mentale chronique et l'étiquetage du patient revêt un caractère irréversible : une fois le diagnostic posé et la prise en charge débutée, le patient suivra un traitement médicamenteux à vie. Des groupes d'experts internationaux tentent d'établir et de mettre à jour des critères de diagnostic fiables et reproductibles à partir des données cliniques.

Nous allons voir les deux principales classifications à savoir la **CIM** actuellement dans sa 10^{ème} édition ainsi que le **DSM** quant à lui dans sa 5^{ème} édition. Nous discuterons ensuite de la difficulté pour la France d'établir sa propre classification.

a) **CIM : Classification Internationale des Maladies**

La Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, simplifiée en CIM ou ICD (*International Classification of Diseases*) est un outil de classification médical codifié qui a pour but l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions au fil des époques pour toutes les maladies. Des codes alphanumériques sont utilisés pour faciliter le stockage, la recherche et l'analyse des données et leur utilisation épidémiologique ou de planification et de gestion sanitaire ou encore à des fins cliniques.

Elle a été inventée par Jacques Bertillon (1851-1922) qui proposa une première version de « Nomenclature des maladies » au Congrès de l'Institut international de statistique à Chicago 1893. Le congrès accepta à condition qu'elle soit révisée tous les 10 ans. Après que Bertillon procéda aux 3 premières révisions décennales lui-même, elles furent entreprises pendant l'entre-deux guerres par la Société Des Nations (SDN), fondée à Genève en 1920, pour être finalement confiées à l'OMS¹¹ après que l'Organisation des nations unies (ONU) remplaça la SDN en 1948. C'est lors de la sixième édition (ICD-6), première éditée par l'OMS la même année que l'on vit apparaître le chapitre F(V) caractérisant les troubles mentaux [77] [78].

Aujourd'hui encore, l'OMS est en charge de sa publication internationale et l'actuelle 10^{ème} édition date de **1993**. Néanmoins, l'organisation publie des mises à jour annuelles dans sa version anglaise sur le site [ICD-10 updates](#). La dernière date d'Octobre 2013 à Pékin en Chine [79].

L'outil de classification reste constitué de 3 volumes à savoir :

- Vol 1. La Table Analytique ;**
- Vol 2. Le Manuel d'Utilisation ;**
- Vol 3. L'Index Alphabétique.**

¹¹ L'ONU fut créée par les Alliés victorieux de la seconde guerre mondiale en 1946 et créa l'OMS deux ans plus tard.

En France, c'est le Ministère des affaires sociales et de la santé qui est en charge, dans le cadre du PMSI (Programme de Médicalisation du Système Informatique) de le mettre à disposition des institutions de santé avec le concours de l'ATIH (Agence technique de l'Information sur l'Hospitalisation). La publication est permise grâce à la collaboration avec l'OMS, au travers du Centre collaborateur francophone pour les classifications internationales dont l'ATIH est membre [80]. La dernière publication d'une version francophone datant de 2008, l'ATIH a pour mission de réviser entièrement le texte pour une mise à disposition en 2015 (toujours en attente) en :

- Restant fidèle au texte original en version anglophone ;
- Corrigé ou clarifiant des erreurs de traduction ;
- Actualisant les termes obsolètes ou inusités en français ;
- Harmonisant les termes ou expressions ;
- Introduisant des rectifications orthographiques précisées en 1990 par l'Académie Française sur les « Documents administratifs » dites de « nouvelle orthographe » :
 - *Exemples* : plus d'accent sur Brulure / tréma sur le « u » dans aigüe / suppression de traits d'union comme postopérateur.

Il donna donc naissance au CIM-10-FR 2015 qui ne reprend que le volume 1 à savoir la Table Analytique soit « la classification en elle-même »[80].

Nous distinguons 22 chapitres dans la classification et le Chapitre V se réfère aux troubles mentaux :

Chapitre V : Troubles mentaux et du comportement F00 – F99

Ce 5^{ème} chapitre n'est apparu qu'à partir de la 6^{ème} édition comme nous l'avons vu précédemment. Il comprend notamment les **troubles du développement psychologique**.

Ce chapitre comprend les groupes suivants :

- F00-F09 Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
- F10-F19 Troubles mentaux et comportementaux liés à l'utilisation de substances psychoactives
- **F20-F29 Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants**
- F30-F39 Troubles de l'humeur [*Affectifs*]
- F40-F48 Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes
- F50-F59 Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
- F60-F69 Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
- F70-F79 Retard mental

- F80-F89 Troubles du développement psychologique
- F90-F98 Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
- F99-F99 Trouble mental, sans précision

Les pages 183 à 185 synthétisent tous les différents types de schizophrénies identifiés pour l'heure. Le reste du chapitre détaille quant à lui le trouble schizotypique, les troubles délirants persistants, les troubles psychotiques aigus et transitoires, le trouble délirant induit, les troubles schizoaffectifs, les autres troubles psychotiques non organique et enfin une catégorie « *fourre-tout* » de psychose non organique sans précision.

Il est soumis à des controverses manifestes, tout comme le DSM puisqu'il s'en inspire directement.

La version CIM-11, après deux versions alpha 2011 et bêta 2012, doit être soumise à l'Assemblée Mondiale de la Santé pour être commercialisée courant Mai 2018 [81].

b) DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(1) Historique

Lors du V^e congrès mondial de 1977 à Honolulu, la conférence est marquée par la condamnation de l'utilisation abusive de la psychiatrie à des fins de répression politique. L'Association Soviétique se retire alors de l'Association Mondiale. En même temps, la Section des Classifications de l'Association Mondiale adopte une résolution qui recommande aux associations nationales possédant une classification des maladies mentales de la réviser pour la conformer au chapitre F(V) de la CIM [78].

L'APA (*American Psychiatric Association*) est l'agence américaine chargée d'éditer le DSM : « le dictionnaire de la psychiatrie ». Elle est alors la seule à procéder à cette révision de son DSM-II donnant naissance au DSM-III, rapidement traduit en français puis le DSM-III R [77]. Actuellement, l'agence est constituée de plus de 36 000 collaborateurs et s'attelle à diffuser la 5^{ème} version du DSM parue en 2013.

(2) Qu'est ce que ce manuel ?

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux est la classification standard des troubles mentaux utilisée par les professionnels de santé mentale aux États-Unis. Il s'applique à un large éventail de contextes et est utilisé par les cliniciens et les chercheurs dans de nombreuses orientations (par exemple, biologiques, psychodynamiques, cognitives, comportementales, interpersonnelles, systèmes familiaux).

L'édition actuelle a été conçue pour une utilisation dans tous les milieux cliniques (patients hospitalisés et patients en ville / hospitalisation à domicile / consultation de rappel / cliniques ou cabinets privés).

Elle est utilisée par un large cortège de professionnels de santé, y compris les psychiatres et autres médecins, psychologues, travailleurs sociaux, infirmières, ergothérapeutes ainsi que par les associations. Malgré tout, ce manuel reste un outil nécessaire au recueil et à la communication des statistiques de santé publique et n'est normalement pas un outil permettant de porter le diagnostic ! Or, il est aujourd'hui utilisé et considéré comme « la bible des maladies mentales ».

Il se compose de 3 éléments principaux :

- 1) **La Classification de diagnostic ;**
- 2) **Les Ensembles de Critères diagnostiques ;**
- 3) **Le Texte descriptif.**

(a) Classification de diagnostic

C'est la **liste des troubles mentaux** qui font officiellement partie du système DSM : "Faire un diagnostic DSM" consiste à sélectionner le trouble qui reflète le mieux les signes et les symptômes qui sont affichés par l'individu évalué. Un code de diagnostic est associé à chaque étiquette de diagnostic qui est utilisé par les institutions et organismes à des fins de collecte de données et/ou de facturation. Ces codes de diagnostic sont dérivés du système de codage utilisé par tous les professionnels de soins de santé aux États-Unis, à savoir le CIM-9-CM. En octobre 2015, une version de la classification du DSM-5 permettant d'aider à la conversion des codes entre la CIM-9 & 10 est parue [82].

(b) Ensembles de Critères diagnostiques

Pour chaque trouble inclus dans le DSM, un ensemble de critères diagnostiques indique quels symptômes doivent être présents avec leur durée et ceux ne devant pas l'être : ils fournissent une description concise de chaque trouble. Ces critères communs à tous les professionnels permettent d'augmenter la fiabilité de diagnostic (c'est-à-dire, la probabilité que différents utilisateurs attribuent le même diagnostic à un même individu). Cependant, il est important de rappeler que ces critères doivent être utilisés comme des guides appuyés par un jugement clinique et non comme une grille à remplir permettant l'inclusion systématique du patient : ce n'est pas un livre de recette [82] !

(c) Texte descriptif

Ce texte décrit chacun des troubles selon les rubriques suivantes [82] :

- *Caractéristiques de diagnostic*
- *Caractéristiques associées (complémentaires)*
- *Sous-types et / ou cas spécifiques*
- *Prévalence*
- *Développement et évolution*
- *Facteurs de risque et Facteurs pronostiques*
- *Mesures de diagnostic*
- *Conséquences fonctionnelles*
- *Questions de problèmes culturels liés au diagnostic*
- *Questions liées au sexe dans le diagnostic*
- *Diagnostic différentiel*
- *Procédure d'enregistrement statistique*

(3) Polémiques et controverses

La nécessité d'une classification des troubles mentaux a été claire tout au long de l'histoire de la médecine mais jusqu'à récemment, il y avait peu d'accord sur la manière dont les troubles devaient être inclus et la méthode optimale pour les organiser. Les nombreux systèmes de classification développés au cours des deux derniers siècles ont différé dans l'importance relative apportée à la symptomatologie, l'étiologie, et bien sûr la définition et le nombre des critères de diagnostics. En outre, les différents systèmes de catégorisation des troubles mentaux ont divergé quant à savoir si leur principal objectif était pour une utilisation **clinique**, de **recherche**, ou **statistique**.

- **Avant la Seconde Guerre mondiale**

Au départ aux États-Unis, une classification des troubles mentaux était afin de collecter des informations dans un but **statistique**. Ce qui pourrait être considéré comme la première tentative officielle pour recueillir des informations sur la santé mentale aux États-Unis était l'enregistrement de la fréquence de « l'idiotie / folie » dans le recensement de 1840.

Par le recensement de 1880, 7 catégories de la santé mentale ont été distinguées : la manie, la mélancolie, la monomanie, la parésie, la démence, la dipsomanie et l'épilepsie.

En 1917, l'AMPA (*American Medico-Psychological Association*) formulait un plan adopté ensuite par le Bureau du recensement pour la collecte de statistiques dans des hôpitaux psychiatriques. L'AMPA collaborait avec la New York Academy of Medicine afin de développer une nomenclature psychiatrique nationale conçue pour le **diagnostic** de patients hospitalisés souffrant de troubles psychiatriques et neurologiques graves.

En 1921, l'AMPA devient l'APA, agence toujours d'actualité.

- **Après la Seconde Guerre mondiale : DSM-I et DSM-II**

Une nomenclature beaucoup plus large est développée plus tard par l'armée américaine afin de mieux intégrer les soins ambulatoires de la Seconde Guerre mondiale et ceux des anciens combattants militaires. Parallèlement, l'OMS publie la CIM-6 qui comprend pour la première fois le chapitre F(V) sur les troubles mentaux : il se compose alors de 10 catégories pour les psychoses et psychonévroses et 7 pour les troubles du caractère, du comportement et de l'intelligence et s'inspire de cette nomenclature.

Le comité de l'APA développe alors une variante de ce chapitre de la CIM-6 et publie en **1952** la 1^{ère} édition de son Manuel diagnostique et statistique, le DSM-I. C'était le premier manuel officiel de troubles mentaux à se concentrer sur l'utilité **clinique**.

Le DSM-II est révisé en même temps que le CIM-8 mais questionne toujours les observateurs internationaux quant au besoin de définitions explicites des troubles comme moyen de promouvoir les diagnostics cliniques les plus fiables.

- **Développement du DSM-III**

Le DSM-III est coordonné au développement du CIM-9 (publié en 1975) et est publié en **1980**. Il introduit un certain nombre important d'innovations méthodologiques, comprenant des critères de diagnostic plus explicites, un système multiaxial, et une approche descriptive tentant d'être neutre par rapport aux théories de l'étiologie. Le CIM-9 n'incluait pas les critères de diagnostic ou un système multiaxial en grande partie parce que la fonction première de ce système international était de définir des catégories pour la collecte de statistiques de santé de base : l'approche clinique n'était que secondaire. En revanche, le DSM-III a été développé avec l'objectif supplémentaire de fournir une nomenclature médicale pour les cliniciens et les chercheurs.

- **DSM-III R et DSM-IV**

Suite à un certain nombre d'incohérences dans le système et de cas dans lesquels les critères n'étaient pas suffisamment clairs, l'APA a nommé un groupe de travail pour réviser et corriger le DSM-III afin de publier le DSM-III R en **1987**.

En **1994**, la DSM-IV est publiée. Une grande partie de l'effort consistait à effectuer un examen complet de la littérature pour établir une base empirique solide et apporter des modifications (*exemples* : troubles ajoutés, supprimés, réorganisés) s'appliquant aux ensembles de critères diagnostiques et au texte descriptif.

Les développeurs de DSM-IV et la CIM-10, publiée en **1993**, ont étroitement collaboré pour coordonner leurs efforts, entraînant une augmentation de la congruence entre les deux systèmes et moins de différences de sens dans le libellé [82].

- **DSM-5 : mettre tout le monde d'accord ?**

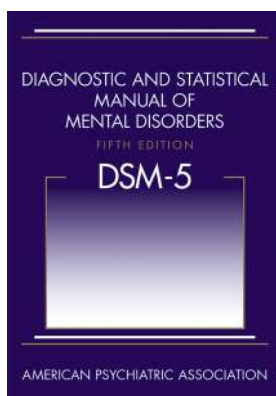


Figure 11 : Couverture de la dernière édition du DSM : le DSM-5 [83]

Il fallut près de 20 ans pour réviser les critères de diagnostic et la classification des troubles mentaux et livrer le DSM-5 à l'assemblée annuelle de l'APA le **18 mai 2013** [83].

Les principales modifications se situent dans les classes suivantes : la **Schizophrénie**, le syndrome d'Asperger, le trouble bipolaire, les troubles de la personnalité, le trouble du déficit de l'attention (anciennement hyperactivité), le trouble de l'hypersexualité et enfin l'addictologie [84] [85].

Les troubles de l'enfant et de l'adolescence ne sont plus mis à l'écart dans un chapitre distinct et l'ensemble des chapitres sont maintenant organisés en tenant compte du développement au cours de la vie, en commençant par les troubles neurologiques du développement (souvent diagnostiqués dans l'enfance et la petite enfance) et en progressant jusqu'à l'âge adulte. Dans chaque catégorie, les troubles généralement diagnostiqués durant l'enfance sont listés en premier.

La nouvelle organisation des chapitres vise également à rapprocher davantage les domaines de diagnostics paraissant liés : en témoigne la création d'une catégorie spécifique pour le trouble bipolaire et les troubles reliés (auparavant classés dans les troubles de l'humeur (avec la dépression)), placée immédiatement après les troubles du spectre de la schizophrénie et les autres troubles psychotiques.

Bien que le DSM-5 soit maintenant terminé, il est toutefois vivement critiqué par une partie du corps médical psychiatrique comme présentant des classifications arbitraires et sans fondement scientifique et servant les intérêts (économiques et politiques) des laboratoires pharmaceutiques...

C'est dans un contexte où il est régulièrement fait état d'une Amérique sur-médicamentée aux psychotropes et où les liens financiers entre l'industrie pharmaceutique et certains chercheurs en psychiatrie ont récemment fait la une des journaux que des voix s'élèvent pour réclamer plus de transparence.

En effet, pour la première fois dans l'élaboration d'un DSM, les 6 différents groupes de chercheurs se sont vus contraints de signer une clause de stricte confidentialité empêchant les observateurs extérieurs de se faire une idée des débats scientifiques occasionnés dans le cadre de la rédaction-révision de ce 5^{ème} opus [86]. Des critiques s'élèvent quant à la qualité des différents articles scientifiques étayant les différents troubles.

De plus, une grande proportion des experts-psychiatres impliqués dans l'écriture des critères diagnostics pour des troubles comme la dépression et la schizophrénie ont des liens financiers avec les compagnies pharmaceutiques commercialisant des médicaments traitant ces maladies. Parmi les 170 experts qui ont contribué au DSM-IV et au DSM-IV TR, 96 d'entre eux (soit 56%) avaient de tels liens, incluant 100% des experts des groupes de travail sur les chapitres « troubles de l'humeur » et « schizophrénie et autres troubles psychotiques ». L'analyse ne révèle cependant pas l'étendue des relations avec l'industrie ou si ces liens ont précédé ou suivi leur travail sur le manuel [87].

Le cas récent de l'éminent spécialiste du trouble bipolaire chez les enfants, Joseph Biederman de l'Université Harvard, a particulièrement choqué l'opinion. Son influence dans le milieu de la psychiatrie a largement contribué à l'essor actuel du diagnostic de cette pathologie et, par conséquent, à l'augmentation drastique des prescriptions d'antipsychotiques. Le souci réside dans le fait qu'il avait omis de déclarer des revenus de 1,6 millions de \$ provenant de l'industrie pharmaceutique [88]!

Pour les détracteurs du manuel, le DSM définit les troubles en termes d'ensemble de symptômes. Alors que les « neurosciences » et la génétique révèlent des aspects communs à plusieurs troubles, la psychiatrie a tendance à ignorer les facteurs sociaux, psychologiques et culturels dans sa poursuite d'explications biologiques et ses traitements. Ainsi le collège d'experts à un temps voulu répertorier le « trouble d'anxiété-dépression mixte » (hybride de 2 troubles de l'humeur déjà existants) ou encore le « syndrome de psychose atténué » avant de faire machine arrière [89]. Il est aussi cité les week-ends d'intégration alcoolisés des fraternités masculines classés dans les addictions à l'alcool. Une autre polémique concernait les personnes catégorisées dépressive à la suite de la perte d'un proche : le DSM-5 essaie donc au moyen d'une note de différencier ces deux types de cas entre la tristesse normale (variant entre chaque individu) et la dépression.

L'impact pour la population est d'autant plus important qu'à chaque nouvelle étiquette possible, une nouvelle raison de prescrire des psychotropes s'ajoute aux anciennes d'autant que bon nombre de médecins généralistes ou de gynécologues-obstétriciens prescrivent déjà ces traitements en dehors de leur domaine de compétences [90].

Dans le DSM-5, nous recensons plus de 374 « étiquettes » contre 60 dans la toute 1^{ère} version [91]... Et bien que référence internationale à but non lucratif, l'APA, qui n'est finalement pas une association de patients ou de proches de malades, aurait touché près de 100 millions de \$ découlant de la vente de la précédente édition du DSM [91].

En réponse à ces critiques, le docteur Kupfer en charge de la mise à jour du nouveau DSM a enjoint toute personne souhaitant émettre des critères sur cette classification à le faire en ligne : il a reçu près de 11 000 notifications [89]...

(4) Place de la pathologie dans la classification

La nouvelle organisation des catégories de diagnostics (chapitres) proposée est la suivante [92] :

- Troubles neurologiques du développement
- **Troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques**
- Troubles bipolaire et connexes
- Troubles dépressifs
- Troubles anxieux
- Troubles obsessionnels compulsifs et connexes
- Troubles liés aux traumatismes et aux stress
- Troubles dissociatifs
- Troubles de symptôme somatique
- Troubles des conduites alimentaires
- Troubles de l'élimination
- Troubles du sommeil-veille
- Dysfonctionnements sexuels
- Dysphorie liée au genre
- Troubles perturbateurs du contrôle des impulsions et des conduites
- **Troubles d'abus de substances et d'addictions**
- Troubles neurocognitifs
- Troubles de la personnalité
- Paraphilies
- Autres troubles

Dans les troubles du spectre de la schizophrénie, le DSM-IV TR présentait des sous-types comparables à ceux de la CIM-9.

Sous-Type de Schizophrénie	Code CIM	Code DSM
Type paranoïde	F20.0x	295.30
Type désorganisé	F20.1x	295.10
Type catatonique	F20.2x	295.20
Type indifférencié	F20.3x	295.90
Type résiduel	F20.5x	295.60

Tableau 4 : Codes attribués aux sous-types de schizophrénie selon le DSM-IV TR et le CIM-9 [93]

Ces différents sous-types, encore d'actualité dans le CIM-10, ont été supprimés dans le DSM-5 en faveur d'une évaluation dimensionnelle des symptômes, d'une relativisation de l'importance des symptômes de premier rang ainsi que d'une clarification dans la définition des symptômes négatifs, d'une nouvelle spécification de l'évolution, d'une clarification du statut nosologique de la catatonie, et d'une délimitation plus précise du trouble schizoaffectif en le séparant de la schizophrénie et des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques [93].

La schizophrénie est maintenant associée aux troubles de personnalité schizotypique au sein du spectre de la schizophrénie [84] [85].

c) CFTM & CFTMEA : Classification française des Troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.

L'INSERM a publié en **1968** une Classification Française des Troubles Mentaux (CFTM) compatible avec le CIM-8 de l'époque. Elle visait à permettre l'application du CIM pour fournir des données statistiques hospitalières. Vingt catégories numérotées et divisées en 4 groupes composaient ce recueil et l'enregistrement devait se faire selon un code numérique de minimum 3 chiffres.

Néanmoins, après ce 1^{er} jet, le CFTM n'a pas été modifié pour la mettre en accord avec la CIM-9, le DSM-IV devenant depuis le premier choix des psychiatres français.

Une seule révision a été faite depuis par les docteurs Misès et Quemada en collaboration avec l'INSERM pour éditer la Classification française des Troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) [77]. Actuellement, nous en sommes à la CFTMEA-R2012 bien que cette classification ne s'applique qu'à une partie de la vie des patients.

Un groupe de psychiatres est actuellement constitué pour proposer une CFTM utilisable à tous les âges de la vie [77].

D. Clinique et Symptomatologie

Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution.

Détaillons maintenant l'évolution de l'apparition de ceux-ci.

1. Phase prémorbide

Des études « high-risk » évaluent de manière prospective les individus qui ont un risque statistique élevé de développer la schizophrénie. Le but est de les suivre dès leur plus jeune âge pour déterminer les caractéristiques communes entre ceux qui ont développé une schizophrénie indépendamment des hospitalisations à venir, de l'influence des médicaments ou du déroulement de la maladie. Elles ont ainsi mis en évidence les différents facteurs de risque précédemment cités et qui permettent un éventuel diagnostic rétrospectif d'une phase prodromique [94]. Cette 1^{ère} phase conduit à la constitution d'une **personnalité prémorbide vulnérable** [95].

2. Phase prodromique

Henri Ey (1900-1977), psychiatre français émérite, disait que « *la schizophrénie n'est pas au début mais à la fin* ». Cela témoigne de la présence **insidieuse** de la maladie bien avant qu'elle ne soit visible. Malgré tout, cette période peut induire en erreur : les symptômes aspécifiques n'évoluent pas impérativement vers une décompensation psychotique [94] bien que souvent la schizophrénie soit mise en exergue au moment d'une décompensation aiguë (40% des cas [95]).

Cette phase prodromique est présente entre 50% (selon Ciompi [17]) et 73,3% des cas (selon Häfner [14]) et dure en moyenne **5 ans** avec une prédominance de symptômes négatifs avant l'épisode psychotique initiateur [13] [72].

Grâce à un interrogatoire standardisé, l'IRAOS (*Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia*) impliquant 66 items et consultant l'individu, une personne de son entourage et les documents écrits disponibles à son sujet, l'étude ABC (*Age, Begin and Course*) de Häfner de 1995 a mis en évidence l'âge, le début et l'évolution de la schizophrénie chez 276 malades analysés. Près de ¾ des patients ont des prodromes et la durée moyenne entre le 1^{er} symptôme positif et la 1^{ère} hospitalisation est de 1,3 ans. Selon cette étude, 40% des schizophrènes ont un déclenchement **aigu avec une phase prodromique**.

Cette phase invisible est sans antécédents dans 25% des cas, avec des symptômes aspécifiques ou négatifs continus dans l'année précédant l'admission pour 15% et d'une durée supérieure à 1 an dans 60% des cas.

De plus, chez seulement 6,5% d'entre eux, la psychose apparaît de manière soudaine via des symptômes positifs [14] [96].

Ensuite, il existe des formes purement aiguës ou **sans phase prodromique** dans 10 à 20% des cas : le premier épisode aigu dure moins de quelques semaines et n'est alors pas accompagné de difficultés d'adaptation psychosociale préalables [14] !

La phase débutante sera résolutive intégralement dans près de 20% des cas [7].

L'intervalle écoulé entre l'apparition des 1^{ers} symptômes psychotiques et le début de la prise en charge s'appelle la DUP (*duration of untreated psychosis*) ou DPNT (durée de psychose non traitée) : elle dure en moyenne **plus d'un an** et semble avoir une valeur pronostique d'où l'intérêt de la réduire au maximum. Le raccourcissement de cette DUP et la prise en charge des patients en phase prémorbide sont des enjeux de santé publique [96]. Nous devons donc comprendre les raisons pouvant l'allonger.

1. Tout d'abord, les hommes restent plus longtemps symptomatiques car ils semblent nier davantage leurs problèmes et cherchent moins spontanément de l'aide que les femmes. Or, les hommes sont hospitalisés en moyenne 3 à 4 ans plus tôt que les femmes : un début plus précoce de la maladie induit une rupture dans le processus de socialisation avant même que les capacités de travail et de groupe soient consolidées. Les femmes en début de maladie seront donc plus capables de travailler et de vivre de façon indépendante.
2. Ensuite, les symptômes visibles attirent plus l'attention que ceux des psychoses affectives. Les symptômes négatifs restent plus souvent cachés dans le contexte familial que les positifs, entraînant également un retrait social de l'individu, donc une symptomatologie secondairement négative et augmentant ainsi cette DPNT.
3. De plus, l'entourage attribue souvent ces changements de comportement à une phase normale de l'adolescence.
4. Enfin, la peur d'être stigmatisé ajoutée à l'image négative de la psychiatrie pousse l'individu à retarder son premier recours à une aide psychiatrique [94].

a) Période aspécifique

La maladie démarre lentement avec des signes peu spécifiques apparaissant avant 25 ans, généralement lors de l'adolescence comme l'expression d'un « changement » lent et sournois. Un retrait social progressif s'opère et s'aggrave progressivement, des difficultés d'intégration avec les individus de son âge apparaissent tout comme des difficultés scolaires, des comportements d'opposition aux parents ainsi que bizarreries comportementales. Une réduction de la capacité à organiser les actes de la vie quotidienne est observée et l'individu se rapproche fréquemment de toutes sortes d'addictions dont notamment la drogue. Du fait de leur sensibilité émotionnelle, ces jeunes sont attirés par des lectures de revues religieuses, psychologiques voire ésotériques¹². Des attitudes d'enfermement et repli sur soi avec des signes « pseudo-dépressifs » sont retrouvés : l'individu évite les activités collectives (scolaires ou familiales) se déroulant autour de lui [2].

Par ordre de fréquence, nous retrouvons les symptômes suivants [98] :

1. Concentration et attention réduites.
2. Pulsions et motivations réduites – anergie.
3. Humeur dépressive.
4. Troubles du sommeil.
5. Anxiété.
6. Retrait social & repli sur soi.
7. Méfiance.
8. Détérioration du fonctionnement social.
9. Irritabilité.

b) Signes plus spécifiques

- **Retrait et isolement social** : le jeune adulte fuit le contact social et se met en retrait. Les altérations du comportement avec impulsivité, agressivité soudaine vers les autres membres de la famille ou les comportements alimentaires absurdes et inadaptés sont vécus par l'entourage comme de la paresse, alimentant les conflits et isolant davantage le sujet [7].
- **Manque de cohérence logique** : les émotions deviennent inadaptées aux situations et parfois émoussées.

¹² **Ésotérique** : se dit d'une philosophie tournée vers l'occulte, l'obscur et uniquement accessible par des cercles d'initiés [97].

- **Réduction des capacités à accomplir un comportement finalisé** : il montre une grande difficulté à se motiver, à agir, à éprouver du plaisir. Cela explique en partie l'attirance qu'il peut éprouver pour l'alcool ou les drogues : elles automatisent la réaction de plaisir et l'associe à un facteur extérieur et matériel. Le sujet reste au lit ou se lance dans des activités stériles (*exemple* : jeux-vidéo). La scolarité devient alors difficile voire impossible entretenant ainsi le retrait social.
- **Perte d'intérêts** : la désocialisation peut fréquemment amener des signes de dépression, voire même des idées suicidaires si aucune prise en charge n'est assurée à temps [94].
- **L'anxiété associée à l'insomnie, l'agitation et les difficultés de concentration** : c'est un indice de la progression vers une décompensation psychotique et l'apparition de la maladie en tant que telle. Le sujet « *se sent bizarre* », évoque « *des centaines de doutes* » et pense que « *la réalité autour de lui est en train de changer* »[7].
- **Dépersonnalisation (psychique et somatique)** : l'individu a des vécus d'irréalité, de changements de perception, de perte d'identité, de transformations corporelles qui sont rapportés sans esprit critique comme s'ils étaient réels.

Ces signes se manifestent la plupart du temps suite à un évènement banal mais vécu comme un stress important et bien identifiable par l'individu.

3. Entrée dans la psychose : phase de transition

La transition entre la phase prémorbide et le début de la schizophrénie à proprement dit peut être brutale ou progressive. À ce stade, la maladie peut se manifester selon 2 tableaux d'entrée.

✚ Soit **Tableau aigu** avec un possible **passage à l'acte** (fugue ou voyage pathologique, automutilation, acte médico-légal, suicide (le diagnostic étant alors rétrospectif)) ou, dans la majorité des cas, un **épisode psychotique aigu** (ou bouffée délirante aiguë polymorphe). Nous en distinguons 2 sortes dans le cadre de la schizophrénie :

- ✓ **La trouble psychotique bref** : il témoigne de l'association des symptômes précédents sur une durée inférieure à 1 mois.
- ✓ **Le syndrome schizophréniforme** : il dure de 1 à 6 mois avant de se résoudre complètement.

✚ Soit **Tableau chronique** plus insidieux et progressif dans 68% des cas selon l'étude ABC [14] :

- ✓ **Le trouble schizophrénique réel** qui résulte d'un dysfonctionnement d'au moins 6 mois coïncidant avec les symptômes suivants :
 - des hallucinations (le plus souvent acoustico-verbales),
 - des idées délirantes,
 - une bizarrerie se manifestant par : un contact inadapté ; un investissement dans des activités ésotériques non induit par l'environnement du sujet (présentation gothique extravagante, entrée impromptue dans une secte, pratique de la magie ou sorcellerie, intérêt pour la vie extraterrestre [99]) ; ou des conduites d'allures étranges (anorexie ou addiction par exemple).

Dans ce cas, le diagnostic est tardif et ne peut être porté qu'après 6 mois de trouble... Et plus la durée d'installation des symptômes est longue, moins bonne sera la rémission [72]. L'état indifférencié au début de la maladie n'est pas rare et peut causer des difficultés ou des erreurs diagnostiques [12].

Les altérations cognitives rapportées caractérisant l'entrée dans la schizophrénie sont une baisse du niveau scolaire ou universitaire, une incapacité à suivre l'enseignement, des échecs répétés aux examens ou aux concours (bien entendu non expliqués par une autre raison objective ou un contexte conflictuel). Ce handicap est la conséquence d'un déficit neurocognitif (altération mémoire, attention et/ou fonction exécutives).



Figure 12 : Constellation clinico-diagnostique de la psychose débutante [14]

4. Phase d'état

Les symptômes schizophréniques se répartissent en 3 dimensions principales dans leur phase d'état :

- la **positive** (appelée ainsi du fait du caractère saillant des symptômes par rapport à un comportement dit normal),
- la **négative** (résultant de la disparition de facultés dont l'existence fait partie d'une pensée, d'une activité ou d'une affectivité considérée comme normale),
- et la **désorganisation de l'être**, *anciennement dissociation* (trouble du cours de la pensée, incohérence des actions, ambivalence affective).

Les anciens sous-types de schizophrénie étaient définis en fonction de la prédominance de l'une des dimensions symptomatiques par rapport aux deux autres.

S'ajoute à ces principaux symptômes une 4^{ème} dimension **neurocognitive** dont les déficits se caractérisent par des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives. Bien qu'elle ne participe pas au diagnostic par son manque de spécificité et qu'aucun des symptômes ne soit pathognomonique de la maladie, la dimension neurocognitive joue néanmoins un rôle marqué dans le handicap psychique et la perte d'autonomie liés à la maladie [72].

La schizophrénie n'est donc pas un dédoublement de la personnalité mais simplement une fragmentation ou encore un délitement de celle-ci, contrairement aux idées reçues [7].

Les phénomènes psychopathologiques s'axent autour des 3 dimensions fondamentales suivantes :

Dimension 1) La transformation ou distorsion délirante de la réalité – symptômes POSITIFS :

Le patient exprime des pensées délirantes qui peuvent lui être imposées ou dictées par un tiers. Lorsque le premier délire est un épisode psychotique aigu, il apparaît brutalement et s'accompagne généralement d'une agitation, une agressivité ou une opposition du fait de l'angoisse qu'il génère chez le patient. De plus, les pensées du malade sont en dehors de tout contrôle et le sujet présente un écho dans ses pensées. Il est sujet à des hallucinations acoustico-verbales avec une ou plusieurs voix parlant entre elles ou discutant du sujet à la 3^{ème} personne (perception délirante et persécution).

Dimension 2) L'appauvrissement affectif et idéo-affectif – symptômes NÉGATIFS :

Ces symptômes touchent la sphère comportementale, affective et l'idéation avec une altération de la volonté, de la capacité à initier un discours ou des actions, de la motivation, de l'expression émotionnelle et du ressenti. Le patient est dans l'incapacité d'agir, d'éprouver ou de manifester la moindre émotion.

Dimension 3) La DÉSORGANISATION de la pensée :

Elle résulte de l'incapacité à conduire un comportement et/ou un discours adapté.

Elle est déterminée par des troubles formels de l'**idéation** et du **langage** comme :

- une pauvreté du contenu et une incohérence dans le discours,
- une perte des liens logiques dans les pensées et le raisonnement,
- des réponses tangentielles.

Elle peut avoir pour conséquence directe la désorganisation du **comportement** avec :

- une incongruité affective (qui va à l'encontre du savoir vivre),
- une inadéquation des modalités expressives du sujet avec le contexte émotionnel de la situation (paroles dissociées des actes) : « coq-à-l'âne » fréquents [7] [72].

N.B. : la théorie du positif et du négatif dans l'expression des symptômes ne découle pas d'une étiologie où les symptômes négatifs seraient dus à un déficit engendré par une lésion au niveau du cerveau et où les positifs découleraient d'une désinhibition de fonctions cérébrales habituellement inhibées. La littérature la décrit comme un concept athéorique : les positifs témoignent de manifestations venant s'ajouter à celles des comportements normaux et à l'inverse les négatifs sont celles que le sujet a en moins.

a) Les symptômes positifs ou productifs

Les symptômes positifs représentent l'expression la plus manifeste de la pathologie. Ils regroupent les symptômes de premier rang dits *schneideriens*, des hallucinations n'appartenant pas à ces derniers et les productions délirantes. Ils favorisent un comportement inadéquat [99].

(1) Les SPR : symptômes de premier rang

Les SPR sont les principaux symptômes positifs qui sont visibles au premier abord et qui ont une très forte valeur diagnostique. Ils caractérisent notamment la schizophrénie paranoïde. Décrits par **Kurt Schneider** (1887-1967), un psychiatre allemand en 1957, ils déterminent la **perte des limites entre le soi agissant et l'autre agissant**. En effet, ils se caractérisent par une erreur de l'affectation d'un auteur à des actions, des pensées ou des sentiments. Concrètement, le patient ressent que les autres peuvent lui voler ses pensées, en introduire dans son esprit et influencer ses actes ou ses sentiments ou encore s'adresser à lui par des voix provenant de l'environnement au même titre que n'importe quel stimulus auditif [99]. Nous appelons cela un trouble de l'ipséité¹³ [72]. En pratique :

- Soit le sujet entend autrui lui donner des ordres ou commenter ses actes alors que personne ne s'exprime de la sorte dans son environnement (hallucinations verbales) **(a)** ;
- Soit le sujet a l'impression que ses propres pensées, actions et sensations se confondent avec celle d'autrui **(b)** ;
- Soit le sujet peut interpréter de manière délirante des faits impliquant autrui **(c)**.

¹³ **Ipséité** : c'est-à-dire de l'individu propre et de ce qui fait que cette personne est unique.

(a) Les Hallucinations « classiques »

Les hallucinations chez le schizophrène sont le plus souvent auditives et généralement verbales. Certains entendent parfois des sons ou de la musique.

- **Hallucinations psychosensorielles acoustico-verbales** ou 'véritables' : le sujet entend des voix semblant provenir de son environnement sans protagoniste autour de lui avec un timbre, une intensité particulière que le patient peut localiser.
- **Hallucinations psychiques** (non sensorialisées) ou 'pseudohallucination' : le sujet entend des voix provenir de sa boîte crânienne et non via ses oreilles : elles sont perçues comme l'expression de sa pensée intimes (*caractéristique proche des pensées imposées*).

Les hallucinations s'adressent au patient à la 2nde ou 3^{ème} personne et ont le plus souvent un contenu négatif. H. Ey parle de « *trilogie du mépris, de l'injure et de la calomnie* » et les décrit comme des phénomènes étrangers car le patient n'est ni l'auteur, ni l'effecteur des actions concernées. Elles peuvent proférer des critiques, des insultes ou des menaces [100]. Ces phénomènes sont présents en permanence ou par intermittence. Nous parlons de perte d'agentivité¹⁴ **ET** du sens de la propriété dans les hallucinations verbales : le sujet ne se sent pas l'acteur/effeteur à l'origine de l'action et ne sent pas que son corps y participe [72] (*≠ syndrome d'influence voir ci-après*).

Une seule voix peut s'adresser au sujet à la :

- **2^{ème} personne** : les hallucinations formulent généralement des **ordres**.
 - Le psychiatre doit déterminer si leur contenu est agressif et peut entraîner le passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif : ces hallucinations verbales impératives sont considérées comme un critère de dangerosité du sujet et doivent systématiquement être recherchées.
 - Si l'individu ne peut y résister, il s'agit d'une indication d'hospitalisation en urgence.
 - Parfois les ordres portent sur des actes non dangereux comme de se laver ou déambuler.
- **3^{ème} personne** : la voix commente des actes et pensées du sujet.

Plusieurs voix peuvent aussi discuter entre-elles des faits et gestes du sujet [72].

(b) Perte de frontières psychiques entre soi et autrui

- **Pensées imposées** :

Le sujet ne se reconnaît pas comme l'auteur des pensées dans son esprit : elles y ont été placées par autrui selon lui. Elles sont plus **abstraites** que les hallucinations verbales ou même psychiques : ce ne sont pas des paroles. Nous parlons **d'extranéité** de la pensée car le patient n'aurait jamais eu lui-même ces idées là : c'est ce qui permet la distinction d'avec le syndrome d'influence [99].

¹⁴ **Perte d'agentivité** : ne plus savoir si l'on est à l'origine d'une action ou d'une pensée.

- **Aliénation de la pensée :**

- **Diffusion :** le sujet pense que son environnement partage ses pensées. Il a l'impression que quelqu'un de son entourage pense la même chose en même temps que lui.
- **Retrait ou Vol :** le sujet se plaint d'une brutale disparition de ses pensées qui lui auraient été retirées par une force extérieure. La différence entre le retrait et le vol résulte du fait que les pensées sont ponctionnées activement laissant place au vide dans son esprit [61].

- **Envies, actes et sensations forcées :**

Il subit une influence externe : la présence dans son esprit de pensées qui ne sont pas les siennes le force à penser, agir ou ressentir comme il l'entend. Dans certains cas, il est dépossédé de ses actes : il s'agit d'un **délire de contrôle** où le sujet se veut être le pantin d'un agent extérieur.

- **Syndrome d'influence :**

Le sujet ressent que quelqu'un d'autre que lui contrôle ses actions, pensées et sensations : il reconnaît que les pensées sont bel et bien les siennes mais induites et dirigées par une force externe. Le patient perdra uniquement le sens de l'agentivité mais le sens de propriété sera conservé [72].

(c) *La perception délirante*

- Le sujet aura des délires :

- soit compréhensibles (retrouvés chez le patient schizophrène ou chez le patient bipolaire appelés **idées pseudo-délirantes** provoquées par des perceptions) : ses idées délirantes impliquent l'interprétation inappropriée de certaines actions ou certains événements.
- soit non compréhensibles (uniquement dans le cas du schizophrène) autrement aucun lien ne peut être effectué avec des perceptions pouvant expliquer le délire.

Dans le cadre de la rédaction du DSM-IV, Andreasen et Flaum ont recensé la prévalence des différents symptômes psychotiques à partir de 6 études américaines chez les schizophrènes.

Les résultats de leurs travaux sont exposés dans le tableau ci-joint :

Hallucinations verbales en 2 ^{ème} personne	4-31%
Hallucinations verbales en 3 ^{ème} personne	13-21%
Idées délirantes d'influence	11-37%
Idées délirantes de lecture de la pensée	23-42%
Diffusion de la pensée	10-36%
Pensées imposées	6-38%
Vol de la pensée	5-17%
Au moins 1 des SPR de Schneider	28-72%

Tableau 5 : Présence des différents symptômes psychotiques chez le schizophrène (en %) [72]

Koehler *et al.* ont établi en 1977 une dichotomie entre une vision large ou étroite des SPR permettant de rendre ceux-ci plus spécifiques à la schizophrénie. Ils expliquent qu'il existe un continuum au sein de ces SPR.

La progressivité des symptômes traverse 3 continuums avec 12 stades successifs pouvant coexister :

1. Le continuum **délirant**
2. Le continuum de **l'emprise**
3. Le continuum de **l'hallucination**

Les phénomènes forcés vont jusqu'au milieu du continuum de l'emprise, ensuite ce sont des phénomènes étrangers [72].

O'grady a ensuite cherché à voir l'influence de cette vision large ou étroite sur la spécificité du diagnostic.

Sur les 99 patients de son étude, les SPR étaient présents selon l'acceptation large chez :

- ❖ 3 des 6 schizo-affectifs déprimés,
- ❖ 3 des 29 dépressif majeurs,
- ❖ 11 des 15 schizophrènes diagnostiqués,

et selon l'acceptation étroite chez :

- ❖ 2 des 6 schizo-affectifs déprimés
- ❖ et les mêmes 11 schizophrènes (**soit 73% d'entre eux**).

Donc la définition étroite les rend plus spécifique à la schizophrénie sans toutefois suffire au diagnostic formel : ils auront une valeur prédictive de 90% et une spécificité de 95% comparées aux personnes souffrant de troubles dépressifs majeurs et seront prédictifs d'un mauvais pronostic.

Néanmoins, le sevrage aux benzodiazépines ou l'accident vasculaire cérébral (AVC) sont aussi susceptibles de les engendrer. De plus, une autre étude montre que les SPR sont présents chez 83% des patients souffrant d'un trouble schizophréniforme contre 68% chez ceux diagnostiqués schizophrènes. Cette constatation est à l'origine de la suppression des différents sous-types de schizophrénie dans le DSM-5 et conforte l'hypothèse d'un continuum psychotique [72].

Parfois, le caractère intrusif des symptômes conduit le patient à les dissimuler : puisque les autres peuvent agir à distance, se montrer désagréables ou être malveillants, mieux vaut se montrer méfiant. Nous devons garder à l'esprit le caractère vindicatif des voix entendues et donc admettre qu'elles peuvent imposer une méfiance à l'égard des professionnels de santé, voir même imposer au sujet de se taire. Celui qui recueille les propos du malade doit se contenter de ce qu'il veut bien lui dire.

À contrario, certains malades parlent avec force et conviction de leurs symptômes notamment des hallucinations auditives qui restent parmi les troubles les plus spécifiés par les patients schizophrènes. Si l'on considère que les voix s'expriment de manière intelligible, nous pouvons comprendre pourquoi les patients parleraient plus facilement de ces manifestations verbales d'autant que les autres symptômes psychotiques sont insidieux parfois indicibles. Cela laisse entendre qu'ils sont sous-estimés [101].

(2) Autres symptômes

(a) *L'automatisme mental*

Le sujet a la sensation que ses pensées se déroulent de manière automatique et hors de son contrôle sans néanmoins ressentir l'emprise d'autrui ! Il y a une robotisation de ses actes. Il est très fréquent lors d'un début aigu de la pathologie [99].

(b) *Les hallucinations cénesthésiques*

Ce sont des sensations erronées concernant la sensibilité profonde en dehors de tout processus physiologique ou pathologique : *exemple* une chaleur ressentie dans l'abdomen, une sensation bizarre dans la boîte crânienne ou l'impression de vivre un rapport sexuel [99]. Elles sont toutefois plus rares.

(c) *Les hallucinations olfactives*

Peu fréquentes, les sujets rapportent de mauvaises odeurs perçues, en l'absence objective de celles-ci, comme des gaz que leur voisinage diffuse chez eux dans le but de leur nuire [99].

(d) *Autres hallucinations*

Les hallucinations **psychomotrices** se manifestent par la sensation de faire un mouvement alors que celui-ci n'a pas été exécuté. Elles peuvent toucher un membre du corps, le corps entier ou encore toucher la parole. Sinon, des hallucinations **visuelles** et **tactiles** (concernent la sensibilité superficielle) sont rarement retrouvées et correspondent plutôt à des causes toxiques ou organiques [72].

(e) *Le délire « paranoïde »*

Ce sont des idées délirantes dont la conviction ne repose que sur des données issues du réel. Le délire s'ancre dans le vécu pathologique du sujet (SPR et automatisme mental) mais aussi sur la base d'intuitions infondées ou d'interprétations erronées. Aucun rapport logique ne peut être fait quant à un quelconque facteur déclenchant rationnel. Il est flou, non structuré, polymorphe et l'intrication de plusieurs thèmes rend difficile sa compréhension (*≠ délire paranoïaque : monothématique, structuré entraînant une conviction inébranlable*) [99].

- Les thèmes évoqués peuvent être les suivants [72] :
 - **La persécution** : « on cherche à me nuire »,
 - **L'influence** : « une force a pris le contrôle de moi »,
 - **La référence** : « ce n'est pas un hasard : on me fait passer un message »,
 - **La possession** : « un démon s'est emparé de mon corps »,
 - **Les convictions mystiques** : « j'ai une relation privilégiée avec Dieu qui me guide »,
 - **La mégalomanie** : « mes pouvoirs me permettront d'accomplir un grand projet »,
 - **L'hypocondrie ou la négation d'organe.**

Comme nous l'avons vu, les perceptions délirantes des SPR rendent méfiant et secret le sujet car elles suscitent suspicion et méfiance à l'égard d'autrui. Une relation de confiance avec le soignant permet de mettre à jour ces idées délirantes. Inversement, le délire paranoïde s'exprime **ouvertement** parfois même de manière spectaculaire [72].

b) Les symptômes négatifs ou déficitaires

Les symptômes négatifs **primaires** (inhérent au processus psychopathologique) sont à distinguer des **secondaires** découlant des symptômes positifs de la schizophrénie, des EI des antipsychotiques (extrapyramidaux notamment) ou de l'existence de symptômes dépressifs associés et/ou à l'institutionnalisation. Le fait que leur expression soit moins spectaculaire que les symptômes positifs ne les rend pas pour autant moins invalidants : ils sont centraux dans la souffrance exprimée par les patients et compromettent fortement leur activité.

Ils sont retrouvés au 1^{er} plan dans certaines formes de schizophrénie (résiduelle et indifférenciée), restent les plus stables dans le temps et sont peu sensibles au traitement.

(1) Symptômes touchant l'idéation et la sphère comportementale

(a) L'aboulie

Elle se caractérise par un affaiblissement de la volonté [72] [99].

(b) L'apragmatisme

Il résulte d'un déficit de la capacité à entreprendre des actions et d'un appauvrissement du discours [72] [99].

(c) L'anergie

C'est la perte d'énergie vitale ressentie par le patient. Elle induit une perte de prise d'initiatives en l'absence de sollicitations externes [72] [99].

(d) L'incurie

Dans ce cas extrême, le schizophrène n'est plus capable de prendre soin de lui-même. Elle se manifeste parfois avec un syndrome de Diogène¹⁵ associé marquant la désorganisation profonde de l'être et le déni face à ses problèmes [72] [99].

(2) Symptômes touchant la sphère affective

(a) Le retrait social

Elle est caractérisée par une diminution des échanges interpersonnels. Le sujet rompt toute relation avec le monde qui l'entoure et s'isole.

(b) L'anhédonie

Nous pouvons la définir par l'incapacité à ressentir du plaisir que ce soit le sien ou celui d'autrui. Le patient ne peut donc prendre part à l'environnement social qui l'entoure renforçant donc son isolement **(a)**.

¹⁵ **Syndrome de Diogène** : syndrome caractéristique d'un trouble du comportement conduisant à une vie négligée voire insalubre avec un déni important (les sujets sont incapables de se séparer de leurs biens... même de leurs ordures !).

(c) L'apathie

Elle résulte de l'incapacité à réagir aux stimulations de l'environnement : des études ont notamment prouvé que les malades ont un déficit de perception des émotions faciales d'autrui dès le début de la maladie et de manière stable dans le temps. Elle majore ainsi l'altération du fonctionnement social du patient tout comme les troubles de l'attention ne permettant pas de se concentrer suffisamment pour capter des informations pertinentes sur le visage de l'entourage du patient [102] (cf. Désorganisation).

(d) La froideur affective : perte d'empathie

Elle se caractérise par la diminution de réactivité émotionnelle face aux stimuli importants. Le malade ne peut ressentir ou exprimer pleinement ses émotions propres vis à vis de la situation à laquelle il est confronté. Associé à cela l'incapacité de percevoir les émotions exprimées par autrui, une pauvreté affective importante entraîne voire aggrave les difficultés de communications. Cela renforcera encore l'isolement social du malade (a).

c) La désorganisation

Elle se caractérise par l'incapacité du patient à construire un discours ou un comportement cohérent. Elle peut affecter le cours de la pensée et la construction du langage d'une part et le comportement et les affects d'autre part.

(1) Troubles de la pensée et du langage

Le patient présente un discours circonlocutoire (il emprunte des chemins très indirects pour atteindre son but). Ses paroles sont caractérisées par une tangentialité (il élude une partie des propos ou répond carrément à côté), des barrages (il s'arrête brutalement et de manière injustifiée quand il parle), une incohérence et des pensées illogiques, et enfin un discours dit allusif (rempli de sous-entendus inappropriés) et diffus (dispersé dans tous les sens sans but clairement établi).

Les troubles du langage se caractérisent par des néologismes (mots inventés), des paralogismes (attribution d'un sens nouveau à des mots existants), un agrammatisme et enfin une **schizophasie** : langage non compréhensible qui n'est d'ailleurs pas destiné à l'être [72].

(2) Trouble du comportement et des affects

Le comportement désorganisé ne répond pas à des motivations explicables : incohérent par définition, il est constitué d'actions s'enchaînant de manière irrationnelle.

Nous retrouvons une ambivalence (coexistence de deux intentions opposées dans les actes ou les dire du patient), un maniérisme (l'individu exprime une gestuelle excessive voire déplacée), une bizarrerie avec des actes insolites (étrangeté du comportement et des affects se traduisant par un comportement irrationnel (*exemple* : des rires immotivés)), une impénétrabilité (le patient est « clos » : ses émotions sont inaccessibles) et enfin un négativisme (il manifeste une attitude d'opposition active).

d) **Troubles cognitifs associés**

Ces troubles cognitifs peuvent être eux aussi primaires, secondaires aux symptômes de la schizophrénie (un patient très délirant aura logiquement de la difficulté à se concentrer) ou iatrogènes [72]. Quoiqu'il en soit, ils contribuent grandement à l'handicap généré par la schizophrénie. Ces altérations neurocognitives se manifestent par des troubles des **processus contrôlés**.

Les plus fréquentes fonctions touchées sont :

- la **mémoire** (en particulier celle du travail et la mémoire à long terme),
- l'**attention** (difficulté à discriminer un stimulus),
- le **langage**,
- et les **fonctions exécutives** (flexibilité cognitive ; initiation, planification et hiérarchisation des actions ; traitement du contexte et capacité à générer des actions ou des concepts) [19].

En plus de ces troubles, des fonctions spécifiques sont aussi touchées à savoir :

- l'**agentivité** [72],
- la **métacognition**¹⁶
- et la **cognition sociale** [19].

• **Le cas de la cognition sociale** : Elle recouvre l'ensemble des processus de traitement de l'information qui préfigurent les relations interpersonnelles : les informations faciales, le traitement de la prosodie¹⁷, des informations gestuelles, la théorie de l'esprit (capacité à se représenter les états mentaux d'autrui [19]). Son dysfonctionnement peut favoriser la production de symptômes aussi bien positifs (majoritaires) que négatifs :

- Les positifs le seront du fait de l'incompréhension des intentions et des désirs des autres conduisant ainsi le malade à ressentir de l'insécurité puis des persécutions.
- Les négatifs le seront du fait du retrait social engendré par cet appauvrissement des relations dérivant vers le désintérêt.

Une mauvaise cognition sociale a donc un impact important sur l'insertion sociale et/ou professionnelle du malade et contribue à accentuer les troubles neurocognitifs.

Il sera utile d'objectiver ces troubles par un bilan neuropsychologique, surtout dans le cadre d'une réinsertion socioprofessionnelle car ils sont hétérogènes et peu souvent caractérisés par le patient lui-même. La **remédiation cognitive** vise à reconditionner le patient pour affronter au mieux les tâches de la vie quotidienne (cf. Partie III).

¹⁶ **Métacognition** : Savoir penser sur ses propres pensées.

¹⁷ **Prosodie** : Variation de ton, de tonalité, d'accent, d'intonation en fonction des émotions que l'on désire transmettre à l'interlocuteur.

5. Résumé

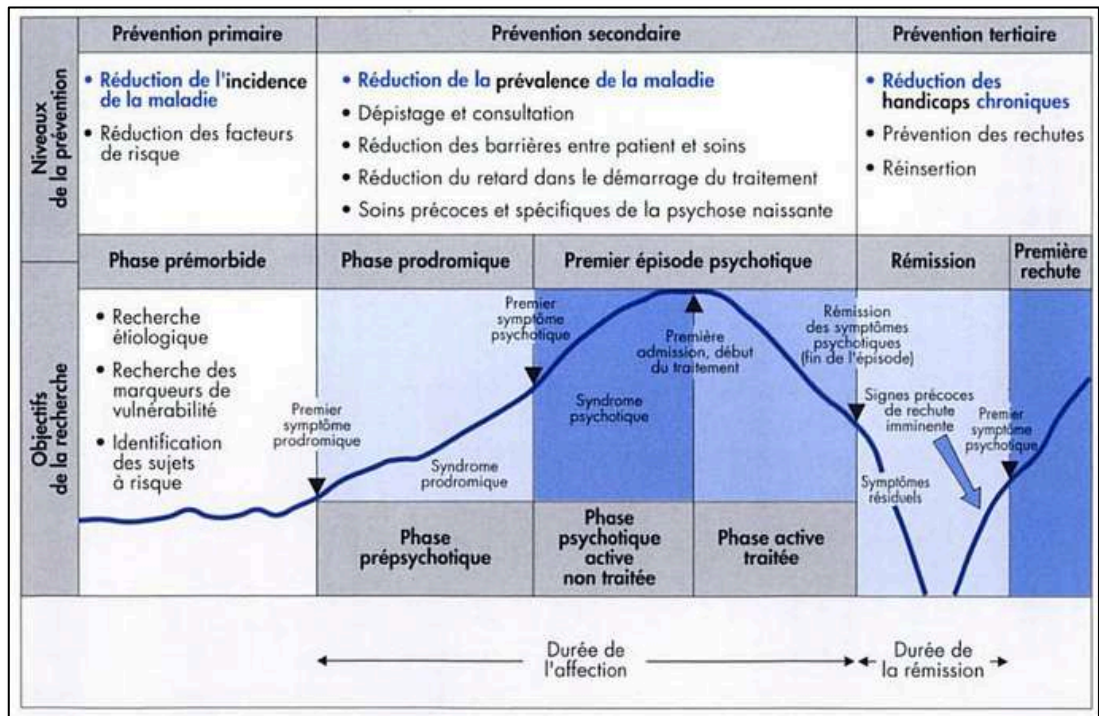


Figure 13 : Les différentes phases de la schizophrénie débutante [14]

E. Différentes formes cliniques

Comme nous l'avons vu précédemment, aucune dimension symptomatologique seule ne permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de schizophrénie. Les classifications actuelles prennent en compte cela puisqu'elles ne préconisent pas seulement une association de symptômes pour retenir le diagnostic [26]. Le DSM-IV TR tout comme le CIM-10 font état de 5 différentes formes de schizophrénie. Néanmoins le DSM-5 revient sur cet acquis en ne distinguant plus les différents sous-types mais parle d'un continuum schizophrénique [85].

Revoyons tout de même ces formes cliniques observables du DSM-IV TR qui caractérisent les différents sous-types retrouvés dans ce continuum.

1. Schizophrénie paranoïde

La schizophrénie est dite paranoïde lorsque les symptômes positifs sont au premier plan [99] [103].

2. Schizophrénie désorganisée

La schizophrénie est dite désorganisée lorsque la désorganisation du discours, du comportement et des affects est au premier plan [99] [103]. Elle est similaire à l'hébéphrénie ou l'héboïdophrénie (ou schizophrénie pseudo-psychotique) du DSM-IV TR [103] : les passages à l'acte impulsifs parfois violents sont associés à la désorganisation.

3. Schizophrénie indifférenciée

La schizophrénie est dite indifférenciée si le tableau clinique ne se caractérise pas par une prédominance marquée de symptômes positifs ou catatoniques ou de désorganisation contrairement aux symptômes négatifs et/ou aux troubles cognitifs [103].

4. Schizophrénie catatonique

Les patients présentent des troubles moteurs spécifiques au premier plan. Les principaux symptômes retrouvés sont la catalepsie¹⁸, la stupeur, une activité motrice excessive et stérile non influencée par des stimulations extérieures, un négativisme, des positions ou des mouvements bizarres ou stéréotypés et des attitudes en miroir. Cette forme là est rare.

¹⁸ **Catalepsie** : elle désigne la suspension complète du mouvement volontaire des muscles dans la position où ils se trouvent.

En phase cataleptique, le patient suspend complètement son activité motrice volontaire et reste figé dans une attitude bizarre et plastique. Un tiers peut modifier sa posture du fait d'une flexibilité cireuse contrairement à l'état de stupeur, aussi retrouvé, qui correspond à une catalepsie de moindre intensité (l'individu est figé sans bizarrerie). Le négativisme est une opposition non justifiée aux consignes avec maintien d'une attitude rigide et non modifiable. Les attitudes en miroir retrouvées peuvent être l'écholalie (répété ce que dit l'interlocuteur), l'échopraxie et l'échomimie (reproduire les gestes et les mimiques de l'interlocuteur). La catatonie peut également se caractériser par des préservations motrices et verbales : répétition inopportune de certains actes et de certaines paroles et suggestibilité (obéissance automatiquement aux ordres donnés) [72] [103].

5. Schizophrénie résiduelle

La schizophrénie résiduelle représente un sous-type évolutif de la maladie se développant après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée et se caractérisant par une symptomatologie peu intense mais persistante de symptômes principalement négatifs [103].

F. Diagnostic

De par sa survenue insidieuse et son hétérogénéité, poser un diagnostic de schizophrénie demeure difficile. Ce diagnostic est purement clinique : il n'existe aucune anomalie biologique ou structurale pathognomonique. Toutefois devant un tableau évocateur, des examens para-cliniques doivent impérativement être réalisés simultanément : un diagnostic positif sera élaboré conjointement au diagnostic différentiel et qu'après une évaluation fonctionnelle [99].

Voyons comment le diagnostic est porté en fonction des différentes classifications et quels sont les diagnostics différentiels possibles.

1. Diagnostic Positif

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) édite en 2007 le guide de l'ALD n°23, dites des « affections psychiatriques de longues durées » qui reflète la structure essentielle de prise en charge du patient schizophrène par le professionnel de santé [5]. Celui-ci est revisité annuellement, la dernière mise à jour publiée datant de Mars 2012 [104]. Elle liste l'ensemble des prestations nécessaires pour la prise en charge usuelle d'un malade schizophrène en ALD :

- **Dans un 1^{er} temps**, le diagnostic doit se faire selon l'une des catégories de la classification CIM-10 ;
- **dans un 2nd temps**, il se base sur l'ancienneté de l'affection devant dépasser 1 an et reposer sur des repères chronologiques précis du soignant référant ;
- enfin **dans un 3^{ème} temps**, il tient compte de la sévérité du handicap que l'affection occasionne dans la vie quotidienne du patient selon des aspects affectifs, cognitifs et comportementaux et en liens directs avec l'affection.

Une ALD initiale peut donc être établie pour une durée de 5 ans renouvelable.

a) Bilan initial (diagnostic et évaluation)

(1) Objectif

Il a pour objectif d'établir un diagnostic le plus précocement, avec le concours d'un spécialiste. Ce bilan vise aussi à identifier les comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que les conduites addictives associées, à évaluer les risques d'auto-agressivité (notamment suicidaire) ou éventuellement d'hétéro-agressivité, les possibilités de soutien de l'entourage et de planification de la prise en charge et des modalités thérapeutiques et enfin à délivrer une information thérapeutique adaptée au patient et à son entourage. Tout cela dans le but d'établir une alliance thérapeutique de confiance avec le patient [5].

(2) Personnel impliqué

La détection de la maladie incombe à tout médecin, qui devrait en particulier rechercher les symptômes constituant la phase prodromique notamment à l'adolescence et chez le jeune adulte. L'évaluation nécessite ensuite un recours précoce aux médecins spécialistes : psychiatres, pédopsychiatres (si formes infantiles et précoces), neuropsychiatres ou neurologues (si difficultés diagnostiques).

La prise en charge globale nécessite une coopération :

- entre **les différents soignants** : psychiatres, pédopsychiatres, médecins traitants, médecins scolaires ou du travail, psychothérapeutes, infirmiers hospitaliers, privés ou scolaires, psychologues, et autres spécialistes ;
- avec **les différents travailleurs sociaux** : assistants sociaux, éducateurs, aides à domicile ;
- avec **les associations de familles de patients** ou **de patients** pour mieux comprendre par l'écoute et l'échange d'expériences et d'informations.

Cela encourage donc une prise en charge pluridisciplinaire dès le diagnostic de la pathologie. La coordination et la coopération des professionnels de santé sont primordiales quelque soit le niveau de la prise en charge (diagnostic, hospitalisation, traitement, suivi du patient, soutien de l'entourage) pour le bon déroulement des protocoles de soins [5].

(3) Que contient le bilan initial ?

Pour établir le diagnostic, il faut repérer la présence de comorbidités et disposer des éléments biologiques, psychologiques et sociaux permettant d'orienter la prise en charge. L'établissement de ce bilan nécessite le plus souvent plusieurs évaluations du fait du polymorphisme et de l'aspect potentiellement trompeur des manifestations initiales. Il est aussi important de tenir compte des informations de l'entourage.

L'entretien permet de préciser en particulier les symptômes présents et passés, l'influence de traitements antérieurs éventuels, l'existence de comorbidités (risque suicidaire notamment), de prises médicamenteuses, de conduites addictives, et plus généralement de repérer les facteurs de risque de mauvaise observance. Il évalue également les possibilités de soutien social et relationnel.

Au moment de l'instauration du traitement médicamenteux, le bilan initial comporte :

- **des données cliniques** : poids, taille, IMC [poids (kg)/taille (m²)], périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle, état général et antécédents somatiques ;
- **et des examens complémentaires** : glycémie, bilan lipidique, hémogramme & plaquettes, transaminases, créatinine, ionogramme sanguin, électrocardiogramme et pour les femmes : test de grossesse.
- D'autres **examens biologiques** (dosage de prolactine, recherche de toxiques), **d'imagerie** (TDM, IRM), de **neurophysiologie** (EEG) et des bilans psychométriques ou cognitifs peuvent être envisagés à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

La nécessité d'une hospitalisation en urgence doit être ensuite évaluée notamment en cas d'auto- ou d'hétéro-agressivité, de situation de crise, de troubles du comportement majeurs ou de situation d'isolement en concertation avec le soignant référent [5] [105]. Elle est régit par la loi concernant les soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou sur décision d'un représentant de l'état [105].

Une information adaptée doit être systématiquement proposée au patient et à son entourage : de nombreux documents et brochures d'informations sont mis à disposition [106].

b) Diagnostic selon la CIM

(1) Chapitre F de la CIM-10

Cette classification retient seulement 4 formes de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique (proche de la forme désorganisée du DSM-IV TR), catatonique et indifférenciée.

Pour poser le diagnostic, il faut au moins **1 de ces symptômes pendant plus de 1 mois** :

- ❖ Écho de la pensée, pensées imposées, retrait de la pensée ou diffusion de la pensée ;
- ❖ Syndrome d'influence ou perception délirante ;
- ❖ Hallucinations verbales (2^{ème} ou 3^{ème} personne) ou autres types de voix hallucinatoires provenant du patient ;
- ❖ Délire persistant, culturellement inapproprié et rationnellement impossible.

Sinon, il peut aussi reposer sur l'association de **2 symptômes suivants** :

- ❖ Hallucinations persistantes quelle qu'en soit la modalité présentes tous les jours pendant plus d'1 mois si accompagnées d'un délire sans contenu affectif patent ou d'idées surinvesties et persistantes ;

- ❖ Néologismes, barrages ou troubles du cours de la pensée avec un discours incohérent ou illogique ;
- ❖ Comportement catatonique comme excitation, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur (catalepsie de moindre intensité, figé sans attitude bizarre et plastique) ;
- ❖ Symptômes négatifs (sans dépression ou au décours d'un traitement neuroleptique) comme une apathie, une pauvreté du discours, un émoussement ou une incongruité des réponses émotionnelles [107].

(2) Changements dans la CIM-11

Des travaux sur la nouvelle version sont en cours jusqu'à fin 2015 et seront soumis à approbation de l'assemblée générale de l'OMS courant 2017. Dans la nouvelle classification, il est prévu de substituer le classement en codes alphanumériques de 0 à 9 du chapitre F en une vingtaine de nouveaux chapitres, identifiés par une lettre : pour la schizophrénie, le sous-chapitre F2 « *Schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants* » serait nouvellement intitulé « **troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques primaires** » [108].

Le changement le plus important concerne l'élimination des sous-types classiques qui seront remplacés par une évaluation des symptômes descriptifs de la schizophrénie, à savoir :

- Positifs / Négatifs / Dépressifs / Maniaques / Psychomoteurs / Cognitifs.

Un autre changement prévu est l'inclusion d'une distinction entre « premier épisode » et épisodes récurrents et multiples.

c) Diagnostic selon le DSM

(1) DSM-IV TR

Elle tient compte de l'expression clinique des 3 principales dimensions, également de la chronicité du trouble et son retentissement.

Critère A - Symptômes caractéristiques (phase active) – au moins 2 présents sur les 5 pendant plus d'1 mois (ou moins si réponse favorable au traitement) :

- Idées délirantes* ;
- Hallucinations* ;
- Discours désorganisé (« coq à l'âne fréquent ») ;
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
- Symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie¹⁹, perte de volonté).

¹⁹ **Alogie** : difficulté à tenir une conversation, personne qui ne trouve pas ses mots et fait des réponses brèves et évasives [4].

Critère B - Dysfonction sociale des activités :

- Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement (travail, relations interpersonnelles) ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation.

Critère C - Durée :

- Des signes permanents de la perturbation persistent pendant **plus de 6 mois**.
- Ces signes doivent comprendre au moins 1 mois (ou moins si réponse favorable au traitement) de symptômes du **Critère A** et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.
- Pendant ces périodes, les symptômes peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou au moins 2 symptômes du **Critère A** mais sous une forme atténuée (*exemple* : croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Critère D - Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur :

1. Soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été retrouvé simultanément aux symptômes de la phase active ;
2. Soit parce que, si c'est le cas, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

Critère E - Exclusion d'une affection médicale générale ou due à une substance (drogue donnant un abus ou médicament)

Critère F - Relation avec un trouble envahissant du développement :

- S'il y a antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie ne se fait que si des idées délirantes ou les hallucinations prononcées le sont pendant au moins 1 mois (ou moins si réponse favorable au traitement) [103].

** N.B. : 1 seul symptôme du Critère A est requis si*

- *les idées délirantes sont bizarres ;*
- *les hallucinations consistent en 1 voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet ;*
- *plusieurs voix conversent entre-elles.*

(2) Changements dans le DSM-5

Du fait de leur instabilité au cours du temps et de leur manque d'utilité diagnostique, les différents sous-types évoqués précédemment ont aussi disparu dans le DSM-5 [108]. De plus, des modifications ont été apportées au **Critère A** [109] [110] :

Critère A - Symptômes caractéristiques (*phase active*) – au moins 2 présents sur les 5 pendant plus d'1 mois (ou moins si réponse favorable au traitement) **dont au moins (1), (2) ou (3)**.

- (1) Idées délirantes ;
- (2) Hallucinations ;
- (3) Discours désorganisé ;
- (4) Comportement psychomoteur grossièrement perturbé tel qu'une catatonie ;
- (5) Symptômes négatifs (diminution des affectifs, alogie, retrait social).

Nous pouvons noter que le comportement désorganisé du **Critère A** n'est plus associé à la catatonie puisque ce sont en effet des symptômes bel et bien distincts. Un seul symptôme de premier rang ne suffit plus pour remplir le critère du fait de leur non spécificité et de la difficulté à différencier un délire bizarre d'un non-bizarre : dorénavant, 2 symptômes minimums sont nécessaires à chaque diagnostic dont au moins un des « symptômes positifs » [84] [108]. Le critère F a aussi été clarifié [109].

2. Diagnostic différentiel

Au moment de l'adolescence, tout individu peut présenter un comportement particulier ; c'est son caractère étrange, atypique et souvent non partagé par son cercle d'amis habituels qui doit alerter dans le cadre de la maladie. Ces troubles peuvent en effet être retrouvés dans d'autres affections sans en être la cause primaire ! Par exemple, des maladies métaboliques, des maladies endocriniennes (maladie de Cushing ou maladie d'Addison), des maladies neurologiques comme l'épilepsie, des maladies neurodégénératives, une tumeur cérébrale, un AVC ou encore des anomalies chromosomiques (microdélétionnelle) peuvent présenter des symptômes schizophréniques.

Au sein des maladies psychiatriques, les épisodes thymiques (maniaques) des troubles bipolaires (anciennement psychose maniaco-dépressive) peuvent aussi sembler similaire à une symptomatologie trompeuse [2] [72].

a) Différentiel Psychiatrique

Face à un tableau psychotique aigu, il est important d'éliminer systématiquement les causes organiques, iatrogènes ou toxiques. Le diagnostic de schizophrénie ne sera alors retenu qu'après la recherche infructueuse de ces différentes étiologies.

En dehors de ces étiologies, un épisode psychotique sur ses premières semaines d'évolution peut évoquer différentes maladies mentales : un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques (manie délirante avec manifestations thymiques au premier plan évoluant en rémission puis récursive), un trouble schizophréniforme (évolution favorable en moins de 6 mois), un trouble psychotique bref (évolution favorable en moins de 1 mois), un deuil pathologique ou encore une psychose puerpérale (ces 2 dernières causes sont à juger selon l'histoire récente du patient) (cf. Figure 12) [72].

En phase chronique, il faudra le distinguer d'un trouble délirant, d'un trouble bipolaire ainsi que d'une personnalité schizotypique ou schizoïde.

(1) Trouble de la personnalité de type schizoïde ou schizotypique

Les troubles de la personnalité ont des points communs avec la personnalité schizophrène : un retrait social et une froideur avec d'importantes difficultés interpersonnelles chez le *schizoïde* et des idées non délirantes de référence, de la bizarrerie et de la méfiance chez le *schizotypique*, néanmoins ces troubles de la personnalité ne sont pas associés aux troubles caractéristiques de la schizophrénie (délire, hallucinations, désorganisation et symptômes négatifs) [72]. Les individus sont excentriques de part leur apparence ou leur comportement et présentent des distorsions cognitives comme des superstitions, la télépathie, des idées de référence. Ils peuvent toujours évoluer secondairement vers un épisode psychotique caractérisé. Selon le DSM-5, nous considérons que ces troubles de la personnalité constituent un phénotype atténué et partagent les mêmes origines étiopathogéniques que la schizophrénie confortant l'idée d'un continuum psychotique [111].

(2) Trouble bipolaire

S'il est possible de confondre les deux états psychiques lors d'un épisode aigu, leur **évolution** permet de les distinguer : les troubles bipolaires sont caractérisés par une évolution cyclique entrecoupée d'intervalles libres contrairement à la schizophrénie qui évolue en un seul tenant et de manière déficitaire. Le trouble bipolaire en phase maniaque revêt un délire systématisé sans syndrome négatif ou encore de désorganisation. Il est présent chez 1% de la population et apparaît plus tard que la schizophrénie (30-40 ans). De plus, la manifestation psychotique (symptômes délirants et hallucinatoires) suit une période de trouble de l'humeur, contrairement à la schizophrénie où elle la précède [111].

Cette proximité de symptômes entre schizophrénie et trouble bipolaire, dont le trouble « schizo-affectif » est identifié comme intermédiaire, permet d'évoquer un continuum physiopathologique entre les 2 maladies : nous retrouvons en effet la même symptomatologie dans 90% des cas de ces 3 diagnostics [2].

Néanmoins, les plus pertinents des symptômes sont les négatifs pour discriminer une schizophrénie en phase aiguë ou un trouble schizoaffectif d'un épisode thymique. En revanche, rien ne permet de les distinguer en terme de symptomatologie positive [111].

Enfin, des divergences dans l'étude neuro-anatomique de patients schizophrènes et bipolaires précoces attestent d'un processus développemental différent au niveau du SNC [30].

(3) Autres troubles psychiatriques non chroniques

Nous retrouvons :

- ✓ le **trouble envahissant du développement** (TED) où les troubles de la cognition sociale sont au premier plan ;
- ✓ le **trouble obsessionnel compulsif** (TOC) sévère et la **phobie sociale** sévère où le vécu affectif est préservé et où le patient, en plus d'être conscient du trouble, ne délire pas et demande des soins ;
- ✓ l'**anorexie mentale** sévère où aucun délire ou ni hallucination n'est exprimé ;
- ✓ et enfin, le **trouble dissociatif sévère** (ou psychose hystérique) où le patient est hystérique mais vit son délire de l'extérieur.

(4) Résumé

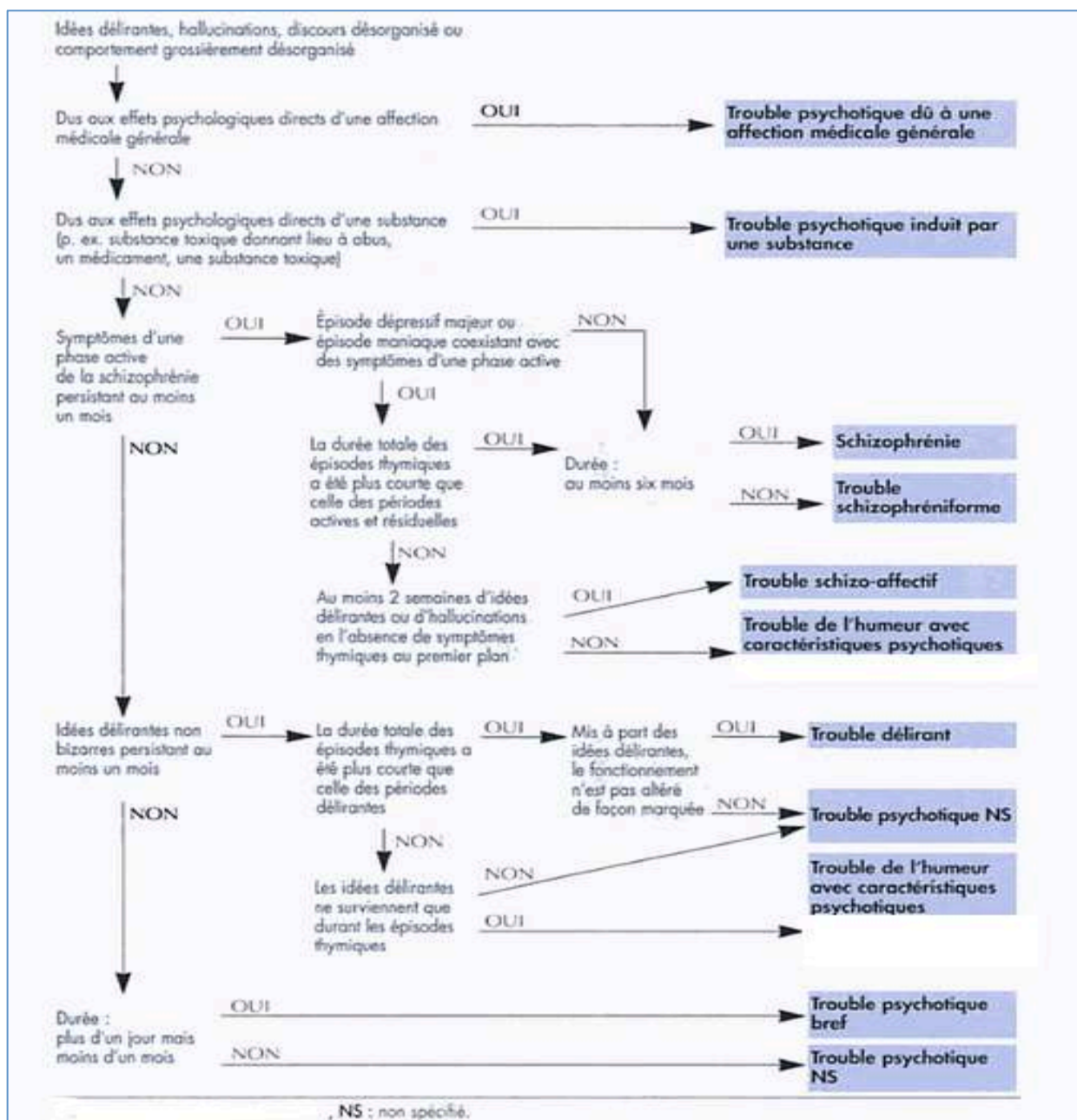


Figure 14 : Diagnostic différentiel des troubles psychotiques selon le DSM-IV [14]

b) Différentiel organique

Un examen clinique rigoureux et un bilan para-clinique initial doivent être mis en place chez tout patient présentant un trouble psychotique pour permettre d'éliminer les causes suivantes.

(1) Causes endocriniennes

(a) Hypothyroïdie

Parmi les patients non traités en hypothyroïdie, 10% d'entre eux présentent des symptômes psychotiques (hallucinations, délire, désorganisation et symptômes négatifs) après une symptomatologie évocatrice d'un trouble endocrinien : perte ou prise de poids, perte de cheveux, frilosité, aménorrhée. Un dépistage en TSH (*thyroestimuline hormone*) et en T4 (*tétra-iodothyronine*) met en évidence ce trouble et 75% des patients touchés seront résolutifs par une supplémentation hormonale [111].

(b) Syndrome de Fahr

Il correspond à une calcification des noyaux gris centraux due à une anomalie du métabolisme du calcium : l'analyse dénote une hypoparathyroïdie caractérisée par des signes neurologiques (crises d'épilepsie et syndrome parkinsonien). Ce syndrome peut être associé à un délire et des hallucinations et est mis en évidence après un scanner cérébral et un dosage de la PTH (*parathormone*) [111].

(c) Maladie de Cushing

Elle est secondaire à un hypercorticisme ACTH-dépendant (*adrénocorticotrophic hormone*) dont la cause la plus fréquente est un adénome hypophysaire. En cas d'ACTH trop élevée, il y a des manifestations schizophréniformes [111].

(2) Causes métaboliques

Toutes ces maladies ont en commun un défaut d'action enzymatique : soit de synthèse, soit de dégradation.

De manière non exhaustive, il est rapporté que la porphyrie aiguë intermittente, la maladie de Wilson ainsi que les troubles du cycle de l'urée peuvent induire une confusion dans le diagnostic.

(3) Causes infectieuses

(a) Neurosyphilis

L'infection parasitaire à *Treponema pallidum* se traduit par une maladie vénérienne nommée **syphilis**. Dans sa forme cérébrale, la symptomatologie est proche de celle de la schizophrénie. La maladie présente des troubles psychiatriques similaires dans 19% des cas [111].

(b) VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Cette infection doit systématiquement être recherchée chez les populations à risque et les sujets jeunes : 3 à 5% des cas de séropositifs développent des troubles psychotiques secondaires [111].

(4) Causes neurologiques

Des tumeurs cérébrales à croissance lente tels que les gliomes de bas grade ou les méningiomes peuvent provoquer ces symptômes.

Des symptômes psychotiques sont retrouvés chez 7 à 10% des patients épileptiques. Si des hallucinations visuelles font parties des symptômes, un examen neurologique, un EEG et une IRM doivent systématiquement être pratiqués.

Dans les maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer (présence de protéine tau dans la constitution fibrillaire), 50% des patients montrent des symptômes psychotiques tardifs avec des troubles du comportement, des manifestations persécutives et hallucinatoires.

La maladie de Creutzfeld-Jakob (maladie à prion) s'accompagne d'hallucinations visuelles dans 15% des cas mais l'EEG est pathognomonique.

(5) Causes génétiques

- **Altération chromosomique type Microdélétion 22q11 (ou 22q11DS)**

Cette microdélétion s'appelle aussi syndrome vélocardiofacial ou **syndrome de DiGeorge**. C'est le syndrome microdélétionnel le plus fréquent dans la population générale avec un rapport de 1 pour 4 000 naissances. Les manifestations cliniques associent une dysmorphie pharyngée, des malformations cardiaques congénitales, des anomalies du squelette, du thymus et des parathyroïdes avec un phénotype neurocomportemental. Ces patients présentent des troubles psychotiques d'allure schizophrénique dans 30% des cas avec des troubles cognitifs spécifiques (retard mental variable et troubles visuo-spatiaux constants). De plus, cette affection est diagnostiquée chez 5% des enfants avec une forme schizophrène précoce. L'anomalie se confirme par hybridation de sondes fluorescentes *in situ* (technique FISH).

(6) Causes iatrogènes

- **Consommation de drogues ou médicaments et sevrage**

Nous trouvons entre autres, le monoxyde de carbone, les dérivés organophosphorés, le mercure, le plomb, le chlorure de méthyle, l'éthanol, les hallucinogènes (notamment LSD), l'ergot de seigle, l'alcool (intoxication comme sevrage), les amphétamines et le cannabis comme substances dont la consommation peut amener à une confusion avec la schizophrénie.

- **Médicaments psychoactifs**

Certains traitements peuvent favoriser des troubles cognitifs dits iatrogènes confondus avec la schizophrénie : les correcteurs antiparkinsoniens et les neuroleptiques anticholinergiques avec des troubles attentionnels ou les benzodiazépines avec des troubles mnésiques [99].

G. Evolution à la phase résiduelle et Prévention

Bien qu'elle soulève à nouveau la question du manque de consensus (allant vers la guérison dans 50% des cas quand d'autres voient une maladie chronique dont l'on ne guérit jamais vraiment), la schizophrénie en phase résiduelle peut évoluer à long terme de 3 manières différentes [11].

- 1) Tout d'abord, **25 à 30%** des schizophrénies évoluent *ad integrum* : les patients retrouvent une insertion socioprofessionnelle satisfaisante avec une quasi-disparition de la symptomatologie. Ils retournent à l'état fonctionnel d'avant la phase aiguë de la maladie [7]. Nous parlons de rémission complète à partir du moment où les critères ne sont pas suffisamment remplis pour porter le diagnostic mais il demeure tout de même des troubles résiduels mineurs dans environ 30% des cas.
- 2) Sinon, nous trouvons une résolution partielle dans **50% des cas** [7] : des rechutes psychotiques surviennent dans les premières années jusqu'à stabilisation des symptômes résiduels négatifs ou délirants d'intensité variable en fonction des patients [72]. Avec l'âge, les symptômes productifs diminuent en laissant progressivement place aux négatifs [11].
- 3) Enfin, la maladie évolue parfois de manière défavorable : une perte d'autonomie complète est rapportée dans **20% à 25% des cas**. Le patient subit une dégradation psychique et sociale profonde irréversible. Le seul recours est alors de le placer en maison d'accueil spécialisée (MAS) ou en foyers médico-sociaux [11]. L'étape ultime ou le stade terminal reste la démence.

Le dépistage précoce de la maladie est un facteur de bon pronostic : les patients ont un important besoin de soutien au cours des cinq premières années car leurs perspectives professionnelles, affectives et familiales futures sont bouleversées [8]. Le patient est plus malléable au tout début des troubles et sa perception du monde n'est encore que modérément altérée : il accepte mieux sa maladie, prend plus facilement part à son traitement en se montrant observant. De plus, la prévention des facteurs de risque de dégradation ou de mauvaise évolution est importante (toxiques psychotropes –cannabis ou amphétamines, stress aigu ou ambiances stressantes chroniques).

1. Mortalité & Comorbidités

Au delà du suicide, le trouble schizophrénique est une cause majeure de mortalité prématurée par ses nombreuses et fréquentes comorbidités **addictives** [10] [11]. Les comorbidités **somatiques** (affections cardiovasculaires, infectieuses plus fréquentes) et **iatrogènes** (agranulocytoses, trouble du rythme, fausses routes) sont aussi à prendre en compte.

De ce fait, les schizophrènes présentent un sur-risque important de mortalité : leur espérance de vie est abaissée de **10 ans** comparée à la population générale [9] [11].

a) Conduites addictives

Respectivement, **l'alcool, le tabac** ainsi que **les drogues** concernent respectivement 50%, 80% et 30 % des schizophrènes [11].

Elles feront l'objet de la Partie II.

b) Contexte social

Parmi les schizophrènes, seuls 10% d'entre eux exercent une profession, 41% reçoivent l'AAH (allocation adulte handicapé), 13% touchent une invalidité et 4% le RSA (revenu de solidarité active) [11]. Leur prise en charge par la société est évaluée à environ 15 000 €/an/patient [6].

c) Troubles thymiques et suicide

Des symptômes dépressifs (*à distinguer des négatifs*) sont fréquemment observés dans la schizophrénie : soit secondairement aux **symptômes** de la schizophrénie (dépression post-psychotique), soit au décours du **traitement** antipsychotique (dysphorie ou akinésie d'un syndrome parkinsonien). Ils peuvent compliquer l'évolution de la maladie et aggraver son pronostic ! En fonction du nombre de rechutes, les tendances **dépressives** développées au décours des épisodes aigus requièrent une prise en charge spécifique du fait du fort risque suicidaire associé aux comorbidités addictives.

De plus, les taux de suicide sont extrêmement élevés chez cette population : quand près de 23% des patients reconnaissent avoir des pensées suicidaires [112], 40% des malades tentent de se suicider et 10% à 20% au total y parviennent [7] [10] [11].

Chaque année en France, près de 10 500 personnes meurent par suicide en France soit 15,71 suicides pour 100 000 habitants contre 11,72 suicides pour 100 000 habitants au niveau européen. Or, un quart des morts suicidés par an en France serait attribuable à un trouble schizophrénique (soit 3 000 décès) [10] [11]. Donc en France, un malade schizophrène a près de 450 fois plus de probabilité de se suicider qu'un individu français lambda et quasi 600 fois plus qu'un individu européen lambda [113]. L'étude PMSI-MCO (2004-2011) révèle que sur 765 616 séjours hospitaliers pour tentative de suicide 7 146 sont imputables aux schizophrènes soit 0,93%. Parmi eux, 4 522 sont des hommes contre 2624 des femmes donnant un ratio de 63 – 37% [114] [115]. Les actes suicidaires sont fréquents dans la phase prodromique et peuvent représenter le seul moyen d'alerter l'entourage. Selon Simon, près de la moitié des patients souffrirait d'idées suicidaires avant leur premier contact avec une aide psychiatrique [94].

De plus, certains facteurs de risque du passage à l'acte suicidaire sont communs à d'autres pathologies psychiatriques (sexe masculin, isolement social, chômage, dépression, antécédents de passage à l'acte). Le suicide s'avère plus fréquent parmi les patients schizophrènes avec une évolution caractérisée par de nombreuses rechutes et/ou hospitalisations.

Or dans les facteurs précipitants, les symptômes d'hallucinations auditives représentent un risque majeur (les malades veulent y échapper ou sont sous l'emprise des ordres énoncés) et les capacités de résistance du patient vis-à-vis du risque suicidaire doivent être soigneusement prises en compte. La meilleure prévention reste une amélioration de la qualité de vie des patients via des soins appropriés pour réinsérer et réhabiliter le patient [99].

d) Agressivité violence

Très souvent associées à une certaine dangerosité, les maladies mentales font peur. Mais les actes violents ne sont pas aussi fréquents que l'on pourrait le croire ! La médiatisation des rares passages à l'acte, les croyances véhiculées par les films ou encore le manque d'information du public contribuent à l'idée erronée que se fait notre société de cette maladie. Les malades sont en effet stigmatisés comme étant fous dangereux bien que des faits de violences soient plus fréquemment rapportés dans la population générale : cette méfiance contribue encore à isoler les patients souffrant de troubles psychiatriques. Ces violences peuvent toutefois exister et sont corrélées avec les comorbidités addictives comme notamment l'alcool.

- Les facteurs de risque **aspécifiques** de violence sont :
 - un âge jeune,
 - un sexe masculin,
 - un bas niveau socio-économique,
 - une précarité,
 - des antécédents de violence proférée ou subie,
 - et une consommation de substances (alcool ou drogues).

- Les facteurs **spécifiques** dans le tableau du schizophrène sont :
 - les symptômes positifs,
 - un trouble de la personnalité antisociale ou des troubles neurologiques associés,
 - une mauvaise adhésion aux soins,
 - une mauvaise observance du traitement,
 - une rupture affective ou professionnelle,
 - et un environnement violent [99] [116].

Si le risque de violence chez un homme schizophrène est certes 4 fois supérieur à celui de la population générale, et près de 8 fois supérieur chez une femme schizophrène, les patients dangereux pour la société sont une minorité. Une étude de la HAS de 2011 portant sur la dangerosité psychiatrique révèle que seuls 3 à 5 % des actes violents survenus dans le monde seraient dus à des personnes souffrant de troubles mentaux.

En revanche, ces patients sont davantage victimes : violences exercées sur eux-mêmes (suicide, automutilations) et violences subies (harcèlement, viol, maltraitances). Ils sont 7 à 17 fois plus fréquemment agressés que la population générale. Les schizophrènes n'échappent pas à ce constat [8].

2. Facteurs pronostiques

Comme nous l'avons vu, la DPNT ou DUP s'étend de l'apparition des premiers symptômes schizophréniques jusqu'au début de la prise en charge, dure plus d'un an en moyenne et semble avoir une valeur pronostique ! Si l'on ajoute à cette durée la période prémorbide ainsi que celle de transition, plusieurs années peuvent parfois s'être écoulées avant que la souffrance psychique du patient ne soit traitée. De plus, il a été mis en évidence que des facteurs pronostiques peuvent améliorer l'évolution clinique et la réinsertion du patient. Le raccourcissement de cette DUP et la prise en charge thérapeutique ou préventive des patients en phase prémorbide restent donc un enjeu de santé publique [72].

Nous développerons les facteurs permettant d'avoir un bon pronostic.

- ✓ **Sexe féminin** : les œstrogènes pourraient avoir des propriétés antagonistes dopaminergiques protectrices contre les troubles psychotiques [11].

- ✓ **Bonne adaptation et absence de troubles de la personnalité en phase prémorbide** : cette caractéristique souligne bien l'importance d'un bon et solide réseau social du patient. En effet, il semble que la densité (nombre de personnes en relation avec le sujet) et l'homogénéité (même niveau de valeurs partagées avec les proches) du réseau social soient des facteurs importants de bon pronostic. Il est évidemment plus aisé pour une personne bien sociabilisée de se réinsérer socialement après un épisode psychotique [11].

- ✓ **Début brutal** : contrairement au début insidieux, un début brutal permet de mettre au grand jour la maladie du patient, de raccourcir la DUP et de débiter vite la prise en charge.

- ✓ **Âge de début tardif** : notamment pour la solidité et l'importance du tissu social du patient, une apparition tardive des troubles confère un meilleur pronostic qu'un début précoce.

	Patient type	
Facteur de...	Bon Pronostic	Mauvais pronostic
Sexe	Femme	Homme
Type d'entrée dans la maladie	Brutale	Insidieuse
Réseau social	Dense et homogène	Clairsemé et exclusif
Âge de survenue	Tardif	Précoce
Symptômes	Positifs	Négatifs avec émoussement affectif

Tableau 6 : Patient type en fonction du pronostic (synthèse personnelle)

3. Rémission ou guérison ?

L'évolution des troubles schizophréniques peut être **continue, épisodique** avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète [80]. Pour les pathologies psychiatriques, il sera de bon ton de parler de rémission plutôt que de guérison.

4. Prévention

Il n'est actuellement pas envisageable d'entreprendre des actions sur les déterminants de la maladie : **nous ne pouvons pas agir en prévention primaire** [11]. Toutefois, les autres déterminants bénéficient indirectement de mesures générales, comme l'amélioration de la prise en charge des grossesses, la lutte contre la toxicomanie ou encore la politique de la famille.

L'objectif interventionnel se focalise donc sur les préventions secondaires et tertiaires.

a) **Prévention secondaire**

Elle revient à améliorer le dépistage et la précocité du traitement.

Pour améliorer le dépistage, des pistes peuvent être suivies en collaboration avec les secteurs éducatifs, médico-sociaux et médico-psychologiques. Il est primordial chez les sujets âgés de 15 à 25 ans en terme de pronostic mais aussi de conséquences sociales (violence, toxicomanie, échec scolaire) [11]. Nous devons dépister en médecine scolaire les « adolescents à problème » ; faire un bilan spécialisé si le niveau scolaire attendu chute brutalement ou si des troubles du comportement inquiétant apparaissent ; et enfin il faut continuer d'informer et de sensibiliser les familles et les médecins généralistes de manière globale [6].

b) Prévention tertiaire

Elle consiste à prévenir des récives et de la chronicisation.

Pour cela, il faut optimiser l'usage des antipsychotiques et labelliser les techniques psychothérapeutiques et autres remédiations cognitives ou programmes de réhabilitation [11]. Le pronostic dépend aussi de la facilité de l'accès au soins et l'adhésion à la prise en charge proposée : l'information sera le seul outil efficace... Le but premier sera de faire retrouver ou garder son autonomie au patient en le réinsérant socialement.

II. Conduites addictives

« Cesser de fumer est la chose la plus aisée qui soit. Je sais ce que c'est : je l'ai fait 50 fois. »

Mark Twain (1835-1910)

La consommation de substances psychoactives par les hommes est ancestrale : ils consomment les feuilles de coca ou de cannabis depuis des millénaires ; fument le tabac en Amérique depuis près de 3000 ans ; l'alcool (produit via la fermentation de grains, de fruits ou de racines) est connu depuis égyptiens et enfin les Grecs ont utilisés l'opium et en ont signalés les dangers bien avant Jésus Christ. L'usage de ces produits variait selon les cultures et les traditions : ils visaient à soigner ou à être utilisés dans des fêtes ou autres cérémonies afin de modifier l'état de conscience des individus (*exemple* : Pythie de Delphé considérée comme l'oracle après l'inhalation de fumée de feuilles de Laurier) [117].

Malheureusement, le mésusage de ces produits a contribué au développement de conduites addictives associées à leur consommation [118].

De nos jours, les conduites addictives sont fréquemment associées à des troubles psychiatriques. Les pathologies habituellement retrouvées sont la dépression, l'anxiété, les troubles de la personnalité et la schizophrénie. Leur repérage est primordial pour une prise en charge optimale. Dans certains cas, l'association d'un trouble psychotique à ces comportements modifie les modalités du traitement et aussi l'évolution de la conduite de dépendance : cela impose une prise en charge intégrée et simultanée des deux pathologies [117] [118].

A. Généralités

Voyons tout d'abord quelques termes qui nous permettront de mieux appréhender ce que sont les conduites addictives.

1. Définition

La **pharmacodépendance** est définie par l'OMS comme un « *état de dépendance psychique et/ou physique à une drogue, suite à l'administration chez une personne de cette drogue de façon régulière ou continue* ». Les caractéristiques de cet état varient en fonction du produit concerné.

- La dépendance **psychique** est « *un sentiment de satisfaction et une impulsion psychique qui nécessitent l'administration de drogue (...) afin de produire du plaisir ou d'éviter les sensations désagréables liées au manque* ». Elle entraîne des manifestations psychiques ainsi qu'un comportement compulsif de recherche de celle-ci (aussi appelé **craving**).
- La dépendance **physique** est « *un état d'adaptation qui se manifeste par des troubles physiques intenses lors de l'interruption de l'administration de la drogue ou lorsque l'effet de la drogue est modifié par l'administration d'un antagoniste spécifique* ». Elle entraîne des manifestations physiques et des signes objectifs [119].

Les dépendances psychique et physique surviennent indépendamment ou de façon concomitante.

La dépendance détermine un mode de consommation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif par au moins 3 des 7 manifestations suivantes sur une période d'1 an (selon le DSM-IV TR [103]) :

1. **Tolérance** : besoin en quantité toujours plus grande de substance pour obtenir l'intoxication désirée ou effet diminué si usage continu de la même quantité de substance (**adaptation**) ;
2. **Syndrome de sevrage** « *état de manque* » : se manifeste soit par l'apparition de symptômes à l'arrêt de consommation, soit par la reconsommation de la substance pour éviter ou soulager leur apparition ;
3. **Mésusage** : prise en quantité ou durée supérieure à ce qu'elle était initialement prévue ;
4. **Désir persistant** ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5. **Temps** considérable consacré à l'acquisition et la consommation de la substance ainsi qu'à la recherche des effets ;
6. **Abandon ou réduction des activités** (sociales, occupationnelles ou loisirs) dû au produit ;
7. **Poursuite de l'utilisation** malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique dû à la substance [117] [80].

Nous considérons l'**usage nocif** ou l'**abus** d'un objet comme un mode de consommation inadéquat d'une substance, conduisant à une souffrance clinique ou une altération du fonctionnement, si au moins 1 de ces 3 manifestations survient sur une période d'1 an (selon le DSM-V [120]) :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures (dans le travail, à l'école ou à la maison) ;
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;
3. Utilisation d'une substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de celle-ci²⁰ [117].

Le DSM-5 permet aussi d'élargir le champ en regroupant l'**usage nocif** de substances avec les phénomènes de **dépendance** dans un seul titre à savoir : les « **troubles liés à l'usage d'une substance ou d'un addictif**²¹ ». Il introduit aussi le terme de **craving** indiquant un désir impérieux et conscient de consommer une substance psychoactive ou de perpétrer un comportement addictif [120].

En associant les 10 critères précédents, l'individu est diagnostiqué s'il remplit au moins 2 de ces 10 critères sur une période de 1 an. L'intensité du trouble est de telle sorte que :

- ❖ 2 à 3 critères ⇔ trouble léger
- ❖ 4 à 5 critères ⇔ trouble modéré
- ❖ ≥ 6 critères ⇔ trouble sévère

Le terme **d'addiction** s'est progressivement substitué à celui de toxicomanie. Au niveau étymologique, l'*addictus* au temps des romains était l'esclave dont le corps était donné en gage ou règlement d'une dette impayée pour un temps. Aujourd'hui, nous prenons plus en compte le comportement adopté par l'individu, qu'il s'agisse d'un comportement de consommation de substance psychoactive ou d'une addiction comportementale, que le produit toxique auquel il est dépendant.

Le psychiatre C. Olievenstein a synthétisé une formule avec les différentes composantes de l'addiction : « *c'est la rencontre d'un produit, d'une personnalité, d'un moment culturel ou d'une circonstance accompagnée de fragilités multiples, individuelles et collectives, en proportion unique dans chaque cas* » [121].

²⁰ N.B. : le DSM-V retire le 4^{ème} critère de la définition du DSM-IV TR, à savoir les problèmes judiciaires récurrents liés à l'utilisation de la substance [103].

²¹ **Un addictif** : ce terme permet d'englober le jeu pathologique parmi les conduites addictives.

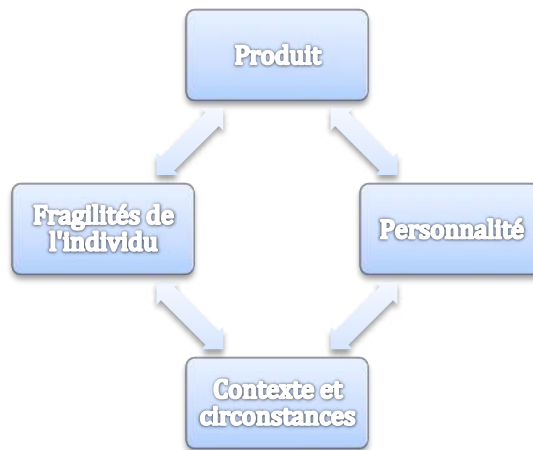


Figure 15 : Conception des différentes composantes de l'addiction [121]

Robert West, psychologue anglais, regroupe les addictions en 4 catégories [116] :

- I. Un choix individuel rationnel (sans perte de contrôle) ;
- II. La réponse à une impulsion de consommation et sa capacité à y résister ou non ;
- III. Un ensemble d'habitudes, d'apprentissages, de rituels, de conditionnements ;
- IV. Un phénomène culturel et social : effet de mode ou « épidémie ».

Pour finir, la **sensibilisation** (ou *tolérance inverse*) est définie comme une réponse accrue à une drogue avec exposition répétée à dose constante. Elle résulte de l'administration distante de fortes doses et semble être la cause du caractère chronique et récidivant des addictions [122].

Cependant dans la pratique, l'abus diffère de l'addiction. Faire usage d'une drogue même une seule fois représente un abus dès que le geste entraîne une souffrance chez l'individu (cocaïne) ou chez autrui (alcool). À l'inverse, et bien que selon cette définition la caféine soit une substance addictive, le fait qu'elle soit licite et non socialement perçue comme nocive permet aux consommateurs de café d'éviter d'être considérés comme des 'addicts' : il n'y a pas abus...

Les conduites addictives sont finalement tous les usages susceptibles d'entraîner une dépendance avec ou sans abus.

2. Le circuit de récompense

a) Présentation

La **récompense** est définie par un événement renforçant qui augmente la probabilité d'une réponse avec en plus une notion de plaisir affectif.

En 1954, au cours d'une étude chez le rat, Olds et Milner constatent que la stimulation électrique de certaines parties du cerveau a un effet de renforcement positif : les animaux appuient en continu sur des leviers pour stimuler la prise de substance.

Les sites identifiés les plus sensibles sont le long du faisceau médian du télencéphale (FMT), en particulier au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ce FMT est ainsi considéré comme la voie terminale employée dans le circuit de récompense composée principalement des fibres dopaminergiques se projetant à partir des neurones de l'ATV vers des zones du cerveau antérieur incluant le noyau accumbens (Acc), le cortex limbique et l'amygdale. Son rôle est de « convertir les émotions en actions motivées » en filtrant les signaux issus du système limbique qui servent à la production d'actes moteurs via des influx extrapyramidaux sortants. Certaines fibres supplémentaires se projettent dans l'ATV [122].

Le circuit de récompense est par conséquent plus qu'un simple 'câble' dopaminergique.

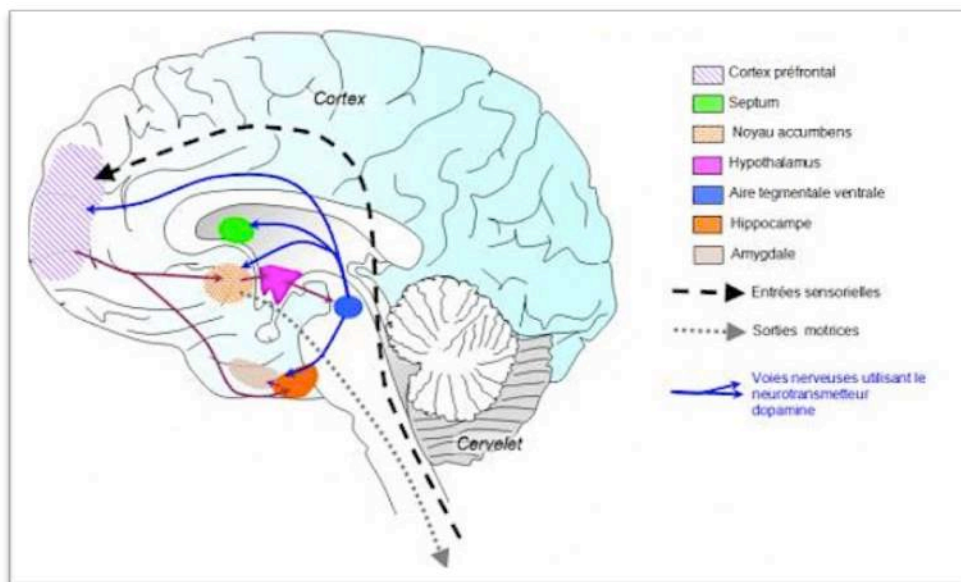


Figure 16 : Représentation des structures du système de récompense [123]

Des lésions de ce système entraînent une baisse de l'activité locomotrice habituellement provoquée par un environnement inconnu, une diminution de la distraction généralement associée à des informations incohérentes et des difficultés lors de certaines tâches d'apprentissage. Le circuit de récompense est la composante anatomique et physiologique non seulement de **l'addiction aux drogues**, mais également de la **récompense** générée lorsque l'on mange, que l'on boit ainsi que pendant l'activité sexuelle. Néanmoins, le rôle précis que ce circuit complexe joue dans le phénomène d'addiction reste à déterminer.

Toutefois, la DA envoyée dans l'Acc provient de l'ATV et les drogues addictives ont en commun le fait de faciliter la libération de DA à partir des neurones de l'ATV projetant dans l'Acc.

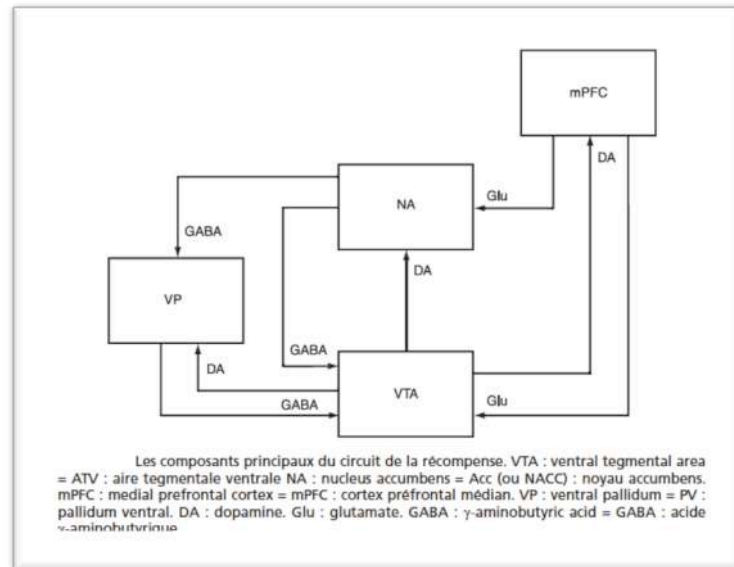


Figure 17 : Schématisation des neuromédiateurs du système de récompense [122]

Selon les théories **hédoniques** de l'addiction, les systèmes méso-cortico-limbiques sont médiateurs du plaisir procuré par les drogues addictives ainsi que du déplaisir (anhédonie) provoqué par le sevrage. En d'autres termes, une cellule dopaminergique libérant directement la dopamine produit les réponses subjectives de la récompense induite par une drogue.

En revanche, pour les théoriciens de **l'apprentissage** de l'addiction, ce sont les mécanismes sensibilisés de l'apprentissage stimulus-réponse et la prédiction de la récompense qui entraînent l'ancrage de la consommation de drogues. Autrement dit, les projections dopaminergiques méso-cortico-limbiques, au lieu de provoquer un plaisir subjectif de manière directe, ciblent des stimuli prédisant une récompense. Considéré comme une manifestation de l'apprentissage, le renforcement des drogues met en jeu des systèmes différents de la mémoire.

Au moins 3 formes de mémoire interviennent dans ce renforcement :

1. **L'apprentissage motivationnel** (conditionnement **pavlovien** classique aux composants autonomes, activateurs comportementaux et orienteurs de stimuli) génère des réponses renforçantes ou aversives et dépend de stimuli conditionnants, externes (c'est-à-dire l'environnement) ou internes (c'est-à-dire l'effet subjectif produit par une drogue). Cette forme de mémoire est inconsciente et requiert l'intervention de l'amygdale. Elle contribue au phénomène d'appétence.
2. **L'apprentissage par habitude** (conditionnement **instrumental**) fait appel aux réponses motrices répétitives (*exemple* : appuyer sur une barre pour s'auto-administrer une drogue) réalisées en présence de stimuli (internes ou externes) liés à la drogue. L'apprentissage par habitude, également inconscient, implique le noyau caudé et le putamen.

Parce qu'ils sont inconscients, les apprentissages motivationnel et par habitude entraînent des comportements nécessitant des explications à *posteriori*.

3. Ces explications sont fournies par la **mémoire déclarative**, qui évalue les informations en rapport avec la drogue (dont le contexte environnemental et les états affectifs) à un niveau de cognition conscient. L'hippocampe joue un rôle déterminant dans ce processus conscient.

Bien que différentes drogues partagent les mêmes substrats anatomiques, elles n'interagissent pas de la même façon avec ces systèmes de mémoire.

b) Neurotransmetteurs et renforcement

Lorsque l'administration volontaire d'une drogue conduit à la poursuite de sa consommation, c'est qu'un phénomène de renforcement est survenu : voyons quels neurotransmetteurs entrent en compte dans ce renforcement.

(1) Dopamine

Chez l'humain n'abusant pas des drogues soumis à une administration de psychostimulants, les personnes qui décrivent les effets de la drogue plaisants ont des taux plus bas de R-D₂ (mesurés par TEP : tomographie par émission de positons) que celles pour qui les effets sont déplaisants. Il existe donc un intervalle de valeurs dans lequel la stimulation des R-D₂ est perçue comme renforçante : une stimulation trop faible est insuffisante, mais une stimulation trop importante devient aversive [122].

(2) Sérotonine

La sérotonine semble avoir un effet inhibiteur global sur la récompense des drogues. Aucune étude n'a permis à ce jour de distinguer les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques quant à leur implication dans la dépendance aux drogues [122].

(3) Glutamate

Les drogues qui bloquent les récepteurs NMDA déclenchent le circuit de récompense. Les antagonistes NMDA accentuent la sensibilisation aux psychostimulants [122].

(4) GABA

L'éthanol, les barbituriques et les benzodiazépines en agissant sur les récepteurs ionotropiques GABA_A potentialisent l'effet inhibiteur du GABA. L'antagonisme de ces récepteurs diminue leur consommation alors que leur agonisme l'augmente [122].

(5) Acétylcholine

Il n'existe pas de lien particulier avec le système de récompense : simplement, un antagonisme opioïde peut accélérer le sevrage nicotinique.

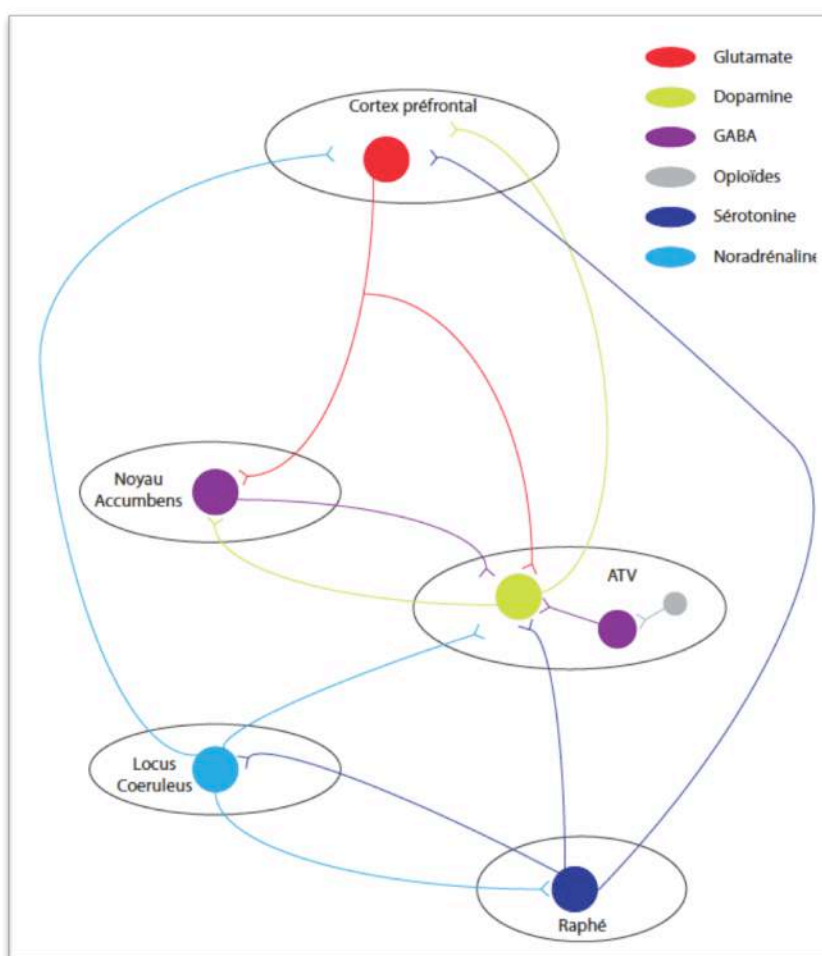
(6) Opiïdes

Les agonistes opioïdes μ et δ activent le système de récompense et augmentent la récompense générée par les psychostimulants. La morphine, l'héroïne (agonistes purs) et la buprénorphine (agoniste partiel) réduisent l'auto-administration de cocaïne (interprétée comme augmentant la récompense) chez les rats [122].

L'agonisme opioïde κ n'entre pas en compte dans la récompense des drogues mais a plutôt tendance à produire une dysphorie chez l'homme. Son activation se fait notamment après une administration chronique de cocaïne et diminue la récompense obtenue avec cette dernière.

(7) Schéma récapitulatif

Voici ci-dessous les différentes structures cérébrales engagées dans la dépendance.



N.B. : nous ne tenons pas compte de la NA dans notre explication.

Figure 18 : Représentation des principales structures cérébrales et neuromédiateurs impliqués dans la dépendance [124]

B. Facteurs psychopathologiques

Nous envisagerons successivement les facteurs psychopathologiques à partir des références psychanalytiques, systémiques et cognitivo-comportementales.

1. Point de vue psychanalytique

a) Facteurs de vulnérabilités

Avant tout, évoquons la **fragilité narcissique** et la **dépressivité** chez l'individu. Ce dernier a un capital de confiance et de sécurité personnelle très précaire. Cela rend sa délimitation entre le soi et l'objet insuffisante : cette séparation est perçue comme potentiellement dangereuse. D'autre part, la dépendance à l'objet ou à l'autre qui en résulte est susceptible d'engendrer des vécus d'empiètement et d'engloutissement insupportables.

Dans certains cas de toxicomanes comme de psychotiques, nous retrouvons de véritables carences dans l'investissement parental avec une succession de placements-rejets-reprises. Autrement, des cas de traumatismes majeurs sont retrouvés comme des maltraitances ou des abus sexuels [121].

b) Facteurs déclenchants

Le processus de l'adolescence est à nouveau pointé du doigt comme dans la schizophrénie. C'est le moment où se déroule le processus de **séparation-individuation**. L'adolescent se réapproprie son vécu infantile dans un projet désormais sexué : il reconstitue progressivement une image de son corps dans toutes ses dimensions (physique, libidinale et symbolique). Cela lui permet d'assumer ses propres pensées, actions, désirs et sentiments. À ce moment là, l'individu comprend que l'invincibilité et le monde imaginaire confortés pendant l'enfance sont mis à mal par la puberté : il doit prendre de la distance par rapport à son environnement pour se construire. Les adolescents les plus démunis n'en sont pas capables : ils se retrouvent dans l'impasse, tiraillés entre leurs légitimes revendications d'autonomie et le besoin extrême des personnes dont ils doivent se séparer. Ils développent une dépendance à leur entourage dans un 1^{er} temps qu'ils transfèrent ensuite vers un comportement ou un objet (toxique par exemple) dans un 2nd temps [121].

Sinon, une rencontre initiatique avec l'objet d'addiction est le déclenchement de la conduite addictive : nous parlons alors d'**expérience sensorielle fondatrice** lorsque l'objet lui-même et sa rencontre apportent une jouissance sans nécessiter obligatoirement la présence d'autrui. Cette valeur initiatique se mesure généralement à la dimension du défi qu'il représente.

Enfin, la place du groupe ou « **des pairs** » tient compte du partage des produits (cannabis et alcool notamment) grâce à leur effet désinhibiteur propre favorisant les échanges et aussi à la fonction de support du groupe ainsi que la forte identité d'appartenance qu'il apporte.

c) Facteurs d'entretien

Les conduites addictives s'auto-entretiennent et s'auto-renforcent : c'est un véritable cercle vicieux. La répétition s'explique par des facteurs biologiques et physiopathologiques traduisant l'empreinte laissée par la routine comportementale. Nous trouvons aussi des facteurs psychologiques :

- L'effet **réorganisateur** que joue la répétition de la conduite de manière de plus en plus invariable et mécanisé : il permet de décharger la tension interne de l'individu et le soulage.
- L'addiction peut servir **d'identité de substitution** ou **d'emprunt** pour des jeunes en quête majeure d'identité. « Je suis toxicomane... ou anorexique... » : c'est ce qui le définit en tant que personne.
- Les effets psychiques propres de la répétition comme **régulateur narcissique** : ils se voient capables de faire.

d) Organisation addictive

Dans l'organisation addictive, nous apprécions principalement la dépressivité plutôt que l'état dépressif. Le toxicomane entretient sa conduite addictive pour se défendre de la dépression : c'est un évitement plutôt qu'une confrontation à la dépression. Ces conduites témoignent d'une défaillance psychique à contenir des pulsions qui ont besoin de l'être.

Le recours au comportement et aux limites du corps devient la seule manière de se soustraire à un vécu d'emprise mentale dans les relations avec les personnes de leur entourage. La solution addictive ressemble à une tentative (paradoxe) de survie psychique : c'est un compromis entre leur revendication d'autonomie et la nécessité de l'esclavage de la dépendance, ceci dans le déni total.

Certaines dimensions de personnalité viennent enfin colorer de façon plus ou moins marquée les addictions. Retenons surtout l'alexithymie²², l'ordalie²³, et la recherche de sensations [121].

2. Point de vue systémique familial

Il consiste à considérer l'individu dans son contexte familial.

- **Pathologie du deuil et généalogie de la dépendance** : Un deuil brutal ou douloureux (suicides ou morts traumatiques (attentats, accidents)) est un élément transgénérationnel qui peut venir perturber grandement l'équilibre familial [121]. Les difficultés d'individuation retrouvées à l'adolescence se font souvent l'écho d'une séparation inachevée de ses parents avec ses grands-parents. Le terreau familial d'une mauvaise relation ou d'une relation inachevée parents/grands-parents rend favorable l'émergence de conduite addictive chez l'adolescent qui aura plus de risque de se retrouver en souffrance et dans l'abandon.

²² **Alexithymie** : souvent présente chez les personnes avec des symptômes psychosomatiques, elle révèle une immense difficulté à exprimer, caractériser et différencier ses émotions.

²³ **Ordalie** : c'est le fait d'avoir un comportement à haut risque : jouer avec la mort ou de revitaliser son existence.

Nous parlons là de télescopage des générations menant inexorablement vers un « court-circuit générationnel ».

3. Point de vue comportemental et cognitif

La formule d'Olievenstein conserve ici tout son sens :

- ✓ **Vu de l'individu** : nous retenons l'influence de sa personnalité et ses capacités d'affirmation.
- ✓ **Vu de l'objet** : nous retenons ses effets psychotropes, son potentiel addictogène et les fonctions qui lui sont attribuées par l'individu.
- ✓ **Vu de l'environnement** : nous prenons en compte les composantes familiales, socio-culturelles et sociétales ainsi que les circonstances liées à la consommation et l'image du produit véhiculé dans l'imaginaire collectif.

a) *Initiation de la conduite de dépendance*

La première rencontre entre l'individu et le produit est souvent déterminée par l'influence de modèles : soit des parents durant l'enfance, soit des pairs plus tard. L'apprentissage social du comportement est renforcé par l'anticipation des conséquences induites. Même si celles-ci sont parfois désagréables dans l'immédiat, les conséquences différées attendues et observées chez le modèle confortent la répétition du comportement.

Autrement, le sujet peut se conditionner par l'expérience (nous parlons de **conditionnement opérant**) : le sujet répète le comportement soit pour favoriser la survenue de conséquences positives ou agréables, soit pour supprimer des conséquences négatives ou désagréables. Ces deux types de renforcement, positif ou négatif, peuvent coexister chez le même individu. *Exemples* : l'alcool est consommé parce qu'il procure du plaisir, de l'excitation et/ou parce qu'il diminue l'anxiété et désinhibe ; dans les addictions comportementales, un gros gain au casino pousse le sujet recommence à jouer, dans l'espoir immédiat de reproduire ce gain ou il joue sans discontinuer dans l'espoir d'atteindre le gain qui réglerait ses problèmes d'argent [121].

b) *Facteur de maintien*

Le **conditionnement opérant** peut expliquer qu'une conduite addictive se perpétue. C'est le cas si le sujet apporte une place prépondérante au renforcement négatif. *Exemple* : chez l'alcoolodépendant, la consommation matinale d'alcool supprime les effets pénibles du sevrage nocturne.

Le **conditionnement répondant** constitue en une série des « réflexes conditionnés » : un stimulus à la base neutre peut devenir conditionnel. Ces stimuli sont liés à l'environnement : amis, matériel, lieu, rituel.

- Dans un premier temps : « Je ne fume qu'en soirée », « Je ne bois qu'avec mes amis ».
- Par la suite, rencontrer par hasard un « ami de soirée » déclenche inéluctablement une envie de boire, ou retrouver son briquet fétiche donne inexorablement envie de fumer.

Le problème de ce conditionnement répétant est qu'il demeure justement très difficile à déconditionner et l'envie compulsive peut entraîner des rechutes lors du sevrage.

Le **modèle cognitif de Beck** permet de généraliser à toutes les conduites addictives. Il repose sur le postulat d'un dysfonctionnement cognitif, à l'origine d'un mauvais traitement de l'information, puis d'erreurs de pensées et de croyances particulières de 3 sortes :

1. **Croyances anticipatoires** (attentes positives liées à l'objet de l'addiction)
2. **Croyances soulageantes** (attentes de réduction du manque)
3. **Croyances permissives** (autorisation ou justification de la conduite)

Ces pensées s'enchaînent rapidement et de manière automatique. À partir d'un stimulus que le patient n'arrive pas à traiter correctement, il s'ensuit un passage à l'acte.

D'autres facteurs cognitifs spécifiques sont décrits (*exemple* dans le jeu pathologique : ces croyances anticipatoires (qu'il va gagner) reposent sur des distorsions comme sa capacité à prédire le jeu, une illusion de contrôle de la partie et des biais d'interprétation) [121].

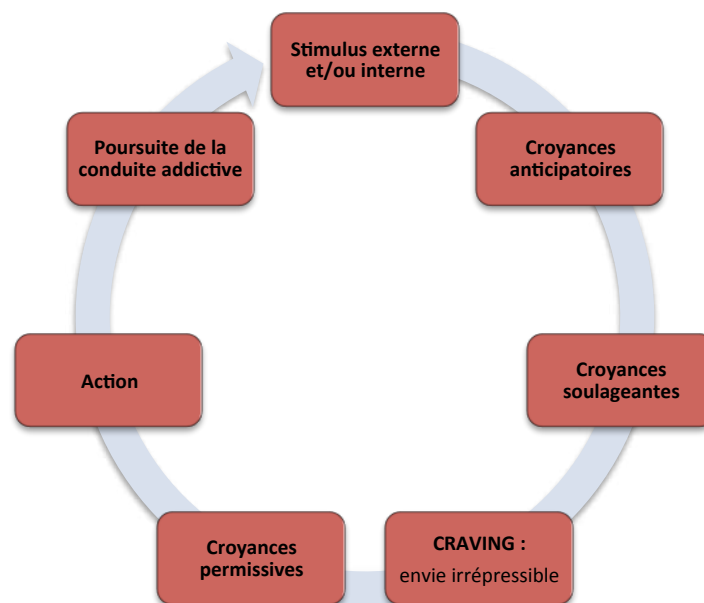
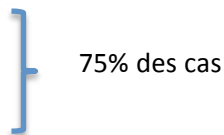


Figure 19 : Représentation du modèle cognitif de Beck [121]

c) *Rechute*

Pour comprendre pourquoi elle survient, il est nécessaire d'en comprendre les situations à risques élevés. Elles se répartissent en 5 catégories.

- 1) État émotionnel désagréable
 - 2) Conflits interpersonnels
 - 3) Pressions sociales
 - 4) État émotionnel agréable
 - 5) Niveaux d'adaptations
- 
- 75% des cas

Face à l'une de ces situations, le sujet risque de ne pas adopter la réponse adéquate. Il se sent démuni et voit alors son sentiment d'efficacité personnelle diminué et ses attitudes positives liées à la conduite addictive réapparaître. Il est tenté de reprendre la consommation.

C. Principales substances psychoactives

Une substance est dite **psychoactive** lorsqu'elle agit sur le cerveau en ayant pour conséquences :

- Des **changements** au niveau de la perception (visuelle, auditive, corporelle), des sensations, de l'humeur, de la conscience ou du comportement ;
- Des **effets physiques** et **psychiques** variables en fonction des substances, des doses et des associations de produits.

Ces effets peuvent être agréables ou désagréables mais certains effets psychiques peuvent s'avérer dangereux, soit immédiatement, soit de manière différée, soit encore lors de prises répétées. Les substances peuvent engendrer des troubles liés à leur usage ou mésusage. Elles sont d'origine naturelle ou synthétique, licites (vente et usage autorisés mais règlementés par la loi) ou illicites (usage et trafic interdits par la loi).

1. Substances licites et règlementées

a) Alcool

« Le secret de ma vitalité ? Je n'ai dans le sang que des globules rouges : l'alcool a tué depuis longtemps tous mes globules blancs... »

Winston Churchill (1874-1965)

L'alcool est obtenu par fermentation de végétaux riches en sucre ou par distillation. Il entre dans la composition des boissons alcoolisées : vin, bière, rhum et alcools distillés, vodka, whisky. Le principal produit néfaste et addictif qui le constitue est **l'éthanol**.

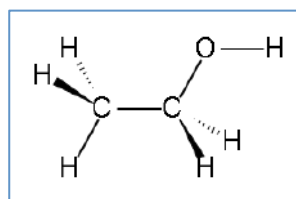


Figure 20 : Structure tridimensionnelle de l'éthanol C₂H₆O [125]

Une fois dans l'organisme, il passe directement dans le sang au niveau du duodénum et du jéjunum avant d'atteindre la veine porte qui le diffuse dans tout l'organisme (y compris l'air des alvéoles pulmonaires d'où le fonctionnement des éthylotests). Les émonctoires possibles sont l'air expiré, les urines, les selles ou la sueur, mais près de 90% de la quantité d'alcool est métabolisée au niveau du foie en acétaldéhyde via l'alcool déshydrogénase (ensuite intégré au cycle de Krebs) puis en

acétate via l'acétaldéhyde déshydrogénase (AD). Cette dernière enzyme peut être bloquée (*exemple* : le Disulfirame) provoquant ensuite l'**effet antabuse** (aversion pour l'alcool) par accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme [126].

En France, sous l'impulsion de **la loi Évin** du 10 janvier 1991 *relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme* (encadrement de la publicité concernant les boissons alcooliques) [127] et des *articles 93 à 96* de celle du 21 juillet 2009 (interdiction de vente aux mineurs et des « opens-bar » et restriction des horaires de vente), la consommation d'alcool sur le territoire a diminué d'un peu plus de 20% entre 1990 et 2010. En 2013, les français de 15 ans et plus consommaient 11,6 litres d'alcool pur par an et par habitant (équivalent de 2,5 verres standards (1,25 cl d'éthanol soit 10 grammes pur) d'alcool par français et par jour) : ce chiffre a été divisé par 2 depuis les années 60s [128] [129]. Malgré tout, la France reste l'un des 5 pays européens les plus consommateurs et près de 13,3 millions de français consomment de l'alcool quotidiennement [129].



Figure 21 : Représentation d'un verre standard selon les alcools [130]

- **Évaluation de la dépendance** : de simples questionnaires comme l'**AUDIT-C**²⁴ (cf. Tableau 11 en annexe) ; correspondant aux 3 premières questions du questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test / Consumption*) mis au point par l'OMS qui en comporte 10 ; ou le CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*) en 4 questions, permettent de repérer une consommation à risque [131].
- **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : l'éthanol augmente le fonctionnement des R-GABA_A en se fixant sur un site allostérique propre aux benzodiazépines (BDZ) (site essentiel dans la mémoire et la plasticité synaptique). Une tolérance croisée entre l'alcool et les BDZ explique leur utilisation pour traiter le sevrage.

²⁴ N.B. : le test sera positif au delà de 4/12 chez l'homme et 3/12 chez la femme.

De plus, il inhibe l'activation des récepteurs NMDA médiés par le GLU, cela entraîne un effet « trou noir » de la mémoire suite à une consommation chronique.

En réaction à cette inhibition, les R-GLU_{NMDA} sont surexprimés et donc sur-activés au moment de l'arrêt de l'alcool expliquant ainsi le syndrome de sevrage [124]. La diminution d'activité des R-GABA_A (inhibiteur) associée à une augmentation d'activité des R-GLU_{NMDA} (excitateur) explique l'activation des neurones dopaminergiques projetant de l'ATV à l'Acc [124] [132].

- **Effets et risques immédiats** : l'éthanol n'est pas digéré et passe directement du système digestif dans les vaisseaux sanguins. Il modifie la conscience, les perceptions ainsi que les comportements.

Ses effets sont dose-dépendantes :

- À faible dose, il désinhibe et donne un sentiment d'être à l'aise, détendu voire euphorique.
- À dose élevée, il provoque l'ivresse et altère rapidement le jugement et le comportement. Il peut provoquer des malaises avec nausées et vomissements voire des comas éthyliques pouvant parfois aller jusqu'à la mort [128].

- **Désintoxication** : après absorption, l'alcoolémie commence à diminuer 1h après le dernier verre ingéré : il faut compter approximativement 1h30 d'élimination par verre consommé. Le fait de manger ne permet que de ralentir et de diminuer l'absorption mais n'a aucune influence sur l'élimination du produit [128].

- **Risque à long terme** : une consommation régulière excessive augmente le risque de survenue de nombreuses pathologies : cancers (bouche, œsophage et gorge principalement), maladies hépatiques (hépatite, cirrhose) et pancréatiques, troubles cardiovasculaires, maladies neurologiques et troubles mentaux (anxiété, dépression ou trouble du comportement).

- **Mortalité** : 49 000 morts (dont 75% d'hommes) sont attribués à la consommation d'alcool sur l'année 2009 parmi les plus de 15 ans [129] [133].

- **Conduites à risque** : conduire avec une alcoolémie supérieure à 0,5g/L de sang multiplie par 8,5 le risque d'être responsable d'un accident mortel alors que près de 30% des accidents de la route mortels sont imputables à l'alcool. Outre de nombreux cas d'accidents (de la route ou de travail), il peut engendrer des rapports sexuels à risque et provoquer des accès de violence.

- **Sevrage** : le sevrage alcoolique provoque des tremblements, des convulsions, des états confusionnels, une hyperthermie ainsi qu'une tachycardie avec hypertension artérielle [126]. Ce syndrome est accompagné de troubles du comportement : anxiété, irritabilité, agitation, insomnie.

b) Tabac et nicotine

« Article 1 : le tabac est un poison. Article 2 : tant pis. »

Sacha Guitry (1885-1957)

Le tabac est une plante ***Nicotiana tabacum*** de la famille des Solanaceae cultivée dans le monde entier. Après séchage des feuilles, elles sont mises à fermenter pour obtenir un goût spécifique. Il peut être consommé sous forme de cigarettes, cigares, tabac en vrac (à rouler ou à pipe ou à 'chicha') ou tabac à chiquer. Toutes les formes sont toxiques ! Pour ce qui est du tabac à rouler, il est 3 à 6 fois plus concentré en goudrons et en nicotine et les fumeurs le consomment généralement sans filtre ce qui le rend encore plus nocif [134].



Figure 22 : Illustration d'un plant de Tabac [97]

Vingt neuf pourcents des français de 18 à 64 ans (tendance à la baisse) et 32% des adolescents de 17 ans (tendance à la hausse) sont des fumeurs quotidiens [129]. Attention toutefois à la recrudescence des « vapoteuses » ou cigarettes électroniques qui laissent pour l'heure planer encore des doutes quant à leur réglementation et leurs dangers [135].

- **Évaluation de la dépendance** : un test classique en 6 axes appelé **Test de Fagerström** permet d'évaluer la dépendance à la nicotine selon 5 stades allant de Non dépendant à Très fortement dépendant. Il attribue un score d'addiction en fonction de l'heure de la 1^{ère} cigarette après le réveil ; de la difficulté ressentie si nous ne pouvons pas fumer ; de quelle cigarette nous ne pouvons nous passer ; de combien de cigarettes fumons nous par jour ; du rythme entre le matin et l'après midi et de l'obligation de fumer même quand nous sommes malade (cf. Tableau 12 en annexe).

• **Composition de la fumée du tabac** [134] :

- **Nicotine** : c'est l'élément psychoactif du tabac. Elle entraîne une tolérance/accoutumance qui peut apparaître dès les premières semaines pour une faible consommation de tabac. Elle affecte aussi le système respiratoire et cardiovasculaire.

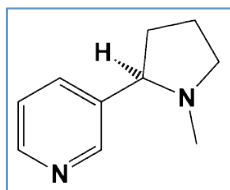


Figure 23 : Structure chimique de la Nicotine C₁₀H₁₄N₂ [1]

- **Goudrons** : particules solides formées par la combustion du tabac. Ce sont les principales substances cancérigènes du tabac. Elles sont aussi nocives pour les muqueuses et les tissus.
- **Irritants** : ils se révèlent lors de la combustion et affectent le système respiratoire en entraînant une inflammation des bronches et de la toux. Ces produits peuvent être l'acide cyanhydrique, l'acétone et les différents phénols.
- **Monoxyde de carbone** : formé lui aussi au moment de la combustion incomplète du carbone, c'est un gaz toxique qui se fixe sur l'hémoglobine du globule rouge à la place de l'oxygène. Mécaniquement, il entraîne une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle diminuant ainsi les capacités à l'effort et augmentant les risques cardiovasculaires.
- **Additifs** : substances « secrètes » ajoutées par les industriels telles que l'ammoniac (qui permet de calmer la toux à l'inhalation et favoriser l'absorption de la nicotine) ou des arômes comme la vanille ou la menthe.
 - Les « cigarettes bonbons » sont interdites en France pour ne pas inciter les jeunes populations à fumer (Pink Elephant® : cigarettes roses à la fraise ou encore Black Devil® : cigarettes noires au chocolat) [136]. Les cigarettes mentholées le seront aussi bientôt.
- **Autres particules** : la fumée contient également des métaux lourds à savoir du cadmium, du mercure, du plomb, du chrome.



Figure 24 : Composition de la fumée de cigarette (selon vapoteur.net)

- **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : la nicotine est agoniste des récepteurs cholinergiques nicotiques et, contrairement à l'Ach, elle n'est pas métabolisée par l'ACE au niveau de ces récepteurs. Cela a pour conséquence de les désensibiliser très vite : ils auront une affinité supérieure pour les agonistes que les récepteurs au repos [137]. Cela explique que la nicotine soit plus efficace en prise répétée (bouffées) qu'en prise continue (patches). Les R-Nicotiniques sont aussi bien présents sur les corps cellulaires et les dendrites (maintenant l'activation du neurone) qu'au niveau de la terminaison nerveuse (expliquant sa capacité à accroître la libération de Ach et GLU par exemple). L'effet éveillant du tabac est dû à l'augmentation de la libération de NA dans le locus coeruleus [124].

Par son action périphérique, la nicotine active le système neurovégétatif et entraîne la libération des catécholamines responsables des effets cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque) [124].

- **Effets après inhalation de la fumée** : dans les secondes qui suivent, le fumeur éprouve des sensations de plaisir, bien-être avec stabilisation de l'humeur et réduction de l'anxiété ; des sensations de stimulation cognitive, d'augmentation de la concentration intellectuelle, de la vigilance, de la mémoire à court terme. Mais ces effets de la nicotine sont trompeurs : au lieu de le réduire, elle augmente le stress en augmentant la pression artérielle et la fréquence cardiaque du sujet. Elle est par conséquent classée parmi les substances excitantes !

Outre ces premières sensations, le tabac peut aussi provoquer des maux de tête et des vertiges, diminuer la résistance à l'effort physique (il limite l'apport d'oxygène au cerveau et aux muscles) et entraîner un effet néfaste sur la digestion en augmentant les sécrétions d'acide gastrique.

- **Risque à long terme** : la nicotine est en elle-même très addictive et provoque rapidement des syndromes de tolérance, de **craving** et de sevrage (le manque se caractérise par une irritabilité, une angoisse et des envies irrépressibles).

Un cancer sur 4 est associé au tabac (principalement ceux des poumons, des bronches, du larynx, de la cavité buccale mais aussi celui de la vessie, du pancréas, de l'estomac, du foie et du sein).

Ensuite, le tabagisme provoque des bronchites chroniques évoluant en insuffisance respiratoire chronique obstructive. L'emphysème, une dilatation excessive et permanente des alvéoles pulmonaires avec rupture des cloisons, se trouve souvent lié au tabagisme.

Le tabac est aussi un des principaux facteurs de risque de l'infarctus du myocarde (IDM). Les AVCs, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), les anévrismes et l'hypertension artérielle (HTA) sont en partie aggravés par la fumée du tabac.

Outre cela, le patient peut subir une altération de la qualité de ses dents (jaunissement, déchaussement, fragilisation des gencives, mauvaise haleine) et de la peau.

De plus, il peut être sujet à une baisse des capacités sexuelles et de la fertilité ou encore à des carences en vitamines B et C principalement.

- **Mortalité** : Le tabac est chaque année responsable d'environ 78 000 décès dont près de 80% d'hommes (59 000 contre 19 000) (données de 2010) et 49 000 d'entre eux sont causés par des cancers dont 60% du poumon [129].

Parmi la population française désireuse d'arrêter le tabac (2,4 millions de personnes), 96% d'entre elle a eu recours à des substituts nicotiques (formes orales (gommes, sprays ou pastilles) ou timbres transdermiques) et 4% au Champix® (varénicline) (cf. Partie III).

- **Sevrage** : dans les premiers jours, l'individu tousse, ressent des étourdissements puis de la fatigue et des troubles de la concentration. Au bout de quelques semaines, il devient anxieux, colérique et voit une sensation de faim grandir en lui. Le tabac est anorexigène et son arrêt entraîne une prise de poids d'en moyenne 3kg chez les femmes contre 4kg chez les hommes. Il devient aussi constipé [135].

- **Législation** : La loi Évin, modifiée par décret le 15 novembre 2006, prévoit l'interdiction de vente aux mineurs des cigarettes « aromatisées » destinées aux jeunes et de publicité directe ou indirecte en faveur du tabac [127]. Il est depuis interdit de fumer dans les lieux publics ou destinés au travail, fermés (sauf si c'est un lieu ventilé dédié), dans les établissements de santé, dans les transports en commun et dans l'enceinte des écoles, collèges et lycées. Dans le cas contraire, l'individu encourt une contravention de classe 3 soit une amende de 68€ [134].

c) Médicaments psychoactifs

« Si le médicament ne porte pas le trouble et le désordre dans le corps d'un malade, il n'opérera pas la guérison. »

Mencius (Philosophe chinois) (372-289 av J.C.)

Ces médicaments sont prescrits par des médecins pour des durées limitées et destinés à être utilisés avec discernement car ils doivent atténuer ou faire disparaître un trouble ou une souffrance psychique : anxiété, dépression, trouble du sommeil ou troubles délirants (dont la schizophrénie).

L'ANSM (agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) a établi une liste des produits à surveiller qu'elle actualise régulièrement parmi lesquelles nous trouvons [138] :

- **Anxiolytiques** avec notamment les **BDZ** (Clonazépam et Flunitrazépam)
- **Hypnotiques apparentés** (Zolpidem et Zopiclone)
- **Psychanaleptiques ou Thymorégulateurs** (Méthylphénidate)
- **Antidépresseurs** (Tianeptine)
- Certains **analgésiques** ou **antalgiques** (Fentanyl et Tramadol)
- Les traitements substitutifs des opiacés (méthadone ou buprénorphine) sont aussi concernés mais seront traités ci-après.

Ce sont les principales substances détournées dans le cadre d'un mésusage²⁵ voire même d'un trafic. Parfois, ce mésusage se fait en association de substances psychoactives licites ou illicites (alcool ou autres drogues). Elle peut alors devenir dangereuse de par la méconnaissance d'interactions ou leurs additions. Le mélange avec l'alcool notamment potentialise ou inhibe l'effet des substances absorbées [139].

En France, la population de plus de 20 ans se voit délivrer 2,9 boîtes de médicaments psychotropes remboursées par habitant par an [129].

Ce chiffre est relativement stable depuis 10 ans. Les troubles liés au mésusage de ces substances peuvent s'installer de différentes manières.

²⁵ **Mésusage** : Usage non conforme à une prescription établie par un médecin ou usage en dehors de toute prescription.

- Tout d'abord, une escalade médicamenteuse peut se faire **à l'insu du patient**. Le patient peut en effet consulter différents médecins et l'accumulation d'ordonnances peut sembler « droguer » le patient : le rôle primordial du pharmacien se fait alors ressentir car il doit aiguiller et conseiller le patient dans le comportement à avoir face aux remèdes.
 - Le patient tombe parfois dans une consommation rituelle : dans ce cas, il est difficile de distinguer la part de mésusage, de celle de la peur de retomber dans la souffrance initiale ou de celle du désir de médicament.
- Ensuite, cette surconsommation peut être **volontaire**. La vie de l'usager est centrée sur sa consommation (avec des moments où il la contrôle et d'autres non).
 - Les effets recherchés peuvent être l'oubli, le sommeil, le soulagement de l'anxiété mais aussi des sensations de plaisir de fonctionner dans un état second.
- Enfin, un cas particulier entre en compte, celui des **usagers réguliers d'héroïne et de cocaïne**. Leur consommation de médicaments psychoactifs peut constituer une automédication ou être détournée de son usage thérapeutique.
 - Dans ce cas, elle peut apporter des sensations nouvelles ou moduler les effets sédatifs des substances déjà consommées (héroïne et cocaïne).
 - L'association à l'alcool est fréquente dans ce genre de polyconsommation.

Prenons le cas du méthylphénidate Ritaline®/Concerta®/Quasym®, agent traitant les troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), qui a vu une progression de 70% entre 2008 et 2013 en France. Une étude américaine montre que ¼ des étudiants qui en consomment l'ont « négocié » hors cadre de prescription avec leur médecin [140]. Cette pratique de mésusage est peu retrouvée en France.

- **Effets pharmacodynamiques** : les **BDZ** entraînent sédation, sommeil, diminution de l'anxiété et relaxation musculaire. Elles sont également anticonvulsivantes. Néanmoins, leur principal EI reste l'amnésie antérograde en plus de l'accoutumance retrouvée.

- **Mécanisme d'action** : les usagers de drogues consomment fréquemment des psychotropes non opiacés. La plupart du temps, il s'agit de médicament de la classe des **BDZ** (ou apparentés) principalement anxiolytiques et hypnotiques [129] [139]. Ces molécules potentialisent l'activité du GABA sur le récepteur ionotrope chloré GABA_A en se fixant sur leur site allostérique propre : l'ouverture du canal chloré est augmentée.

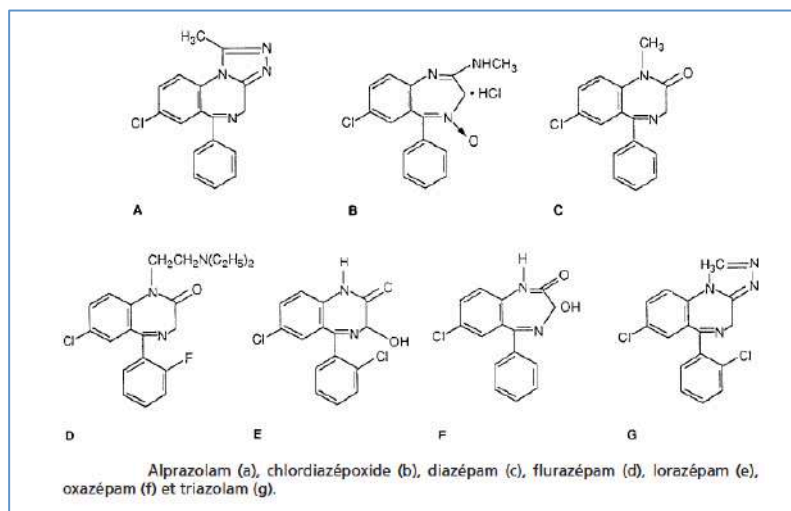


Figure 25 : Structures des principales benzodiazépines [141]

- **Sevrage** : il provoque des convulsions pour les BDZ souvent accompagnées de troubles du comportement (anxiété, irritabilité, agitation, insomnie). Ces symptômes disparaissent lorsque la substance est à nouveau consommée.

- **Législation** : la loi prévoit l'encadrement de ces médicaments par la délivrance d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) propre à chacun par l'ANSM. Cette AMM est présentée par l'industriel en charge de la commercialisation et comprend notamment des essais cliniques et non-cliniques, toxicologiques et pharmacologiques. Des mesures permettent théoriquement de limiter leur utilisation: les BDZ hypnotiques apparentées (Zopiclone Imovane®, Zolpidem Stilnox® principalement) sont prescrites pour une durée limitée à 4 semaines et les anxiolytiques pour une durée maximale de 12 semaines. De plus, la publicité est là encore réglementée et ne peut être faite qu'auprès de professionnels de santé.

Enfin, des mesures spécifiques peuvent être prises à l'encontre de certaines substances détournées pour un mésusage.

- *Cas de la Tianeptine Stablon® :*

Cet ATD indiqué dans les dépressions caractérisées a vu sa prescription limitée à 28 jours sans chevauchement depuis 2011 et est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants [142].

- *Cas particulier du mésusage Flunitrazépam Rohypnol® :*

Cette BDZ a été victime d'un grand abus dans les années 80s. Elle était alors appelée « *roche* », *roofies* ou *R2*. Elle a fortement attiré l'attention des médias pour son association entre amnésie et agressions sexuelles après ingestion à l'insu de jeunes filles : elle était d'ailleurs rebaptisée « *pillule du viol prémédité* ». Son activité sédatrice étant 7 à 10 fois plus élevée que le Diazépam, elle est retirée du marché depuis septembre 2013 par son exploitant, les laboratoires ROCHE® [143].

d) **Autres substances licites détournées**

Bien que moins souvent retrouvées que les substances précédemment citées, les produits suivants sont à prendre en considération [144].

(1) **Les Poppers**



Figure 26 : Photo de produits commercialisés selon l'appellation "Poppers" [144]

Ces substances chimiques contiennent des nitrites dissous dans des solvants. Ils se présentent sous la forme de petits flacons ou ampoules et sont destinés à être inhalés. Très utilisés dans la population homosexuelle à partir des années 70s, leur usage s'est aujourd'hui étendu au milieu festif. Ils provoquent un sentiment d'euphorie, une dilatation interne des vaisseaux et une accélération du rythme cardiaque. Ils permettent aussi d'optimiser les performances sexuelles et sont même aphrodisiaques. L'effet dure moins de 2 minutes mais peut s'accompagner de troubles transitoires comme des vertiges ou des maux de tête pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire.

Ils sont expérimentés par près de 10% des jeunes de 17 ans en France.

(2) **Autres solvants**

Utilisés par les jeunes dans un but d'expérimentation, nous retrouvons l'acétone ou le trichloroéthylène (vasodilatateur cérébral) présent dans les colles, solvants, détachants ou autres produits ménagers, vernis, gaz propulseurs des bombes aérosols. [145] En plus des effets euphorisants, ils peuvent entraîner une somnolence allant jusqu'à la perte de conscience [144].

(3) **La kétamine et la phéncyclidine PCP**

Anesthésiques humains et vétérinaires à forte dose, elles peuvent aussi entraîner des hallucinations à faibles doses. Les utilisateurs la « sniffent », l'injectent parfois en intramusculaire ou la fument avec du cannabis (cocktail appelé « *supergrass* ») [144]. La PCP humaine est d'ailleurs retirée du marché depuis les années 70s [146]. Leur administration provoque une perte des sensations de l'espace et un sentiment de dissociation du corps et de l'esprit. Les pertes de connaissances engendrées peuvent aller jusqu'au coma d'autant plus si elle est consommée avec de l'alcool ou des hallucinogènes. Détournée de son usage, la PCP est appelée **PeaCe Pill...**



Figure 27 : Ampoule de kétamine [144]

(4) GHB/GBL

Le GHB (gamma-hydroxybutyrate) est utilisé comme anesthésique à visée médicale mais se trouve être euphorisant avant de devenir sédatif. Vendu en poudre ou en liquide, d'où son surnom de « *liquid ecstasy* », il est ingéré.

Le GBL (acide gamma-butyrolactone) en est un dérivé qui se transforme en GHB dans l'organisme et procurable plus facilement. Autrefois réservé au milieu homosexuel, leur mésusage s'étend à de jeunes expérimentateurs festifs [144].

Leur effet est rapide (entre 1h et 90 min) et se traduit par une euphorie amplifiant les capacités de communication. Ils peuvent entraîner des vertiges, nausées et hallucinations. Son association avec l'alcool est aussi préjudiciable d'où son appellation américaine de « *rape drug* » (drogue du viol). En 2012, 6 cas de « soumission chimique » au GHB ont été relevés en France selon l'ANSM [148].

Une société américaine, UndercoverColors®, présente d'ailleurs bientôt un vernis à ongle capable de détecter le GHB qui reste à ce jour incolore, inodore et sans saveur [147].



Figure 28 : Campagne de sensibilisation et de prévention au GHB [148]

2. Substances illicites

a) Cannabis

Le chanvre cultivé *Cannabis sativa* ou indien *Cannabis indica* sont des plantes de la famille des Cannabaceae à partir de laquelle on extrait le cannabis. La principale molécule active est le **THC**: δ -9-tétrahydrocannabinol. Inscrit sur la liste des produits stupéfiants, il est responsable des effets du cannabis sur le SNC. Il modifie la perception et les sensations proportionnellement à sa concentration en THC.



Figure 29 : Plant de Cannabis sativa [1]

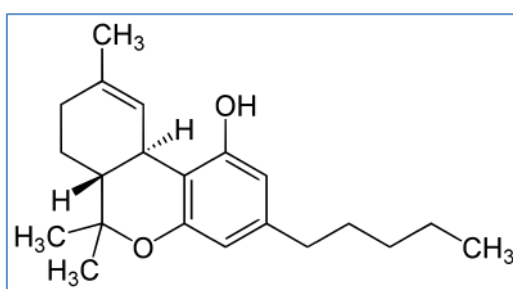


Figure 30 : Structure chimique du THC $C_{21}H_{30}O_2$ [4]

Il peut être consommé sous différentes formes :

- **L'herbe** (marijuana, Marie-Jeanne, « weed » ou « beuh ») : composée des tiges, feuilles et fleurs séchées, elle se fume pure ou mélangée au tabac dans des cigarettes roulées (« joint », « spliff » ou « pétard »), dans une pipe ou dans une pipe à eau (« bong ») [149]. Elle contient entre 5 et 15 % de THC [150].
- **Le haschich** (« hasch », « shit » ou « chichon ») : c'est une résine compacte plus ou moins dure de couleur variant selon la région de production, disposée en « barrette » ou en « boulette ». Il est la plupart du temps fumé mélangé à du tabac ; attention néanmoins aux produits avec lesquels il est coupé (paraffine, cirage, henné) [149]. C'est la forme majoritairement consommée en France et elle contient entre 10 et 15% de THC [150].
- **L'huile** : liquide goudronneux et visqueux très concentré en THC (entre 60 et 80%) [150]. Les consommateurs y trempent leurs cigarettes (pratique peu rependue en France) [149].
- ou ... **les gâteaux** (« space cake ») ou **les infusions** [151].

Actuellement, les autorités de santé et de répressions des fraudes se concentrent sur les cannabinoïdes de synthèse dont les effets produits sont similaires à ceux du THC.

Les gouvernements classent ces « *legal* ou *herbal highs* » comme stupéfiants pour interdire leur vente sur internet et plus généralement sur le territoire : ils peuvent aujourd'hui classer d'un seul coup toute une famille de molécules similaires sous la législation des stupéfiants.

Il faut aussi noter que le cannabis des années 70s disséminé dans le monde à partir du Maroc, de la Jamaïque, du Mexique, du Niger, d'Asie du Sud-Est et d'Amérique latine n'a rien à voir avec celui d'aujourd'hui : la plante contenait à l'époque de faibles taux de THC allant de 0,3 à 1 % alors que de nos jours avec les technologies de cultures modernes, les cultivateurs atteignent les 20 % [152]...

La cannabis est la substance illégale la plus consommée dans le monde et, de loin, le produit illicite le plus consommé en France avec notamment 4,6 millions de consommateurs annuels : 1/3 des 18-64 ans et 40% des jeunes de 17 ans en ont consommé (toujours préférentiellement des garçons) [12] [149]. Pour ces jeunes, notons que 6,5% sont des usagers réguliers²⁶, contre 2,2% pour les 18-64 ans équivalent à 1,4 millions de personnes : parmi celles-ci, 700 000 en consomment quotidiennement [129].

• **Évaluation de la dépendance** : grâce au **CAST** (*Cannabis Abuse Screening Test*) (cf. Tableau 13 en annexe) est mis en évidence que 2% des consommateurs des 18-64 ans sont à risque élevé de dépendance contre 8% des jeunes de 17 ans [129].

Des études sur des modèles animaux montrent que l'exposition précoce au cannabis (équivalent à avant 15 ans chez l'homme) induit des perturbations cognitives, comportementales et physiologiques comparables à celles observées dans les modèles de schizophrénie.

Les troubles cognitifs associés à la consommation de cannabis sont corrélés à la dose, la fréquence, à la durée d'exposition et à l'âge de la 1^{ère} consommation : les perturbations peuvent persister à long terme si le fumeur a débuté avant 15 ans et ce même après sevrage.

• **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : il existe 2 récepteurs canabinoïdes **CB₁** et **CB₂**. Ce sont des RCPG qui sont couplés à une protéine G_i. Les **R-CB₁** sont exprimés par les neurones du SNC et du SN Périphérique alors que les R-CB₂ sont présents sur les cellules du système immunitaire.

Au niveau physiologique, les endocannabinoïdes agissent sur ces récepteurs dans le système olfactif des rongeurs et dans la mémoire à long terme chez l'homme. Toutefois, la consommation de cannabis n'altère pas notre olfaction.

²⁶ **Usagers réguliers** : au moins 10 usages au cours du dernier mois.

Une fois activés, les R-CB₁ des axones des neurones présynaptiques entraînent l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs (GLU notamment qui est grandement impliqué dans la mémoire du travail ou GABA) :

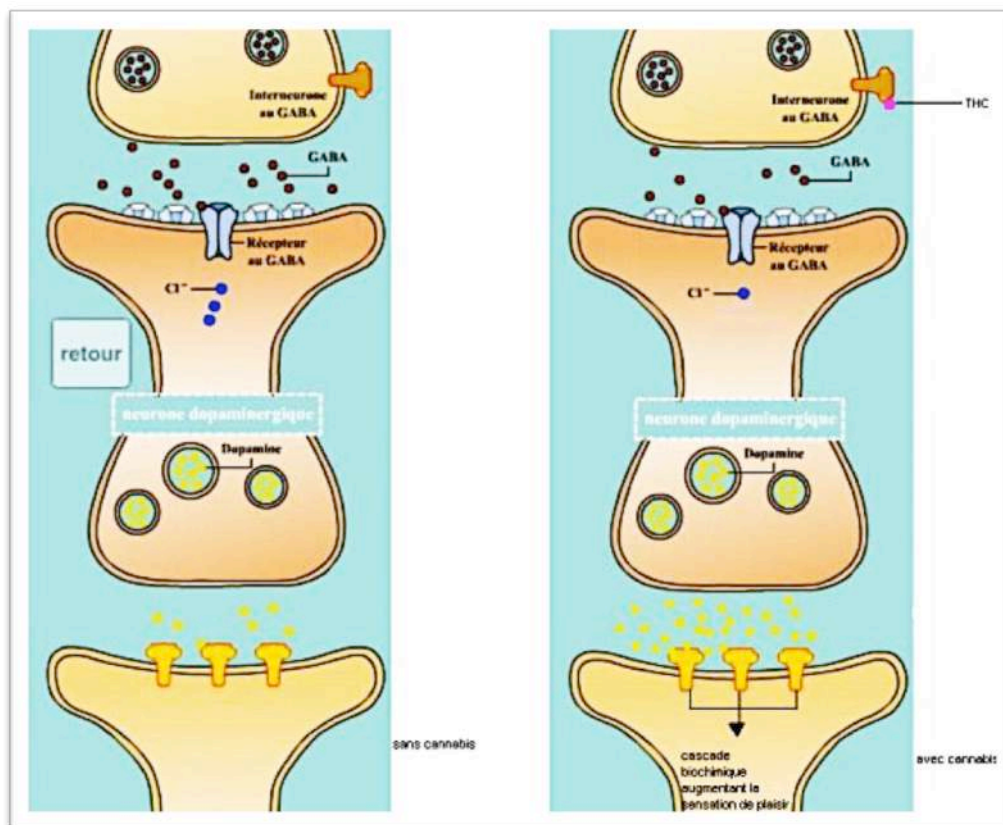


Figure 31 : Action du THC sur le système GABAergique [152]

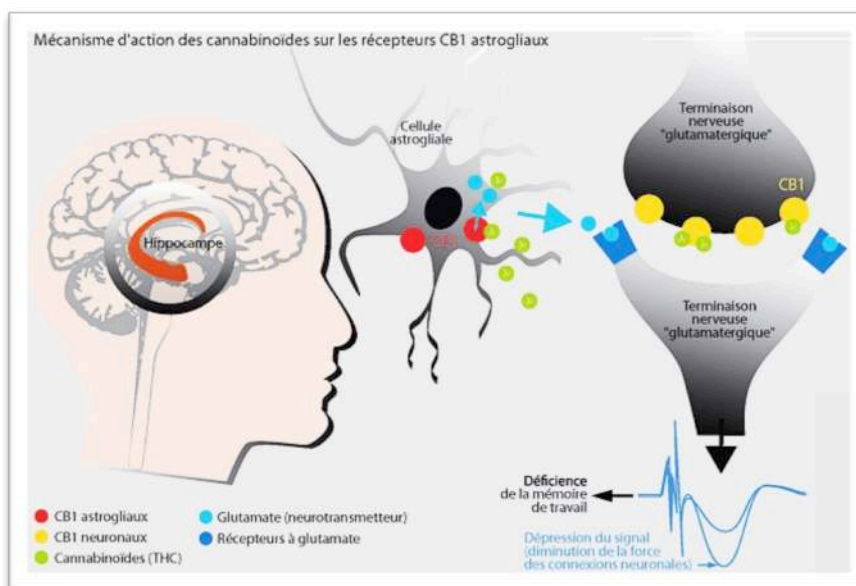


Figure 32 : Action du THC sur le système glutamatergique [10]

• **Effets** : les effets varient en fonction de la personne, du produit et de la quantité consommée mais aussi du contexte de consommation (seul ou entouré). Les consommateurs recherchent **l'ivresse cannabique** (qui dure entre 3 et 8 heures) : c'est un état de bien-être, d'euphorie, de détente avec modification des perceptions (meilleure écoute et compréhension de musique psychédélique) qui apparaît dans les 20 minutes après consommation. Ils « *ressentent les choses plus intensément* ».

Mais il peut aussi entraîner une euphorie calme et songeuse : l'individu est « *stoned* », souvent accompagné d'une humeur joviale et farceuse [152].

Le cannabis provoque aussi une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges), des palpitations et une augmentation du rythme cardiaque, une sécheresse buccale et une sensation de faim [150]. Il diminue les capacités de mémoire immédiate et de concentration chez les usagers dans les heures qui suivent. C'est aussi un produit dopant qui peut être recherché dans les urines lors de compétitions sportives [153].

Parfois chez des sujets plus sensibles à l'anxiété, des cas de mal-être exacerbé caractéristique dit « **bad trip** » sont retrouvés. Ce « *bad trip* » est caractérisé par des : tremblements, sueur, vomissements, confusions et sentiments de persécution allant parfois jusqu'aux hallucinations [150]. Des phénomènes paradoxaux avec des crises d'angoisse ou de paranoïa peuvent apparaître. Le malaise peut aller jusqu'à une perte de connaissance : le risque augmente si la personne a beaucoup fumé (ou des concentrations trop importantes en THC), a également bu de l'alcool, est fatiguée ou psychologiquement affectée au moment où il consomme. Sa survenue nécessite de garder son calme (pour le sujet et l'entourage), de placer l'individu en PLS (position latérale de sécurité) et d'appeler rapidement le SAMU.

À long terme, trois sortes de risque peuvent survenir :

➤ **Risque sociaux** :

- **Perte de motivation** pour le travail, les études, les relations amicales, familiales ou les loisirs : seul le cannabis suffit à remplir leur vie.
- **Isolement** : fumer peut apaiser des souffrances et éloigner les soucis professionnels, scolaires, personnels ou familiaux ; ils sont évacués mais non résolus. L'individu s'enferme alors « *dans sa bulle* ».

➤ **Risque physiques :**

- **Sur le système respiratoire :** associé au tabac, il augmente les risques de cancer des poumons. Sa fumée présente plus de substances cancérigènes que le tabac seul.
- **Sur le cœur :** la modification du rythme cardiaque peut aggraver ou développer des problèmes d'HTA ou des maladies cardiovasculaires.
- **Sur le cerveau :** des études prouvent que le THC modifie la structure cérébrale des individus en fumant précocement.
- **Sur les dents et les gencives :** gingivites²⁷, parodontites²⁸, stomatites²⁹.

➤ **Risques psychiques :**

- Le cannabis perturbe les capacités de mémoire immédiate, de concentration, de vigilance, d'attention et de prise de décision chez les consommateurs.
- Il peut aggraver des troubles psychiques comme l'anxiété et provoquer une dépression.
- Il existe un trouble appelé **psychose cannabique** caractérisée par des hallucinations et nécessitant une hospitalisation d'urgence en psychiatrie.
- Chez les sujets prédisposés, le cannabis peut aggraver ou déclencher un trouble grave à savoir : la **schizophrénie** [151].

• **Mortalité :** Outre une apparition du cancer du poumon multiplié par 3, la toxicité cardiovasculaire aiguë liée à la consommation de cannabis est responsable d'une trentaine de morts par an [129].

• **Conduites à tenir :** Seul, le cannabis multiplie le risque d'être responsable d'un accident mortel sur la route par 1,8. La prise conjointe d'alcool et de cannabis le **multiplie par 15** [129] [151] !

²⁷ **Gingivites** : inflammation des gencives.

²⁸ **Parodontites** : inflammation des tissus autour des dents.

²⁹ **Stomatites** : inflammation de la muqueuse buccale.

- **Sevrage** : le THC est très lipophile et se stocke donc dans les graisses de l'individu. Au moment du sevrage, il est « relargué » progressivement dans le cerveau. Un prisonnier américain gros consommateur est resté positif au test urinaire durant 2 ans de son incarcération [152]...

Le sevrage chez l'être humain après une consommation de cannabis à doses élevées pendant plusieurs semaines entraîne l'apparition d'anxiété, d'agitation, d'insomnie, d'anorexie, de nausées et de vomissements, de diarrhées, de tremblements, des réflexes augmentés, des sudations et de la salivation. Ces symptômes restent occasionnels et la plupart des utilisateurs chroniques n'ont pas de symptômes et décrivent seulement une agitation légère, une anorexie, des céphalées, des troubles du sommeil avec une gêne digestive légère. Un sevrage physique est toutefois rarement retrouvé. D'autres considèrent que les symptômes du sevrage du cannabis sont d'origine psychologique mais tout le monde s'accorde à dire que l'appétence addictive est courante.

De nos jours, la vulgarisation du produit met en danger les populations. L'usage récréatif est de plus en plus répandu et des voix s'élèvent toujours en faveur de sa légalisation, la jugeant nécessaire pour : garantir « une liberté supplémentaire » aux individus – sécuriser et encadrer son processus d'obtention et de consommation – relancer une économie nationale en berne.

Ces points de vues sont confortés par la récente actualité américaine qui voit dépénalisé le cannabis sous conditions (usage médical **et** récréatif) dans certains de ses états voir même légalisé dans d'autres (*exemples* : Alaska (culture pour consommation personnelle autorisée), Colorado, Oregon et État de Washington) [154]. Pensons encore au **tourisme du cannabis** ouvertement assumé par la Hollande à partir de 1976 qui tolérait la possession personnelle de 30gr de produit (aujourd'hui réduit à 5gr) [152]. Amsterdam fait actuellement machine arrière et revient toutefois sur cette tolérance de consommation pour les étrangers au sein des « *coffee shops* » [155].

Des perspectives d'utilisation comme médicament voient néanmoins le jour : δ -9-THC appelé dronabinol (Marinol®) aux Etats-Unis ou encore un dérivé, la nabilone (Cesamet®), en Europe sont déjà commercialisés dans quelques indications. Le THC demeure un puissant analgésique potentiellement utile dans le traitement des douleurs cancéreuses ou dans certaines formes graves de migraines ou encore dans l'anorexie. Des constats contradictoires lors d'enquêtes auprès de patients atteints de sclérose en plaque notent des améliorations de la spasticité et des douleurs musculaires pour certains. Le cannabis aurait aussi un effet protecteur anticonvulsivant dans l'épilepsie [152].

b) **Cocaïne**

« La cocaïne, c'est le diable dans un flacon ! »

Mikhaïl Boulgakov (écrivain russe) (1891-1940)

Extraite d'un arbuste d'Amérique du Sud, le cocaïer *Erythroxylum coca*, la coca est utilisée depuis le début du XIX^e siècle comme anesthésique local (maux de gorge et dans le traitement des maladies respiratoires) [117]. À partir de ses feuilles, mâchées depuis des millénaires par les Incas et plus généralement les indiens d'Amérique du Sud pour ses effets stimulants ou dans le cadre de rituels, il est extrait la **cocaïne**.



Figure 33 : Le Cocaïer *Erythroxylum coca* [1]

À l'origine en 1866, elle était présente dans la composition secrète du Coca-Cola® avec de la caféine et de l'alcool (retiré en 1888) mais en fut retirée en 1906. Arthur Conan Doyle prêta à son célèbre personnage Sherlock Holmes une addiction récréative à cette « poudre magique ». Jusqu'aux années 80s, elle était réservée à des milieux sociaux aisés et à des personnes fortunées (finance, politique, musique, cinéma, *jet-set*) mais aujourd'hui, avec la baisse de son prix d'achat, elle touche toutes les classes sociales. Un des principal problème de la cocaïne est qu'elle est « coupée » avec des produits pouvant être neutres (sucre, farine, café) comme toxiques (levamisole (vermifuge pour animaux), lidocaïne ou xylocaïne (anesthésiques locaux)) [156].

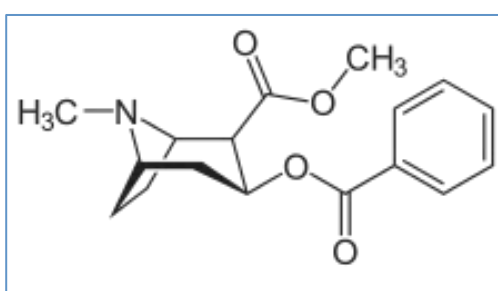


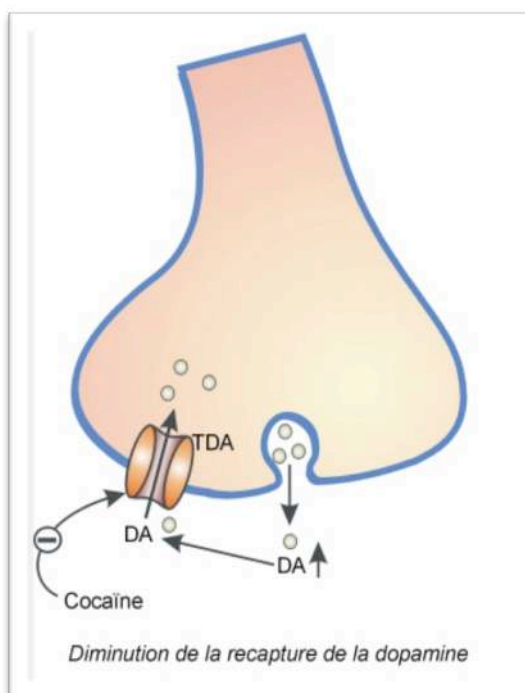
Figure 34 : Structure chimique de la cocaïne $C_{17}H_{21}NO_4$ [4]

Celle-ci se présente sous deux formes très toxiques :

- Une **poudre blanche** qui est généralement « sniffée » (un rail, un trait ou une ligne de « **coke** ») ou parfois injectée en intraveineuse en association avec l'héroïne : « *speedball* » ;
- Une forme plus **solide** (« cailloux ») généralement fumée : « **crack** » ou « *freebase* » apparu vers 1985 dans un but commercial.

En France, 1,1% des adultes sont usagers annuels chez les 18-64 ans avec nettement plus d'hommes que de femmes [129]. Sept pourcents des 18-34 ans ont expérimenté la cocaïne et la tendance est à la hausse de par l'accessibilité croissante à la cocaïne [157].

- **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : il s'exprime par l'agoniste dopaminergique renforcé des R-D₂ par inhibition de la recapture de la DA (ainsi que de la NA et de la 5HT via le transporteur de dopamine actif (TDA)) de la fente synaptique vers la terminaison nerveuse et vidange des vésicules de stockage de la dopamine (≠ de l'amphétamine cf. ci-après) [124] [156].



N.B. : mécanisme d'action proche de celui du Méthylphénidate – produit aussi détourné.

Figure 35 : Mécanisme d'action de la cocaïne [157]

- **Pharmacocinétique** : la cocaïne a une demi-vie de 40 à 60 minutes et est dégradée dans le foie et par les cholinestérasas plasmatiques en un agent lui aussi psychostimulant. Son élimination par les urines laissera des traces dans l'organisme jusqu'à 36 h après la dernière administration d'où l'utilisation de tests capillaires et au niveau des ongles pour évaluer l'état de la consommation [156].

- **Effets « pervers »** : La cocaïne accélère le fonctionnement cérébral en faisant disparaître certains signes d'alerte, l'avertissant habituellement de phénomènes comme la faim, la douleur, le sommeil ou la fatigue. L'individu se sent « remonté à bloc », plein d'énergie voire invulnérable et invincible physiquement comme mentalement.

Il ressent grandement ses capacités intellectuelles et se sent plus vif, plus réactif. Il devient ultra social, se sent capable d'aborder tout le monde et pressent que « tout est possible ».

Le problème majeur est que cette illusion d'apport d'énergie est en fait une consommation de ses réserves : l'individu pousse son corps dans des limites inhabituelles.

- ❖ La fatigue est en réalité bien là, mais il ne la sent pas.
- ❖ Il se croit plus sociable alors qu'en réalité il oublie ses complexes et sa timidité, ce qui mène souvent à une certaine agitation et des conversations sans queue ni tête.

De plus, cette sensation est de très courte durée (30 minutes si elle est « sniffée » et entre 5-10 minutes si elle est fumée). Le retour à la réalité est d'autant plus pénible et fatiguant que le consommateur se sent déprimé, au ralenti et cela l'incite à retourner en consommer au plus vite. C'est en cela qu'elle est l'une, si ce n'est LA drogue la plus addictive : un syndrome de **craving** extrêmement fort ainsi qu'une forte tolérance sont retrouvés (particulièrement rapide avec le « crack »).

Plus les cycles de consommations successives sont fréquents dans un court intervalle de temps, plus les réserves réelles d'énergie s'estompent, le cerveau s'emballe jusqu'à s'endommager et la fatigue devient alors de l'épuisement. Ces phénomènes s'associent parfois à de la paranoïa conduisant le consommateur vers un comportement agressif, violent, suicidaire, délirant avec des hallucinations, voire même jusqu'à un syndrome de « dépersonnalisation » (impression de sortir littéralement de son corps). Nous retrouvons par ailleurs des troubles cardiaques et respiratoires graves. Enfin, les pratiques d'injections surajoutent des risques de contamination croisée au VIH et aux hépatites B et C [157].

• **Sevrage** : le syndrome de sevrage existe aussi avec la cocaïne mais sera moins fort qu'avec l'alcool, le tabac ou les opiacées (héroïne). Les traitements et les techniques de soins seront longs et variés.

Notons bien que malheureusement il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement substitutif à la cocaïne !

c) Les drogues de synthèse pures

Elles sont exclusivement fabriquées en laboratoire [158].

(1) Amphétamines

Ce sont de puissants psychostimulants et anorexigènes dérivés de l'éphédrine qui permettent de se passer de cycle de sommeil.

La Benzedrine® est une spécialité sous forme d'inhalateur commercialisée aux États-Unis avant la Seconde Guerre Mondiale : elle était très prisée des aviateurs anglais durant celle-ci. Adolf Hitler fut l'un de ses plus célèbres consommateurs : il consommait quotidiennement un cocktail de cocaïne associé à des amphétamines. Une majorité des soldats des deux camps durant la Guerre consommait de la **pervitine** (autre dérivé d'amphétamine) ou « la pilule de Göring », drogue qui permit notamment aux allemands de tenir la cadence infernale imposée par la Blitzkrieg. Les japonais l'utilisaient pour maintenir des cadences insoutenables de production dans leurs usines d'armement.

De nos jours, les combattants djihadistes de DAESH (État islamique) consomment aussi massivement une drogue de combat assimilée aux amphétamine : le **captagon** [159].

Autrement, ces drogues sont utilisées comme coupe-faim dans des régimes ou pour traiter les narcoleptiques ou comme produit dopant (notamment dans le cyclisme). Elles sont classées en tant que stupéfiants du fait de leur toxicité ainsi que des troubles psychiques provoqués (hallucinations).

Actuellement, une des plus connues est un dérivé du nom de **méthamphétamine** ou « *meth* » / « *ice* », « **crystal** », « **speed** » qui peut aussi être injectée avec de la cocaïne : « **speed ball** ». L'expérimentation est de 1,7% chez les 17-64 ans (majoritairement des femmes dans le cadre de régimes amaigrissants). Mais sa consommation est nettement plus marginale en France qu'aux États-Unis : elle tient notamment un rôle primordial dans la série télévisée américaine *Breaking Bad*©.

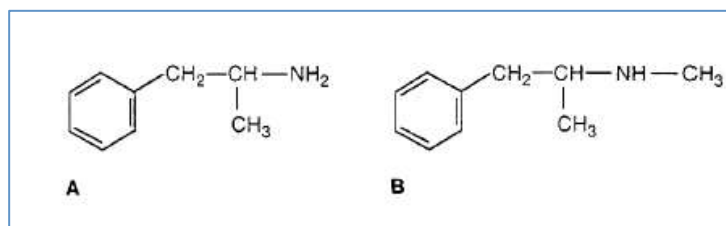


Figure 36 : Structure chimique de l'Amphétamine $C_9H_{13}N$ (A) et de la Méthamphétamine $C_{10}H_{15}N$ (B)

[160]

- **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : l'activité psychostimulant de l'amphétamine se caractérise par un renforcement de l'activité synaptique en empruntant puis bloquant le TDA responsable de la recapture des amines biogènes (NA et DA dans ce cas) et enfin en inhibant le transporteur des monoamines vésiculaire (TMAV).

Cela diminue le stockage vésiculaire de dopamine ainsi que sa dégradation par la MAO (augmentant de ce fait la réserve dopaminergique cytoplasmique). La DA est ensuite massivement amenée via le TDA vers la fente synaptique [124] [160].

Elle supprime aussi l'appétit en inhibant le centre hypothalamique de la faim.

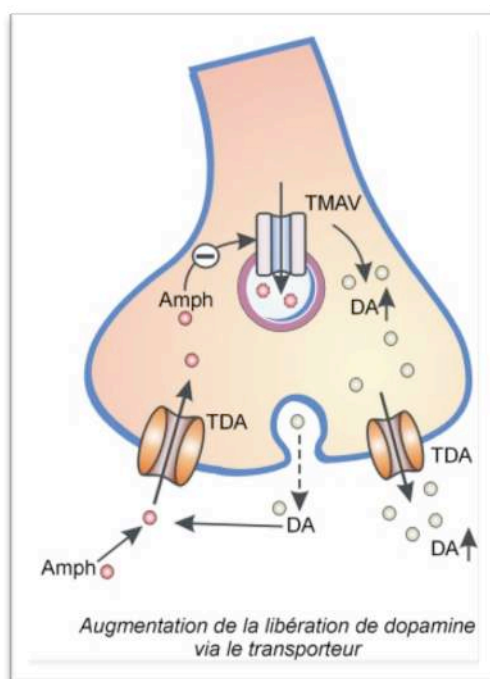


Figure 37 : Mécanisme d'action des amphétamines [158]

- **Effets recherchés** : coupe-fatigue, sensation de puissance et d'empathie.
- **Effets néfastes** : sensation de découragement au moment de la « descente », coupe faim. La dénutrition et le manque de sommeil peuvent entraîner l'épuisement ainsi qu'une grande nervosité et des troubles psychiques.

(2) Ecstasy (ou MDMA méthylène-dioxy-méthamphétamine)

C'est une molécule de la famille des amphétamines se présentant sous deux formes :

- **Comprimés** : couleurs, formes et logos variés, ornés d'un motif changeant régulièrement. Elle est appelée **Ecstasy** dans ce cas.
- **Poudre** (gélules) ou **cristaux** : elle est alors appelée **MDMA**.



Figure 38 : Photographie de pilules d'ecstasy saisies [158]

Longtemps associée à des mouvements de culture musicale techno appelées « **Rave party** », sa consommation déborde aujourd'hui dans les lieux festifs plus conventionnels. En France de nos jours, l'expérimentation est de 4,3% chez les adultes pour la MDMA/ecstasy montant à 6,8% chez les 26-34 ans et 1% des adultes sont des usagers courants [129].

- **Effets recherchés** : les individus recherchent l'euphorie, le bien-être, l'empathie et la communion sensorielle avec les autres.
- **Effets néfastes** : nous retrouvons une hyperhydrose (sudation intense) et une hyperthermie conduisant à la déshydratation, des maux de tête, de l'angoisse avec incapacité à communiquer et enfin des sensations de découragement et de déprime au moment de la « descente ». Si l'individu est un consommateur fréquent, il risque des phénomènes de bruxisme³⁰ allant jusqu'au trismus³¹. Des troubles cognitifs sont fréquemment associés et des lésions de cellules nerveuses sont retrouvées (sans savoir pour l'heure si elles sont réversibles).

Sa conjugaison avec d'autres psychoactifs potentialise ses effets psychostimulants et hallucinogènes. Malheureusement, le contenu des produits est la plupart du temps incertain.

³⁰ **Bruxisme** : grincement incontrôlé des dents.

³¹ **Trismus** : Blocage de la mâchoire.

(3) « Nouveaux » stimulants de synthèse

Elles sont connues sous l'appellation de « *designer drug* ». Ces drogues bénéficient du fait de leur non-classification comme stupéfiant lors de leur apparition sur le marché et du commerce ouvert sur Internet pour leur prolifération sur le marché noir. Leur production ou vente, même sans être classées comme stupéfiants, peut être sanctionnées devant les tribunaux comme « exercice illégale de la pharmacie » [158].

Entre 2008 et 2015, 176 produits de synthèse ont été répertoriés comme circulants sur le territoire français et 382 en Europe [129].

Pensons notamment à la **méphédrone** : cette poudre est une substance de la famille cathinone classée comme stupéfiant en 2010 après avoir connue un franc succès chez la jeunesse britannique pour ses effets hallucinogènes proches de celui de l'ecstasy (coût d'environ 35€/gr contre 200€/gr pour de la « *meth* »). Une autre raison de son succès est l'absence actuelle de possibilité de détection rapide de la drogue par des tests sur les liquides biologiques. Cette famille des cathinones se trouve aussi souvent sous l'appellation de « **sels de bains** ». Comme les amphétamines, elle exerce une action sympathomimétique sur le SNC [161].

d) **Héroïne et opiacés**

« Tout ce qu'on fait dans la vie, même l'amour, on le fait dans le train express qui roule vers la mort. Fumer de l'opium, c'est quitter le train en marche. »

Jean Cocteau (1889-1963)

L'héroïne est une substance psychoactive fabriquée à partir de la morphine qui est extraite d'une plante : le Pavot blanc (ou à opium) *Papaver somniferum* de la famille des *Papaveraceae*. Ce que l'on appelle communément le latex-opium est la sève contenue dans la capsule (fruit) du pavot qui contient notamment de la codéine et de la morphine. C'est à partir de l'opium qu'est fabriqué l'héroïne.



Figure 39 : Fleur de *Papaver somniferum* [97]

Le chimiste Heinrich Dreser est premier à la synthétiser en 1898 : elle sert à l'époque à soigner la toux et les douleurs des tuberculeux. Après de nombreuses utilisations abusives, elle est définitivement interdite en France en 1963 : la **morphine** reste le seul opiacé autorisé dans le cadre médical hospitalier comme antidouleur de pallier III. Certains médicaments dérivés de l'opium sont encore détournés de leur usage de soins et utilisés comme drogues : ce sont les médicaments entrant dans le sevrage de l'héroïne (Méthadone ou Buprénorphine) ou ceux destinés à réduire la douleur à base de **codéine** (Codoliprane®, Néocodion®) ou de **morphine** (Skénan®) ou **d'oxycodone** (Oxycontin®).

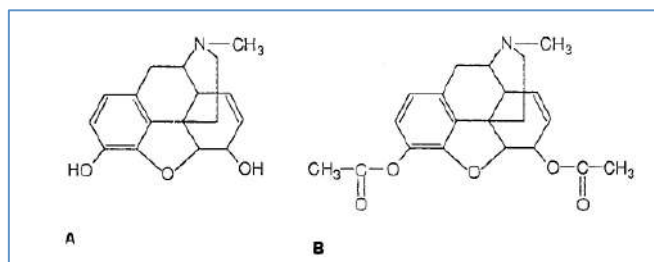


Figure 40 : Structure chimique de la Morphine (A) et de l'Héroïne (B) [162]

Après transformation, **l'héroïne** apparaît sous différentes formes (poudres, granulés, cailloux), couleurs (blanche, brune, beige, grise) et noms (« came », « schnouff », « blanche »). Elle peut être fumée, « sniffée » (avec une paille) ou injectée via une seringue. Bien que tous le soient, l'injection reste cependant le mode de consommation le plus dangereux : des risques importants sont à considérer quant à la transmission du VIH/sida et du VHB ou VHC [163].

Cette héroïne ou diacétylmorphine est l'opioïde le plus utilisé comme drogue. Elle a une meilleure biodisponibilité que la morphine au niveau de la BHE et est rapidement métabolisée en métabolites actifs dont la morphine elle-même [124].

Actuellement en France, 1,5 % des adultes ont expérimenté l'héroïne pour 0,2% d'usagers au cours de l'année 2010 [129]. L'expérimentation concerne autant les filles que les garçons.

- **Mécanisme d'action entraînant l'abus** : il s'opère par un agonisme des R-opioïdes μ principalement et certainement δ [122] [124]. Ces récepteurs sont des RCPG et sont localisés sur les interneurons GABAergiques qui régulent à la base la transmission dopaminergique négativement. La stimulation des R opioïdes- μ inhibe cette inhibition conduisant *in fine* à une désinhibition de la voie dopaminergique méso-limbique [122].

Ils sont mis en évidence après la découverte des peptides opioïdes endogènes : les endorphines. Elles ont pour effet : euphorie, addiction, nausées, analgésie, sédation, myosis, dépression respiratoire, altération du réflexe de la toux, stimulation de l'appétit, constipation, bradycardie, hypotension, dysrégulation thermique, réactions immunitaires et crises convulsives.

N.B. : La β -endorphine (comme l'hormone adrénocorticotrope (ACTH)) se forme à partir du précurseur proopiomélanocortine (POMC) et lie spécifiquement les 3 récepteurs opioïdes : δ , μ et κ [162]. C'est l'auto-analgésique du sportif par excellence libérée au moment de l'effort.

- **Effets recherchés** : le consommateur recherche des « montées » rapides et/ou puissantes pour atteindre un palier de calme, d'apaisement et de diminution d'angoisse et d'anxiété. Par voie injectable, l'héroïnomanie se confronte à un flash de « plénitude » d'une minute environ suivant l'injection.

Ces effets disparaissent en quelques heures et sont suivis d'une période de somnolence : il « pique du nez » littéralement.

- **Effets néfastes** : ils prendront progressivement le pas sur ceux recherchés au fil des consommations. Nous retrouvons nausées, vomissements et ralentissement du rythme cardiaque et respiratoire dès la 1^{ère} prise.

Ensuite, les cycles du sommeil, le désir sexuel et l'appétit se trouvent perturbés après plusieurs prises.

Enfin, l'état de **manque** entre deux consommations a des effets psychologiques (irritabilité, perte d'appétit et de sommeil) et physiques (palpitations, éternuements, fièvre, douleurs dans les reins, maux de ventre).

- **Risques** pouvant être de nature :

- **Infectieux** : L'hygiène au moment de la consommation est primordiale :

- Ni la « paille de sniff », ni le matériel d'injection ne doivent être partagés au moment de la prise par les toxicomanes.
- La prévalence du VHC chez une personne ayant eu recours au moins une fois à une drogue par injection est de 64% contre 13% pour le VIH [129].
- C'est pourquoi il existe la Stéribox-2[®], vendue 1€ en pharmacie, constituée d'un kit stérile pour prévenir les risques infectieux (seringue, récipient, eau PPI, filtre, tampon d'alcool et tampon sec) ainsi qu'un préservatif.
 - Les CSAPA (centre de soins et d'aide à la prévention en addictologie) peuvent aussi en fournir gratuitement.
 - Certaines villes mettent à disposition des distributeurs de Kit+ gratuits (copies conformes des Stéribox-2[®]) délivrant le kit en échange du recueil des seringues usagées [164].

- **Addictif** : L'héroïne est une substance très addictive quelque soit le mode de consommation et entraîne rapidement un syndrome de tolérance. L'état de manque entre deux consommations peut ressembler à s'y méprendre à une grippe.

- **Surdose** : Le relâchement des muscles associé au ralentissement de la respiration en cas de surdosage peut amener le toxicomane à tomber dans le coma, celui-ci peut même aller jusqu'à la mort. Nous parlons alors **d'overdose**.

- **Sevrage** : leur sevrage provoque des douleurs souvent accompagnées de troubles du comportement (anxiété, irritabilité, agitation, insomnie) disparaissant lorsque la substance est à nouveau consommée.

- **Mortalité** : en 2011, 249 personnes entre 18 et 54 ans (pour exclure les suicides ou morts des suites de soins palliatifs) sont décédées suite à une overdose de substances illicites ou de médicaments opiacés.

e) *Hallucinogènes illicites*

(1) LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique

Couramment appelé « acide », le LSD est un puissant psychoactif hallucinogène de synthèse produit à partir de l'acide lysergique (non hallucinatoire) lui même issu d'un champignon : l'ergot de seigle *Claviceps purpurea*.



Figure 41 : Ergot de seigle [165]

Cette drogue psychédélique se présente la plupart du temps comme un papier buvard dessiné sécable ou sinon sous forme liquide pour être avalée. Après avoir été appelé « feu de Saint Antoine » après des ingestions massives involontaires par la population ou de phénomènes de sorcellerie au Moyen-Âge, il est historiquement rattaché au mouvement hippie qui l'utilisent dans un but de symbiose mystique avec l'environnement [165] [166].



Figure 42 : Buvard de LSD [165]

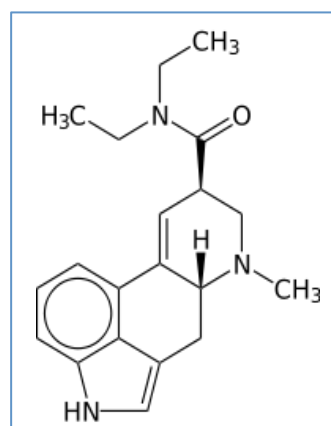


Figure 43 : Structure chimique du LSD $C_{20}H_{25}N_3O$ [4]

Les effets se font ressentir dans la demi-heure et persistent entre 8 et 12 heures : c'est un puissant hallucinogène qui entraîne des modifications sensorielles intenses jusqu'à perdre le sens des réalités. La « descente » peut être très désagréable et provoquer un profond mal être persistant plusieurs jours.

Les « **bad trips** » sont fréquents (hallucinations cauchemardesques ou possession démoniaque) et dangereux (l'individu peut croire qu'il sait voler). Parfois, des épisodes dits de « retours d'acides » ou « flashback » peuvent faire revivre au sujet une partie de l'expérience plusieurs jours ou semaines après la consommation.

(2) Champignons hallucinogènes

Nombreux et facilement procurables sur internet ou en vente légale dans certains pays comme la Hollande [155], ils sont classés comme stupéfiants en France. Leur effet est proche de celui du LSD tout comme les risques encourus. N'oublions pas que des variétés peuvent être fortement dosées en principe psychoactif et d'autres sont vénéneuses et présentent un risque mortel.



Figure 44 : Amanite tue-mouche [97]

Parmi les plus célèbres, nous pouvons citer les **Psilocybes** (famille de plus de 80 variétés) appelés aussi « champignons magiques » dont les principes psychoactifs sont la psilocybine et la psilocine ou encore l'**Amanite Tue-mouche** *Amanita muscaria* contenant de l'acide iboténique [165] [166].

(3) Plantes hallucinogènes

Les rituels chamaniques ou spirituels en utilisent. Nous pouvons citer :

+ Le **Cactus Peyote** ou **Peyotl**

Lophophora williamsii

- Cette plante mexicaine contient de la **mescaline** et permet d'accéder à des expériences divinatoires ou d'avoir des révélations cosmiques (effet proche du LSD). Elle continue d'être utilisée dans les sacrements chez les populations mexicaines et n'est cependant que très rarement utilisée à des fins toxicomanes [166].



Figure 45 : Cactus Peyotl [97]

+ **L'iboga**

Tabernanthe iboga

- Les racines de cet arbuste d'Afrique de l'Ouest contiennent l'**ibogaïne** : mâchées, elles aideraient au sevrage des utilisateurs de cocaïne selon certaines allégations [166].

+ **La Sauge des devins**

Salvia divinorum

- Cette plante originaire du Mexique appartient à la même famille que la menthe dont les effets sont proches de ceux de l'iboga qui fut longtemps détournée [166].

+ Les autres Solanaceae : **Belladone**, **Jusquiame** ou **Herbe du diable** *Datura stramonium*.

- Contenant l'**atropine** et/ou la **scopolamine** (propriétés anticholinergiques), elles étaient utilisées pour des rites sataniques au Moyen-Âge. Aujourd'hui, elles permettent à des malfaiteurs de voler leurs victimes sans qu'elles n'aient le moindre souvenir de leur passage.

+ **L'Ayahuasca** : boisson brésilienne psychotrope.

Souvent puissantes, leurs propriétés hallucinogènes en font des plantes dangereuses voire mortelles.

Elles sont toutes classées comme stupéfiants en France.

f) **Législation française**

Elle interdit et pénalise l'usage des drogues d'une part et exerce une répression accrue sur le trafic et les profits illicites induits par celles-ci d'autre part [165]. La loi du 31 décembre 1970 (*relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses*) régit la répression face à la drogue en France [167].

Pour **l'usage** de toute substance illicite, elle prévoit une peine maximale d'**1 an d'emprisonnement et de 3 750€ d'amende**. En complément, l'usager, même mineur, peut être contraint de suivre à ses frais un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants chez un prestataire conventionné ou à se soumettre à une mesure d'injonction thérapeutique. Sinon des structures spécialisées gratuites et préservant l'anonymat peuvent aussi prendre en charge les toxicomanes : les CSAPA délivrent information, conseils de bonne pratique et protocoles de soins avec suivi individuel ou collectif au sein desquels les CJC (Consultations jeunes consommateurs) permettent d'informer, d'accompagner ou d'orienter les consommateurs et leur famille [117].

Pour le **trafic**, qui inclut de vendre ou offrir des produits stupéfiants à des amis, la loi préconise une peine maximale de **10 ans d'emprisonnement et 7 500 000€ d'amende**. Dans le cas d'une consommation personnelle ou partagée avec des proches, elle réduit la peine maximale à **5 ans et 75 000€**. Gueilleurs ou rabatteurs sont considérés comme complices ou coauteurs et encourrent jusqu'aux mêmes peines même si aucune contrepartie en argent ou en nature ne leur a été apportée.

La **fabrication** (*exemple* : posséder des plants de cannabis chez soi) est punie de **20 ans de prison et 7 500 000€ d'amende**.

Pour la **conduite sous l'emprise de stupéfiant**, la loi du 3 février 2003 [168] préconise une peine maximale de **2 ans d'emprisonnement et de 4 500€ d'amende** si le test salivaire effectué par les gendarmes se révèle positif. Ce test détecte la présence de cannabis, cocaïne, héroïne, ecstasy et amphétamines et demande toutefois une confirmation sanguine. Si en plus, l'alcool se trouve au dessus du seuil limite de 0,5g/L de sang, la peine maximale est portée à **3 ans d'emprisonnement et de 9 000€ d'amende**. Enfin, si l'automobiliste est impliqué dans un accident mortel : les peines peuvent aller jusqu'à **10 ans d'emprisonnement et de 150 000€ d'amende**. Outre cela, le conducteur peut se voir retirer son permis et devoir suivre un stage payant de sensibilisation à la sécurité routière.

L'OMS (2010) définit la santé mentale, au delà de l'absence de troubles ou handicaps mentaux, comme un état de bien-être mental et social. Rapporté à la schizophrénie et aux conduites addictives, cela implique de rechercher une rémission des symptômes avec une éradication de l'addiction et une insertion satisfaisante dans la société [2].

III. Les traitements

« Les français (...) enferment quelques fous dans une maison, pour persuader que ceux qui sont dehors ne le sont pas »

Montesquieu (1689-1755)

La pharmacothérapie en psychiatrie est souvent perçue comme insatisfaisante : autant d'un point de vue de l'efficacité que des nombreux effets indésirables. Il est donc important d'informer et de rassurer le patient afin qu'il adhère au mieux à son traitement pour favoriser l'observance optimale. De plus, il faut aussi fréquemment réévaluer la balance bénéfice/risque pour conforter la relation thérapeutique patient/soignant.

D'autres traitements comme les thérapeutiques biologiques non médicamenteuses ou les techniques de stimulation sont aussi en pleine expansion : l'électroconvulsivothérapie est connue depuis le début du XX^e siècle et reste encore la référence en cas de pathologie réfractaire [59].

A. Historique des traitements

1. XIX^e siècle

Durant le XIX^e siècle, la recherche de sédation des malades passe par l'utilisation de substances d'origine naturelle comme l'opium, la belladone ou le hachisch. Nous parlons alors déjà de « **narcothérapie** » : des cures de sommeil sont préconisées et elles plongent le malade dans un état semi-comateux plusieurs heures par jour. La contention chimique attendue par ces produits doit limiter le recours aux méthodes physiques telles que la contention mécanique ou l'utilisation de chambre d'isolement. Le but est alors de ne pas interférer directement avec le délire du patient. La seconde moitié du XIX^e siècle coïncide avec l'essor de l'industrie chimique et des substances synthétiques sont couramment prescrites : le bromure ou le paraldéhyde [169].

Les patients se voyaient administrer entre autre des **opiacés** (sirop de morphine ou opium), du **chloral** (puissant mutagène & irritant) voir du **paraldéhyde** (beaucoup mieux toléré mais avec un fort effet antabuse) en compléments de bains froids dans le *delirium tremens*. Autrement, les écrits de l'époque font état du **sulfonal** pour ceux souffrant de « folie circulaire » ; contre-indiqué avec les deux précédents et du **trional** (dérivé plus efficace du sulfonal) [169].

Le **bromure de potassium**, initialement utilisé de manière peu concluante dans la syphilis, est utilisé dans l'épilepsie et l'éclampsie. Les médecins se rendent compte que le bromure est aussi actif sur les manies et autres mélancolies associées à l'épilepsie.

Toutefois, une utilisation trop fréquente conduit à des intoxications : syndrome confusionnel accompagné de troubles digestifs (diarrhées incoercibles), d'hypertrophies gingivales, d'urines rouges puis d'anurie avant déshydratation générale suivi d'un coma avant le décès [169].

Simultanément, le **bromure de lithium** est utilisé dans le traitement des maladies mentales comme traitement de référence des troubles de l'humeur.

Les seuls traitements de l'époque encore retrouvés de nos jours sont les **atropiniques**.

La **hyoscine** (ou scopolamine) est utilisée avec succès dans les paralysies générales ainsi que les démences avancées. Nous retrouvons aussi la hyoscyamine et la duboisine (extraite d'un arbre australien) dont l'utilisation est rapidement restreinte car elle provoque une rapide accoutumance avec toxicomanie et une action dénutritive importante [169].

L'**amylnitrite** est inhalé par le patient dans un but de contention chimique : il provoque une vasodilatation cérébrale rendant le patient plus loquace puis indifférent [169].

La **digitaline**, connue alors pour son action bradycardisante, est administrée avec l'opium pour calmer l'agitation des sujets maniaques. L'association des deux permet de diminuer la dose de teinture mère de digitale provoque moins de troubles digestifs et d'états confusionnels [169].

2. Début du XX^e siècle

Les tous premiers traitements utilisés spécifiquement dans la schizophrénie datent du début du XX^e siècle.

a) Narcothérapie

La « **narcothérapie** » induite par **Barbituriques** vise alors à « *libérer les schizophrènes de leur automatisme* » [170]. Le **véronal** (ou Barbital®) est le 1^{er} barbiturique synthétisé en 1903. Il met au placard toutes les molécules utilisées jusqu'alors en narcothérapie.

L'**amytal sodique**, puissant anesthésique, est ensuite synthétisé et compte la schizophrénie parmi ses indications reconnues. Des cures de 20 heures de sommeil par jour allant généralement jusqu'à 10 jours peuvent être alors prescrites [169] !

b) Sels minéraux

Les sels de **lithium** ont montré leur efficacité dans les troubles psychotiques mais sont taxés d'une trop grande toxicité (rénale et cardiaque). Leur utilisation est introduite en 1871 mais réduite dans les années 40s. Il faut attendre 1971 pour que la FDA autorise à nouveau ce traitement aux Etats-Unis dans l'indication des phases maniaques des troubles bipolaires [169].

c) *Traitement par matériel biologique*

La **lactothérapie** consiste à injecter sous la peau du lait de vache frais stérilisé par ébullition entre les deux omoplates.

Cinq heures après l'injection, une hyperthermie survient pouvant s'étendre sur 24 heures. Ce traitement s'est révélé efficace pour traiter l'agitation sous toutes ses formes bien qu'elle n'ait pu se mesurer qu'à court terme dans le cadre de la schizophrénie [169].

Ensuite, une croyance de l'époque fait état que le sang des femmes enceintes avait un effet bénéfique sur les psychoses... Des soupçons d'action thérapeutique portent en effet sur une hormone présente dans le sang circulant et stimulant la croissance fœtale. Après isolement dans les urines des femmes enceintes, cette hormone appelée « **gravidane** » se trouvait difficile à purifier.

Le prélèvement se fait alors directement dans le cordon ombilical immédiatement après l'accouchement. Les médecins de l'époque ont pu l'injecter entre les omoplates des patients tous les 2 à 3 jours chez les sujets schizophrènes prouvant son efficacité dans les formes catatoniques.

d) *« Traitements de choc »*

Les traitements entraînant des chocs également étaient préconisés :

- **thermique** pour la **malariathérapie**,
- **convulsif** pour les **cures de Sakel** ou encore **convulsivothérapie au Cardiazol®**
- **cardiaque** avec l'**acétylcholine** [169] [170].

La sismothérapie chimique repose en fait sur une erreur d'interprétation de l'époque voulant qu'épilepsie et psychose soient antagonistes : un patient ne peut être à la fois schizophrène et épileptique [169]. De ce constat erroné, **Manfred Sakel**, un psychiatre viennois, préconise des chocs hypoglycémiques induits par l'injection d'insuline entraînant coma et convulsions en 1933 [170]. En 1934, c'est le hongrois Von Meduna qui applique le même principe avec le pentylènetétrazole (Cardiazol®). Leurs résultats positifs conduisent par la suite les italiens Cerletti et Bini à mettre en œuvre l'électroconvulsivothérapie. Bien qu'aujourd'hui l'hypothèse d'un antagonisme entre épilepsie et schizophrénie soit abandonnée, l'efficacité de la **sismothérapie** est établie et l'électroconvulsivothérapie continue à être utilisée de nos jours.

À cette période, qui aura notamment permis la découverte des amphétamines (dérivant plus tard vers la Ritaline® traitant les troubles hyperkinétiques de l'enfant) et du lithium, va succéder l'essor de la psychopharmacologie moderne.

La découverte de la chlorpromazine (Largactil®) en 1952 va constituer le véritable tournant dans l'histoire du traitement des maladies mentales.

3. 1952 : Découverte de la chlorpromazine

En 1951, **Henri Laborit** (1914-1995), chirurgien des armées au Val-de-Grace à Paris, remarque que le composé 4560PR, utilisé comme produit anesthésiant, induit un état d'indifférence en post-opératoire pouvant se révéler utile dans le traitement des maladies mentales [170].

Les psychiatres **Jean Delay** et **Pierre Deniker** de l'hôpital Saint Anne à Paris vont alors mettre au point un protocole de monothérapie quotidienne avec cette molécule : la **chlorpromazine**.

C'est une molécule de la famille des phénothiazines sans propriété antihistaminique qui montre pour la première fois l'effet de désintéressement permettant au patient de se libérer de ses délires ou autres hallucinations.

En 1955, Delay et Deniker baptise cette nouvelle classe thérapeutique **Neuroleptique** (littéralement : « qui prend le nerf ») du fait des effets indésirables (EI) extrapyramidaux (parkinsonisme et akathisie) et non de son efficacité thérapeutique [170].

Deux ans plus tard, ils la caractérisent de la sorte [63] :

- Capable de créer un état d'indifférence psychomotrice.
- Efficace vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.
- Réduit progressivement les troubles psychotiques aigus et chroniques.
- Produits des symptômes extrapyramidaux et végétatifs.
- Effets sous-corticaux prédominants.

L'halopéridol reste la molécule de référence en terme de bénéfice/risque parmi ces neuroleptiques typiques : il est découvert en 1957 [170].

Il faut attendre 1963 pour que Carlsson et Lindqvist découvrent la composante anti-dopaminergique du produit qui constitue aujourd'hui la majorité de la définition des neuroleptiques. Cette découverte a surtout permis de faire naître le modèle dimensionnel actuel, distinguant les symptômes positifs des négatifs [170] [63].

Cette avancée majeure dans le domaine de la santé mentale permet dès lors de délivrer les patients de leur vécu psychotique ainsi que de leurs troubles du comportement associés (agressivité, violence, bizarrerie). Ainsi, le soignant et le soigné établissent des liens, procèdent à des soins et surtout de nombreux malades ont pu sortir des hôpitaux psychiatriques et être réinsérer dans la société [63].

Malheureusement, près de 20% à 30% des patients schizophrènes ne répondent pas aux neuroleptiques dits classiques et 50% de ces malades conservent des symptômes résiduels de schizophrénie. De plus, les EI fréquents et dérangeants (surtout cognitifs et neurologiques) compromettent bien souvent l'observance thérapeutique.

4. Seconde génération d'antipsychotiques

L'apparition dans les années 70s de la **clozapine** décrite comme antipsychotique sans effet extrapyramidal a révolutionné à nouveau le monde des antipsychotiques. Le concept même de **neuroleptique** est abandonné au profit **d'antipsychotique**.

Or, du fait des agranulocytoses iatrogènes induites, il faut attendre les années 90s pour voir cette molécule réellement habilitée dans la schizophrénie résistante. Elle ouvre la voie à une « seconde génération » d'antipsychotiques et constitue un second tournant clé dans la prise en charge des schizophrènes.

L'olanzapine ou encore la rispéridone suivront et viendront grossir l'arsenal thérapeutique disponible à partir des années 90s.

Leurs différents mécanismes d'actions et leur bien meilleure tolérance confèrent à cette famille une place de premier plan dans les traitements des psychoses à l'heure actuelle.

B. Traitements médicamenteux

La pharmacothérapie reste à la base de la prise en charge des patients présentant des troubles mentaux qu'ils soient schizophrènes ou atteints d'une addiction.

1. Neuroleptiques et antipsychotiques

Nous allons rapidement énumérer les différents neuroleptiques en fonction de leur structure chimique. Ce catalogue se veut le plus exhaustif possible mais n'apporte pas d'information concrète sur l'apport clinique pour les symptômes du patient. Ce sera donc la classification clinique qui permettra de faire le distinguo entre les Antipsychotiques de Première Génération (APG) (ou Neuroleptiques ou Antipsychotiques conventionnels (anciens)) et les Antipsychotiques de Seconde Génération (ASG) (ou Antipsychotiques atypiques).

a) Classification selon la structure chimique

(1) Neuroleptiques : Première Génération

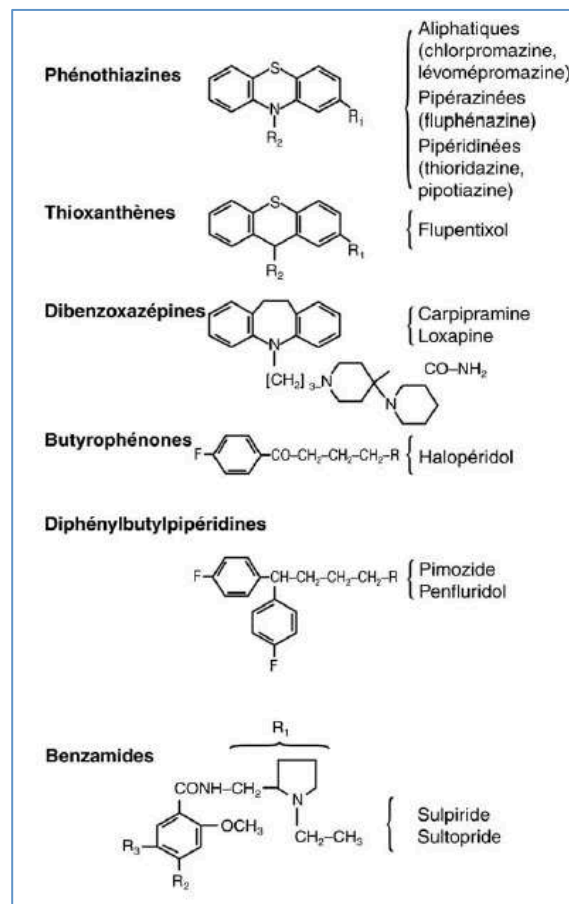


Figure 46 : Structure chimique des principaux neuroleptiques de 1^{ère} génération [63]

(a) Les phénothiazines

Structures tricycliques caractérisées par leur chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central.

- **À chaîne aliphatique :**
 - Très sédatives avec des effets neurovégétatifs importants dus à leur effet sur les R- α 1 dont une hypotension artérielle.
 - Chlorpromazine Largactil®
 - Lévomépromazine Nozinan®
 - Cyamémazine Tercian®
- **À chaîne pipéridinée**
 - Propériciazine Neuleptil®
 - Pipotiazine Piportil® (*)³²
 - Thioridazine³³ → retirée du marché pour troubles cardiaques.
- **À chaîne pipérazinée :**
 - Effets incisifs et neurologiques puissants
 - Fluphénazine Modecate® (*) (IM uniquement)

(b) Les butyrophénones

Structure avec un cycle benzénique relié à un atome de fluor et une chaîne latérale.

- **Chef de file : Halopéridol** Haldol® (*) ; introduction 1958 - anti-hallucinoire reconnue.
- **Autres :**
 - Dropéridol Droleptan® (IV ou IM uniquement)
- **Dérivées :** Les diphénylbutylpipéridines
 - Pimozide Orap®
 - Penfluridol Semap® (*)

(c) Les thioxanthènes

Structures tricycliques dérivées des phénothiazines : remplacement de l'azote du cycle central par un carbone.

- Flupentixol Fluanxol® (*)
- Zuclopenthixol Clopixol® Clopixol Acutard® (forme parentérale) (*)

(d) Les benzamides

Dérivé de l'antiémétique Métoproclamide Primperan® : activité anti-déficitaire/désinhibitrice mise en avant.

- **Chef de file : Sulpiride** Dogmatil® ; introduit en 1965 (aussi ATD à faible dose)

^{32*} L'astérisque signifie que le produit existe aussi sous forme libération prolongée

³³ Les molécules inscrites en italiques ne sont plus disponibles en France.

- **Autres :**

- Sultopride Sultopride® (uniquement en IM)
- Tiapridal Tiapride®
- Amisulpride Solian® (classé dans les ASG)

(e) *Les dibenzoxazépines*

- **Chef de file : Loxapine** Loxapac®

(2) **Antipsychotiques de Seconde génération**

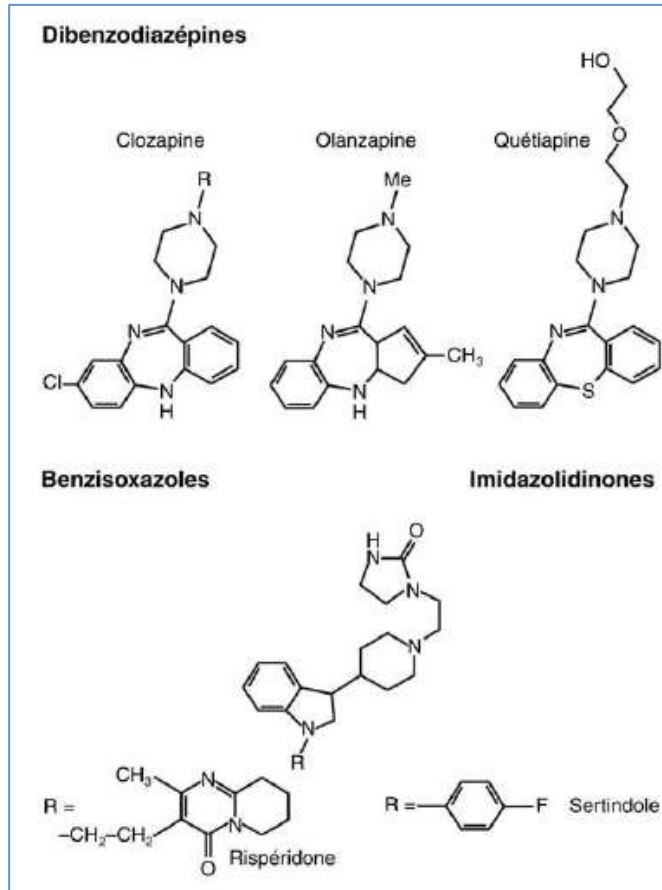


Figure 47 : Structure chimique des principaux neuroleptiques de 2^{nde} génération [63]

(a) *Les dibenzodiazépines et dérivés*

Structures tricycliques proches des phénothiazines.

Ils ont des effets incisifs marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative et des effets sédatifs.

- Clozapine Leponex® (*Risque d'agranulocytose importants !)
- Olanzapine Zyprexa®
- Quétiapine Xeroquel®

(b) Les Benzisoxazoles

Structure bicyclique apparentée au dropéridol des butyrophénones.

Ils ont des effets incisifs associés à des effets sur la symptomatologie négative.

- **Chef de file** : **Rispéridone** Risperdal®

(c) Les Imidazolidinones

- **Chef de file** : **Sertindole** Serdolect® (retiré du marché)

(d) Le cas particulier des quinolones

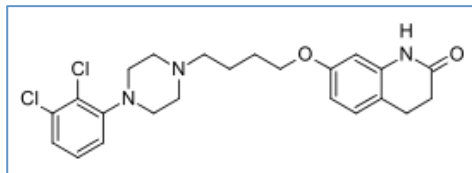


Figure 48 : Structure chimique de l'aripiprazole [171]

- **Chef de file** : **Aripiprazole** Abilify®

b) Classification clinique

(1) Évolution des classifications

Dès les années 60s, les psychiatres **Lambert** et **Revol** classent les antipsychotiques selon un axe allant du plus sédatif au plus incisif. Ceux à composante sédative majoritaire agissent en priorité sur l'agitation et l'angoisse avec des EI végétatifs (comme la cyamémazine et la lévomépromazine) contrairement aux incisifs, « coupant » les symptômes positifs comme les délires et les hallucinations (*exemple* : l'halopéridol) avec des EI extrapyramidaux.

Delay et **Deniker** divisent la composante incisive en deux : une agissant sur les délires et hallucinations (EI de type akinésie, hypertonie et asthénie) et une autre liée à l'inertie (EI de type hyperkinésie).

Puis, **Bobon** détaille les effets des neuroleptiques en 6 domaines distincts (anti-déirant / anti-autistique / ataraxique (= sédatif) / anti-maniaque / adrénolytique / extrapyramidal) donnant une étoile à six branches variables déterminant l'empreinte caractéristique de chaque produit.

En 1971, **Deniker** et **Ginestet** axent leur classification avec la sédation à un extrême et la désinhibition à l'autre pour ainsi former 4 groupes d'APG :

1. **Les Sédatifs** (type lévomépromazine ou chlorpromazine), aux effets végétatifs importants ;
2. **Les Moyens** (type thioridazine, propériciazine), aux effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
3. **Les Polyvalents** (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédative, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
4. **Les Désinhibiteurs** (type sulpiride), qui associent des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

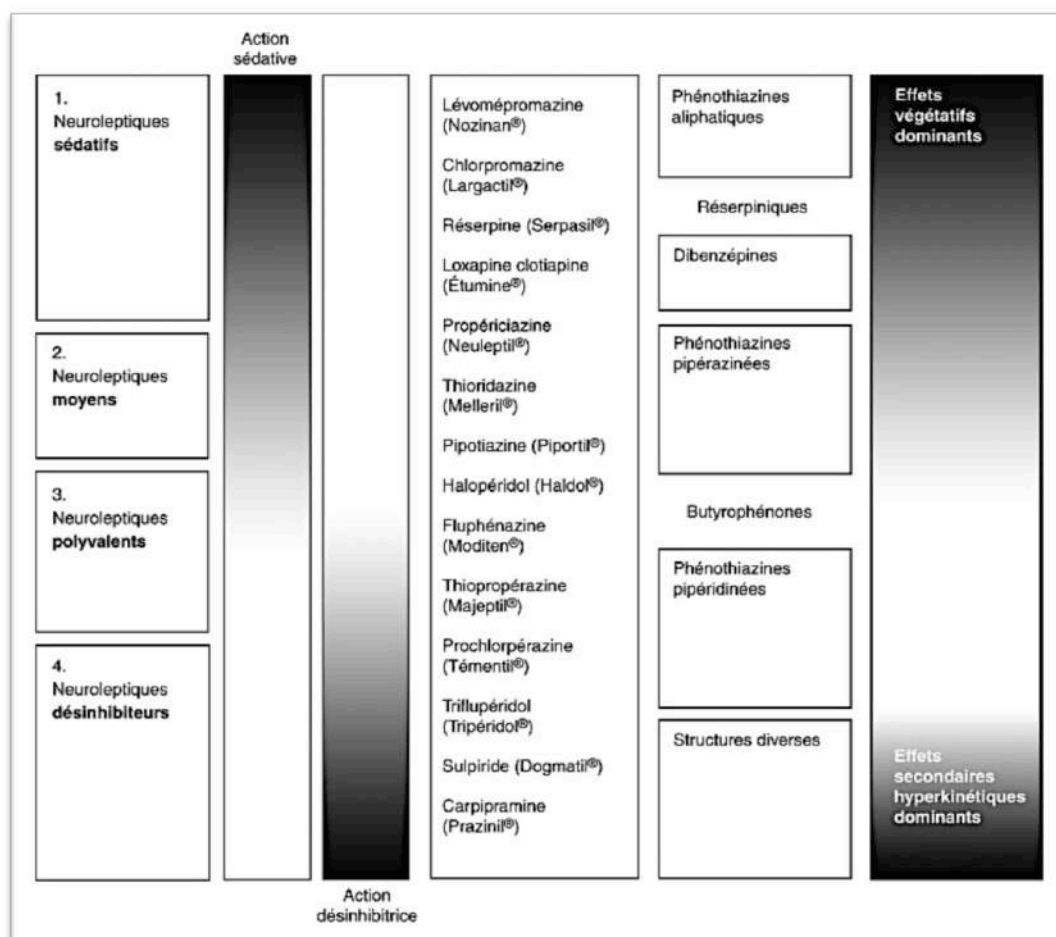


Figure 49 : Classification des APG de Deniker et Ginestet [63]

Dans les années 90s, à la suite de la démonstration de l'action de la clozapine dans la schizophrénie résistante, la notion « d'antipsychotiques atypiques », de 2nde génération (autrement ASG) est apparue.

Cette atypicité est restée essentiellement clinique malgré de multiples tentatives de la définir de manière pharmacologique. Ces ASG constituent un groupe hétérogène de molécules possédant les caractéristiques suivantes :

- Une action pharmacodynamique sur la neurotransmission différente que celles des APG avec une implication d'autres systèmes de neurotransmissions ;
- Des effets extrapyramidaux induits rares ou absents ;
- Une activité plus marquée sur la symptomatologie négative [172].

Dès lors, leur utilisation en 1^{ère} intention est préconisée du fait de leur efficacité antipsychotique supérieure ainsi que leur meilleure tolérance neurologique [172]. Néanmoins, leur supériorité présumée sur les anciens neuroleptiques est aujourd'hui à nuancer à cause de leur mauvaise tolérance métabolique.

(2) Antipsychotiques de première génération : les APG

Plus communément appelé neuroleptiques, ils sont définis selon plusieurs critères.

(a) Pharmacodynamie

Point commun : **TOUS** les APG sont des **antagonistes dopaminergiques de R-D₂** [170] [63] [172].

Cet antagonisme des R-D₂ sur la voie mésolimbique (hyperactive) explique l'effet antipsychotique (voir schéma ci-après). Le blocage des R-D₂s striataux donne quant à lui les effets indésirables extrapyramidaux. Ces AP diffèrent les uns des autres par les niveaux d'affinité, les pourcentages d'occupation et la vitesse de dissociation aux R-D₂ ainsi que par leur action sur les autres systèmes de neurotransmission [63].

	DA	5HT	Ach	Hist	NA
AP typiques sédatifs	++	++	+++	+++	+++
AP typiques incisifs	+++	+	+	+	+

N.B. : chaque + signifie un antagonisme

et principalement DA → R-D₂ / 5HT → R-5HT₂ / Ach → R-M1 / Hist → R-H1 / NA → R-α1.

Tableau 7 : Récepteurogramme résumé des APG [173]

Nous pouvons les diviser en 2 sous-classes : les **sédatifs** et les **incisifs**.

Les **AP typiques sédatifs** sont les premières molécules découvertes : **chlorpromazine**, **lévomépromazine**, **cyamémazine**. Elles ont une faible puissance antidopaminergique mais sont généralement fortement anticholinergiques, antihistaminergiques, α-adréno-lytiques. L'auteur parle de « bombes pharmacologiques » [174].

Les **AP typiques incisés**, eux, antagonisent avant tout les R-D₂. Ce sont des molécules plus puissantes provoquant de nombreuses manifestations extrapyramidales : **halopéridol, pimozide, fluphénazine, flupentixol** [175].

Le **zuclopendixol** peut être considéré comme intermédiaire [174].

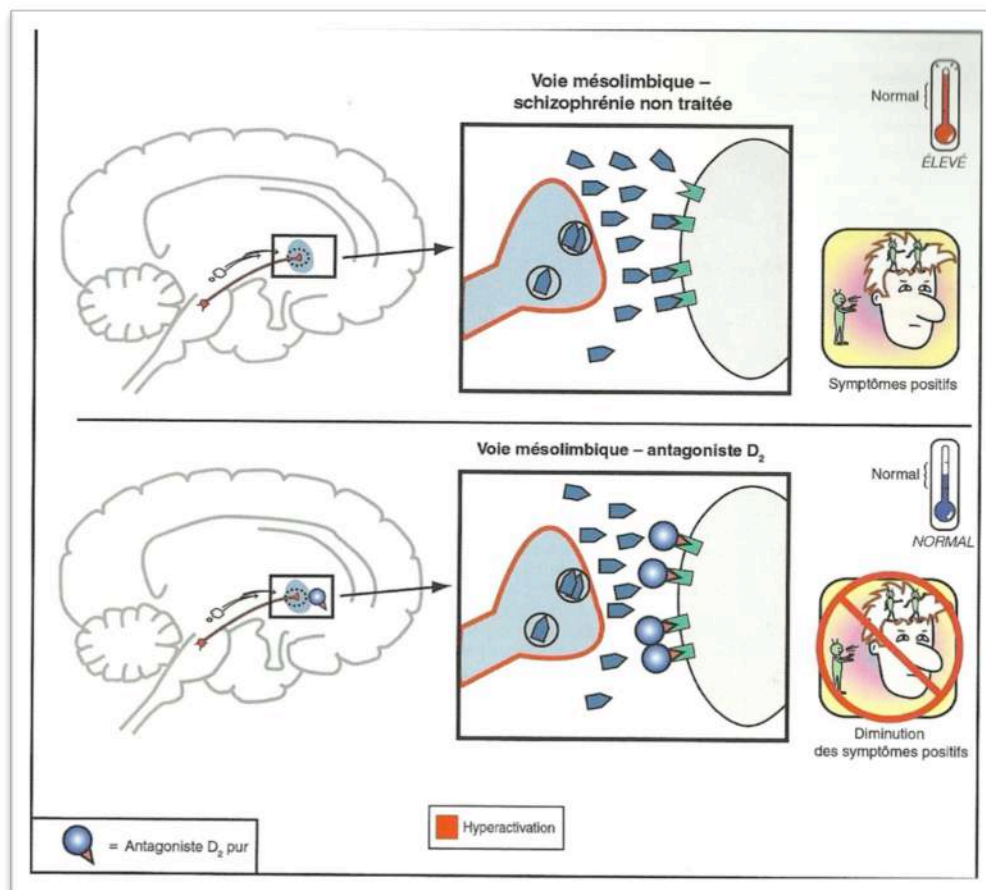


Figure 50 : Intérêt de l'antagonisme D₂ sur la voie mésolimbique chez le schizophrène [176]

(b) Pharmacocinétique

(i) A : Absorption

Ils existent sous différentes formes : orale et IM. La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre (de 40 à 90% pour l'halopéridol à dose inchangée) [173]. Les produits laitiers provoquent notamment une alcalinisation des phénothiazines et des butyrophénones qui diminue leur résorption digestive. Les thioxanthènes sont faiblement absorbés. Les benzamides voient leur biodisponibilité diminuer lors de prise de repas riches en sucres [63].

Les NL subissent un effet de premier passage hépatique important (à l'exception des thioxanthènes et des dibenzodiazépines) et variable lors d'une administration par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible.

(ii) **D : Distribution**

Leur volume de distribution est élevé (10 à 20 L/kg) du fait de leur importante lipophilie [173].

(iii) **M : Métabolisme**

Beaucoup de psychotropes administrés par voie orale voient leur métabolisme effectué au niveau du foie : c'est le premier passage hépatique³⁴.

Les **cytochromes P450** (CYP) représentent une large famille d'isoenzymes (57 à ce jour chez l'homme) de localisation principalement hépatique sont en charge de l'oxydation et de la réduction des substrats en vu du métabolisme.

De nombreux facteurs conditionnent l'activité de ces enzymes comme le sexe, l'ethnie ou le fait d'être fumeur : cela explique les variations interindividuelles rencontrées. De plus, le polymorphisme génétique des différents isoenzymes des CYP, exprimés dans des fréquences très variables parmi les populations ethniques, constitue un facteur primordial à prendre en compte. Nous retrouvons trois types de métaboliseurs à savoir :

1. Les **rapides** – majorité de la population ;
2. Les **lents** – qui sont homozygotes du gène mutant induisant une moindre expression du CYP ;
3. Les **ultra-métaboliseurs** – qui ont de multiples copies du gène originel conférant une augmentation significative de l'expression de l'enzyme CYP.

Parmi elles, 5 iso-enzymes ont été largement étudiées dans le cas des antipsychotiques :

- le **CYP3A4** (catalyse la biotransformation de près de 50% des médicaments),
- le **CYP1A2**,
- le **CYP2D6**,
- le **CYP2C19**,
- et le **CYP2C9**.

Leur activité diffère selon le sexe et est diminuée avec l'âge, d'où la nécessité de diminuer les posologies chez les personnes âgées. Elle l'est également avec la prise concomitante **d'inhibiteurs** comme le phénobarbital ou la phénytoïne avec lesquels il existe des risques surdosage. Inversement, l'association avec des puissants **inducteurs** métaboliques comme la carbamazépine, le millepertuis ou certains macrolides augmente le métabolisme nécessitant une augmentation des doses pour obtenir le même effet thérapeutique [177].

Notons ici l'importance des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques dans les interactions pharmacocinétiques associées aux médicaments.

Le **CYP3A4** métabolise des médicaments comme l'halopéridol, l'aripiprazole ou la quétiapine.

³⁴ N.B. : Les formes administrées par voie entérale acheminée dans le système veineux ne subissent pas l'effet du premier passage hépatique.

Par exemple, le tabac est un inducteur du CYP1A2 ou encore l'alcool est inducteur des CYP2D6 et CYP2E1 (métabolisant certains APs). À l'inverse, des ATDs comme la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine (ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ou encore des neuroleptiques comme l'halopéridol sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6 (et du CYP1A2 excepté l'halopéridol) [177] tout comme le jus de pamplemousse pour les CYP1A2 et CYP3A4 [63].

(iv) E : Élimination

Elle peut se faire par deux voies, rénale et digestive, mais est très majoritairement **rénale** [173]. Une insuffisance rénale peut amener à des modifications de posologies pour éviter la rétention du produit dans l'organisme [177]. La demi-vie d'élimination va de 10 à 40 heures.

Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide). À titre d'exemple, des métabolites de la chlorpromazine (comme avec d'autres substances lipophiles) ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement [63].

(c) Effets indésirables

Ils sont nombreux et fréquents et sont la principale cause de non-observance de ces médicaments. Il est donc important de les connaître pour prévenir leur apparition et permettre une meilleure adhésion du patient à son traitement.

(i) Effets neurologiques

➤ **Manifestations extrapyramidales**

Une surveillance neurologique est grandement nécessaire chez les patients traités par antipsychotiques. Des manifestations extrapyramidales sont souvent présentes par action hypodopaminergique sur la voie nigrostriée et elles sont apparentées à un syndrome pseudo-parkinsonien : nous observons bien la triade parkinsonienne à savoir une **akinésie**, une **hypertonie** de type **plastique** et des **tremblements**. Ces effets apparaissent dans les 5 premiers jours de traitement généralement et disparaissent en quelques mois. Si toutefois ils persistent, des anticholinergiques utilisés dans la maladie de parkinson (cf. ci-après) peuvent être utilisés en complément d'une diminution de la dose d'antipsychotique [178].

➤ **Dyskinésies aiguës**

Nous pouvons trouver des crises de trismus, des torticolis spasmodiques extrêmes, des protractions de la langue ou encore des crises oculogyres. Présents au début du traitement, les dyskinésies aiguës sont certainement les EI les plus impressionnant pour l'entourage. Elles sont d'ailleurs parmi les EI responsables de la mauvaise observance voire de l'arrêt des traitements [178].

➤ Syndrome hyperkinéto-hypertonique

Au stade précoce, il s'observe dans 25% des cas et est caractérisé par la présence d'**akathisie**³⁵ et de **tasikinésie**³⁶.

Ces 3 syndromes sont améliorés par les antiparkinsoniens anticholinergiques que sont la tropatépine Lepticur®, le bipéridène Akineton® ou le trihexyphénidyle Artante®/Parkinane® [178].

(ii) Effets psychiques

Pensons notamment au :

- Syndrome d'indifférence psychomotrice : apathie et indifférence émotionnelle ;
- Anxiété ;
- État de désaffection (cauchemars plus fréquents et troubles mnésiques) ;
- Syndrome confusionnel (nécessitant un arrêt des anticholinergiques !) ;
- Dépression.

Ces effets se traitent par une diminution de posologie pour la plupart ou en ayant recours à des benzodiazépines en cas d'anxiété [178].

(iii) Effets neurovégétatifs

(a) Sympatholytiques

Ces effets sont retrouvés en cas de blocage des R- α 1.

- Hypotension orthostatique → Tachycardie réflexe.

Ils peuvent être soigner par des mesures hygiéno-diététiques simples (se lever lentement, éviter les mouvements brusques, manger sainement) ou l'heptaminol Hept-A-myl®[178].

(b) Parasympatholytiques (anticholinergiques)

Les antipsychotiques avec une forte activité anticholinergique peuvent engendrer un **syndrome atropinique** avec des effets périphériques :

- sécheresse buccale par hypo-sialorrhée (diminution de sécrétion des glandes salivaires),
 - conseillons de mâcher des chewing-gums et de boire de l'eau citronnée ou la prescription de l'Anétholtrithione SulfarlemS25® (posologie maximale de 6/j) ;
- constipation,
 - prévention par des laxatifs osmotiques (Macrogol 4000 Forlax®) et une bonne hydratation ;
- rétention d'urine,
- troubles de l'accommodation oculaire,
- et augmentation de la pression intraoculaire jusqu'à un glaucome par fermeture d'angle [178].

³⁵ **Akathisie** : impossibilité de rester assis.

³⁶ **Tasikinésie** : volonté incessante de marcher avec incapacité à rester en place.

Le syndrome atropinique est aussi caractérisé par des effets centraux :

- troubles de l'attention (à l'origine d'une amnésie antérograde), voire une sédation [63].

(d) Contre-Indications

Détaillons maintenant les contre-indications retrouvées chez ces psychotropes.

(i) Absolues

- Hypersensibilité.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Maladie de Parkinson et association à la Lévodopa Modopar®.
- Démence sénile de type Alzheimer.
- Phéochromocytome pour les *Benzamides*.
- Glaucome à angle fermé, adénome prostatique (pour les anticholinergiques) [178] [179].

(ii) Relatives

- Épilepsie.
- Insuffisance hépatique, respiratoire et rénale : *adapter les posologies*.
- Insuffisance cardiaque, angor, hypotension orthostatique : *adapter les posologies des antihypertenseurs* [178] [179].

La grossesse et l'allaitement font généralement état de simple précaution d'emploi : un APG est alors prescrite préférentiellement dans ces cas là.

(3) Les ASG

(a) Pharmacodynamie

Point commun : TOUS les ASG sont des **antagonistes dopaminergiques des R-D₂ et sérotoninergiques des R-5HT₂** [170] [63] [172].

(Sauf l'aripiprazole → agoniste partiel pour les R-D₂ et l'amisulpride → ne bloque pas les R-5HT₂)

Les ASG influencent différemment les récepteurs dopaminergiques mais toujours dans un sens d'antagonisme. Ils s'y fixent moins intensément que les APG et sont plus spécifiques de la voie mésolimbique (moins de la nigrostriée) et leur fixation à ces récepteurs est de plus courte durée [180] Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important, contrairement aux neuroleptiques classiques. De plus, ils agissent sur la composante positive des symptômes en inhibant les R-D₂ mésolimbiques mais améliorent aussi partiellement les symptômes négatifs et cognitifs en élevant la concentration en DA de la zone cortico-frontale. Enfin, l'antagonisme des R-5HT₂ avec des taux d'occupation supérieur à celui des R-D₂ explique les moindres effets secondaires extrapyramidaux [63] (cf. Figure ci-après).

Ils ont donc une bonne efficacité antipsychotique avec peu d'effets extrapyramidaux individuels.

	DA	5HT	ACh	Hist	NA
AP atypiques	++	+++	/	/	/

N.B. : les / signifie que l'action est inconstante en fonction de la molécule - chaque + signifie un antagonisme et principalement

DA → R-D₂ / 5HT → R-5HT₂ / ACh → R-M1 / Hist → R-H1 / NA → R-α1.

Tableau 8 : Récepturogramme résumé des ASG [173]

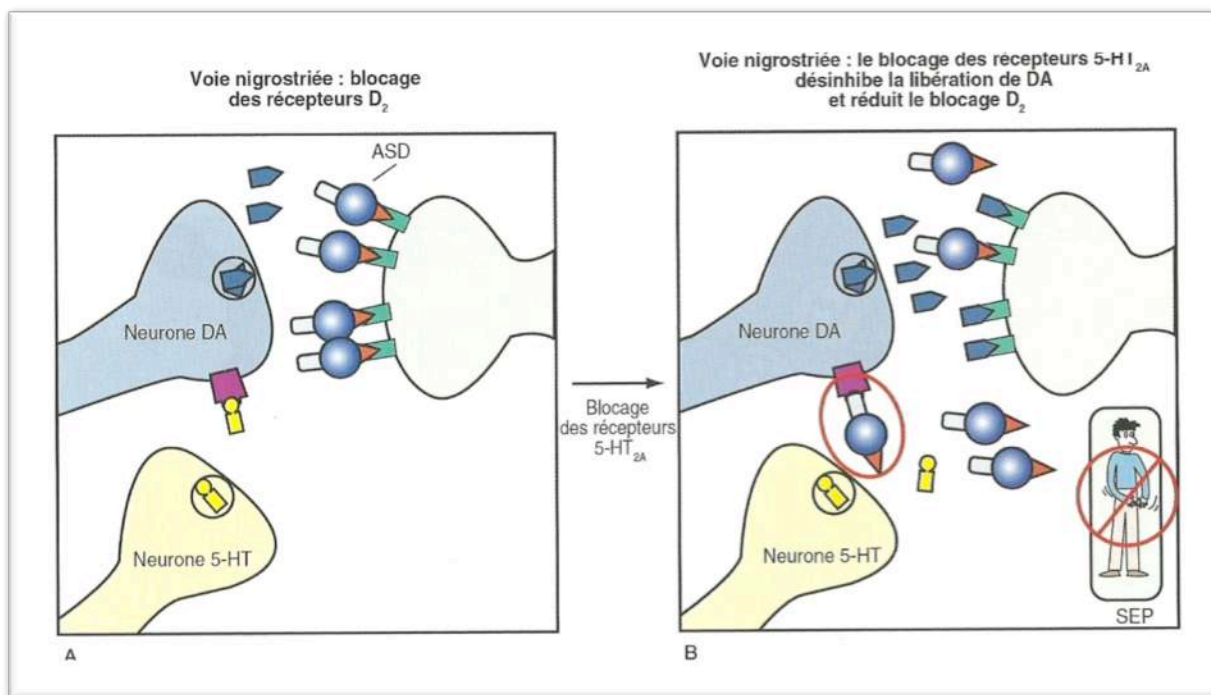


Figure 51 : Intérêt de l'antagonisme des D₂ et 5HT_{2A} sur la voie nigrostriée chez le schizophrène [181]

Parmi cette famille, nous retrouvons : la **clozapine**, l'**olanzapine**, la **quétiapine**, l'**aripiprazole**, la **rispéridone**, l'**amisulpride** [180].

La **rispéridone** et l'**olanzapine** ont une action D₄ associée à celle sur les R-D₂. L'affinité antagoniste pour le R-D₄ de l'olanzapine est plus importante que celle pour le R-D₂ et il est aussi noté une affinité importante pour le R-D₁. Elle a également une affinité importante pour les R-muscariniques, histaminergiques, adrénergiques α1, et sérotoninergiques 5HT_{2C}.

Enfin, l'influence de l'olanzapine et de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée.

La **rispéridone** antagonise également les R- α 1 et α 2 adrénergiques et R-H1 histaminiques mais n'a pas, en revanche, d'interaction significative avec les récepteurs muscariniques [63].

Le **sertindole**, en plus d'une sélectivité importante pour les R-D₂ de la voie mésolimbique, a également une affinité notable pour les R-5HT_{2A} et R-5HT_{2C} et α -adrénergiques [63].

La **quétiapine** a une affinité modérée pour les R-D₁ et R-D₂, les R-5HT_{2A} et R-5HT_{1A}, les récepteurs histaminergiques et surtout α -adrénergiques 1 et 2. Elle a un effet préférentiel sur la voie mésolimbique. L'occupation des R-D₂ est plus faible (45 %) et plus brève qu'avec les autres neuroleptiques. Elle a le meilleur profil de tolérance neurologique contrairement à la rispéridone qui a le pire profil des ASG [172].

La **clozapine** occupe faiblement les R-D₂ et R-D₃, en revanche, elle exerce une action puissante sur les R-D₁ et R-D₄. Cette action antagoniste sur ces récepteurs ainsi que sur les R-5HT_{2A/2C}, muscariniques, histaminiques, adrénergiques (α 1 & α 2) explique son efficacité [63]. Elle est réservée à des formes dites résistantes ou chez les formes à mauvaise tolérance ou à risque suicidaire élevé [172].

• **Cas de l'Amisulpride** : c'est un APA particulier car il n'exerce pas le même effet selon sa dose. L'**amisulpride** est un antipsychotique qualifié de **BIPOLAIRE**.

- Faible dose (< 400mg/j) → bloque Rc présynaptiques → effet sur les symptômes négatifs
- Forte dose (800mg/j) → bloque Rc postsynaptiques → effet sur les symptômes positifs

La clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone semblent avoir une supériorité d'efficacité *globale* sur les autres APG ou ASG [172].

(b) Pharmacocinétique

(i) A : Absorption

Les formes injectables (IM) des ASG sont adaptées aux interventions d'urgence : en effet la biodisponibilité est supérieure à 90 % avec un pic de concentration plasmatique maximal dans l'heure pour les antipsychotiques **d'action immédiate** injectés en IM. L'amisulpride et l'olanzapine existent sous cette forme.

(ii) D : Distribution

La distribution est similaire à celle des APG (cf. ci-avant).

(iii) M : Métabolisme

Le métabolisme est globalement similaire aux APG : il utilise les mêmes voies de dégradations que sont les CYP (cf. ci-avant).

(iv) E : Élimination

De la même manière que pour les APG, les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (olanzapine notamment).

(c) Effets indésirables

Chez les ASG, nous retrouvons principalement des syndromes métaboliques induits ainsi que des troubles du rythme cardiaque.

(i) Endocriniens

➤ **Hyperprolactinémie :**

Le blocage dopaminergique de la voie tubéro-infundibulaire engendre une hyperprolactinémie avec ses conséquences cliniques (aménorrhée, galactorrhée, impuissance, frigidité, diminution de la libido) [178]. La rispéridone et l'amisulpride entraînent des élévations de la prolactinémie et entraînent gynécomastie et impuissance chez les hommes et des aménorrhées chez les femmes.

➤ **Syndrome métabolique :**

Ce même blocage joue sur le métabolisme des lipides et des glucides en inhibant la lipolyse qui peut engendrer une prise de poids supérieure à 10 kg pour des traitements prolongés. De même, en interagissant avec la thermorégulation, les antipsychotiques engendrent une hypothermie et une diminution du métabolisme basal ayant pour conséquence une prise de poids. L'antagonisme des R-5HT_{2c} contribuerait notamment à la prise de poids fréquemment observée avec la chlorpromazine et l'olanzapine. Des diabètes induits et des dyslipidémies ont été observés en particulier avec l'**olanzapine** [182] [183] et un syndrome métabolique sera principalement retrouvé chez les consommateurs d'**olanzapine** toujours et de **clozapine** [172].

(ii) Cardiaques

Les antipsychotiques peuvent exposer à un risque de trouble du rythme cardiaque grave, lié à un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme ECG. La prolongation de l'espace QT facilite l'apparition d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de **torsades de pointes**, pouvant être responsables de morts subites. Ainsi, une surveillance de l'ECG est nécessaire ; il doit être réalisé avant tout traitement antipsychotique puis au moins 1 fois par an [178].

(iii) Hématologiques

Des leucopénies sont observables avec tous les antipsychotiques. Les patients traités par **clozapine** doivent bénéficier d'un suivi en raison de la survenue possible d'une agranulocytose dans 0,7 à 3 % des cas [179]. Ce risque augmente avec l'âge et est multiplié par 2 chez les populations asiatiques [180]. Ainsi, un contrôle régulier de la numération de la formule sanguine (NFS) est réalisé. Les valeurs sont portées sur un carnet de surveillance nécessaire lors de la dispensation.

En cas d'agranulocytose (leucocytes < 3500/mm³), un arrêt du médicament et une surveillance du risque infectieux jusqu'à la remontée des leucocytes sont préconisés [178].

(d) Interactions médicamenteuses

La clozapine et l'olanzapine sont métabolisées par le CYP1A2, lui-même induit par le tabac. Donc chez les schizophrènes fumeurs traités par ces molécules, la concentration plasmatique sera diminuée comparé à un sujet témoin [180].

(e) Contre-Indications

(i) Absolues

- Hypersensibilité.
- Enfants de moins de 15 ans **sauf pour la rispéridone, administrable chez l'enfant !**
- Maladie de Parkinson et association à la Lévodopa Modopar®.
- Démence sénile de type Alzheimer.
- En cas d'antécédents d'agranulocytose : **CI à la clozapine** [178] [179].

(ii) Relatives

- Grossesse et allaitement : *un APG est prescrite préférentiellement.*
- Épilepsie.
- Insuffisance hépatique, respiratoire et rénale : *adapter les posologies.*
- Insuffisance cardiaque, angor, hypotension orthostatique : *adapter les posologies.*
- Diabète et hyperlipidémies : *pour l'olanzapine* [178] [179].

(4) Les antipsychotiques à action prolongée (AAP) - formes retard

En France, les APAP (antipsychotiques atypiques d'action prolongée) correspondent aux ASG et les NAP (neuroleptiques d'action prolongée) aux APG. Ces médicaments sont destinés à être administrés à des intervalles de temps conséquents pour faciliter l'observance thérapeutique : entre 7 et 30 jours [184]. Ils sont adaptés aux interventions en urgence. En fait, les NAP et les APAP rendent seulement visible l'inobservance : la compliance du patient impose donc un accompagnement avec une prise en charge psychologique, sociale et occupationnelle. Une compliance déficiente représente une des causes d'évolution défavorable des troubles schizophréniques [2].

De plus, ils facilitent le traitement lorsque la relation thérapeutique n'est pas bonne [184]. Alors que l'avantage attribué aux NAP était de diminuer le nombre de rechute, les bénéfices de APAP sont plus larges : ils sont mieux tolérés et engendrent moins d'effets indésirables que les NAP ET les formes orales, en plus d'amoindrir encore le risque de rechute, et améliorent les symptômes négatifs et cognitifs [185] !

(a) Pharmacodynamie

Les mécanismes d'actions de ces antipsychotiques sont les mêmes que les non retard décrits ci-avant.

(b) Pharmacocinétique

(i) A : Absorption

Il faut noter que lors du passage de la forme orale à la forme retard, une diminution de 30 à 50 % de la dose quotidienne est requise (*excepté pour la fluphénazine dont la diminution est plus importante*) [63].

Elles peuvent être classées en 2 groupes selon le mode de prolongement d'action :

- 1) Soit une substance à action prolongée par des caractéristiques pharmacocinétiques : **SEUL** AAP de forme orale en une prise par semaine !
 - Penfluridol Semap®
- 2) Soit une prodrogue libérant progressivement la substance active après injection en IM
 - a. à partir d'un **ester d'acide gras** lysé au niveau plasmatique par les estérases [178] :
 - Fluphénazine énantate Moditen AP®
 - Fluphénazine décanoate Modecate®
 - Pipothiazine palmitique Piportil L4®
 - Flupentixol décanoate Fluanxol LP®
 - Zuclopenthixol décanoate Clopixon AP® (dose de charge nécessaire à l'initiation)
 - Halopéridol décanoate Haldol Décanoas® (*ester d'huile de sésame*) ;
 - b. Ou à partir d'un **polymère aqueux biodégradable** qui diffuse le produit progressivement avec une latence d'environ 3 semaines [185] [178] :
 - Risperidone RisperdalConsta LP®
 - c. Ou à partir de **sels ou particules microcristallines** en suspension aqueuse [185].
 - Palipéridone palmitate Xéplion®
 - Aripiprazole Abilify Maintena® (2 sem. de supplémentation orale à l'initiation)
 - Olanzapine pamoate Zypadhera®

Ces produits ne subissent pas de premier passage hépatique du fait de leur voie d'administration IM.

Cette voie offre un taux plasmatique plus fiable et permet d'administrer des doses moindres. La diffusion est lente et le neuroleptique peut parfois être retrouvé dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection [63] !

Le pic plasmatique apparaissant entre 2 jours et 1 semaine pour les **formes retardées**. Prenons pour exemple la demi-vie de l'Haldol Décanoas® qui est de 3 semaines !

(c) Effets indésirables

Le principal avantage de ces formes 'retard' est que pour une même action, la dose administrée est moindre. Il en découle logiquement moins d'effets indésirables que pour les formes orales. Sinon ce sont les mêmes que pour les molécules classiques. Pensons néanmoins à ajouter les douleurs au site d'injection qui seront plus liées à des erreurs de technique d'injection du professionnel de santé que du produit en lui-même.

c) Cas du Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin est rare mais très grave (25 % de mortalité) pouvant survenir avec tous les antipsychotiques mais plus spécifiquement les APG. Sa physiopathologie demeure encore peu claire.

Il s'agit d'un syndrome **hyperthermique** associé à une **déshydratation** intense et une **rigidité extrapyramidale** (dite de mannequin). Des perturbations biologiques sont fréquentes avec hyperleucocytose, troubles hydro-électrolytiques. La suspicion de syndrome malin doit faire arrêter immédiatement l'antipsychotique et transférer le patient dans un service de réanimation car il peut aller jusqu'au coma voir même la mort.

Des traitements à base de **Bromocriptine** Parlodel® ou **Dantrolène** Dantrium® associé à des corticoïdes sont proposés [178].

d) Critères du parfait antipsychotique

Les précisions de nomenclature sur la classe pharmaceutique (neuroleptique ou antipsychotique ? typiques ou atypiques ?) sont maintenant résolues. Il est plus pertinent aujourd'hui de se concentrer sur les critères de choix permettant de sélectionner une molécule plutôt qu'une autre pour un malade donné : il est nécessaire de **personnaliser le traitement**. En effet, les cliniciens apportent un intérêt grandissant aux traitements permettant de modifier le cours évolutif de la maladie et ne se contentent plus d'un traitement symptomatique : c'est ce qu'on appelle le '*disease modifier*'. Le traitement agit aussi bien sur les anomalies neuropathologiques, neurochimiques et neurobiologiques observées tant au stade précoce qu'au stade tardif [186]. Cet antipsychotique idéal repose donc sur les 4 critères exposés dans le schéma suivant.

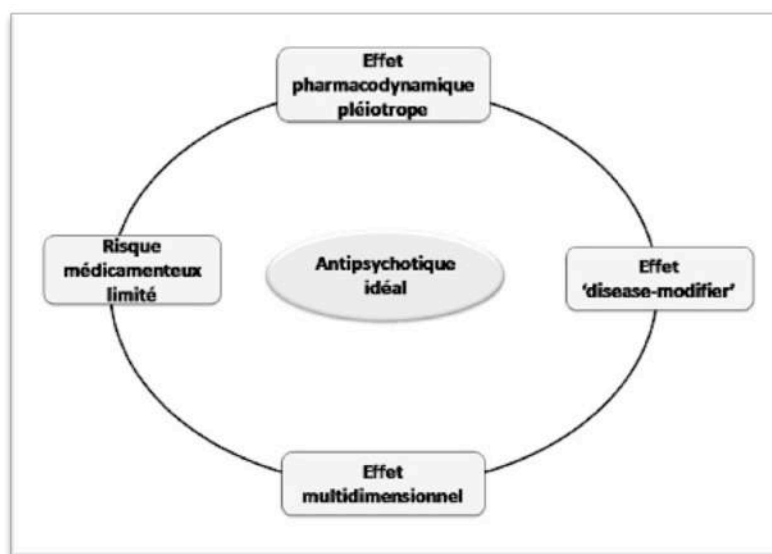


Figure 52 : Les caractéristiques d'un traitement antipsychotique idéal [186]

(1) Effets pharmacodynamiques pléiotropes

Comme nous le savons déjà, les différents systèmes de neurotransmission jouent un rôle dans la schizophrénie. Le système dopaminergique reste le système au cœur de la physiopathologie et est modulé par les autres systèmes de neurotransmission (5HT, Ach, NA, GLU).

Tous les antipsychotiques actuels sont capables de moduler la transmission dopaminergique via un antagonisme des R-D₂. Cependant, ce système est hyperactif dans des régions cérébrales sous-corticales (responsable des symptômes productifs) et hypo-actif dans d'autres régions corticales, préfrontales principalement (responsable des symptômes négatifs et cognitifs). Les antipsychotiques actuels ont des profils pharmacodynamiques complémentaires et originaux permettant une approche multidimensionnelle de la schizophrénie [186].

(a) Le système dopaminergique

L'action principale des antipsychotiques est de bloquer l'action de la dopamine sur les R-D₂.

N.B. : Seul l'aripiprazole (ABILIFY®) est un agoniste partiel d'où son profil pharmacologique particulier.

En outre, que ce soit pour les APG ou les ASG, il existe une corrélation entre le blocage des R-D₂ et l'efficacité des antipsychotiques. L'analyse des affinités relatives pour les récepteurs va bien au delà de la dichotomie antipsychotique typique/atypique : ce qui permet de distinguer la première ou seconde génération sont les modalités du blocage, la vitesse d'association/dissociation, la localisation de l'action mais surtout leur action propre sur les autres récepteurs dopaminergiques [186] !

- **R-D₁** : le R-D₁ semble important dans la physiopathologie des symptômes cognitifs de la schizophrénie. Il a été mis en évidence une diminution de leurs nombres dans le cortex préfrontal des schizophrènes non traités, cette baisse d'expression étant bien corrélée avec les dimensions négatives et cognitives des symptômes et notamment la mémoire du travail. De plus, ce R-D₁ interagit avec le R-D₂ : un blocage chronique du R-D₂ entraîne une baisse d'expression du R-D₁, suggérant l'intérêt des agonistes D1 ! Néanmoins, ces produits ont pour l'heure une marge thérapeutique trop étroite car l'excès ou l'insuffisance de stimulation a des effets délétères sur les facultés cognitives [186].

- **R-D₃** : Il a été mis en évidence une augmentation de l'expression du R-D₃ dans le cerveau des patients schizophrènes non traités. Ils sont préférentiellement localisés dans la zone limbique et leur blocage améliore certains symptômes négatifs ou la mémoire du travail.

Seules l'amisulpride et l'aripiprazole ont une faible affinité pour ces récepteurs. À l'avenir, le développement de molécules agonistes partielles du R-D₃ pourrait se révéler pertinent [186].

- **R-D₄** : il joue un rôle important dans les processus d'impulsivité et de mémoire du travail. Les R-D₄ sont exprimés dans l'hippocampe et modulent la transmission glutamatergique préfrontale et leur antagonisme améliore les performances cognitives altérées par le traitement chronique à la PCP chez le singe [186].

Voici l'exemple des antipsychotiques atypiques concernant les récepteurs dopaminergiques toujours dans le sens antagoniste :

	D1	D2	D3	D4
Amisulpride	0	+++	+++	0
Aripiprazole	0	Agoniste Partiel	+	0
Clozapine	++	+	+	+++
Olanzapine	+++	++	++	+++
Quétiapine	+	+	+++	0
Rispéridone	+	++++	++	+++
Sulpiride	0	+++	++	++

N.B. : + = toujours dans le sens d'un antagonisme – 0 = pas de données.

Tableau 9 : Affinité des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs dopaminergiques [180]

(b) Le système sérotoninergique

Dans ce système, les R-5HT₂ et les R-5HT_{1A} sont présents en densité importante dans le cortex préfrontal. Un antagonisme des premiers améliorerait les effets moteurs et un agonisme des seconds, les symptômes négatifs et cognitifs.

L'aripiprazole et la clozapine sont des agonistes **R-5HT_{1A}** : leur stimulation augmente la libération de DA et de NA dans le cortex préfrontal. De plus, leur stimulation potentialise l'effet des antagonistes D₂ et leur stimulation en présynaptique pourrait limiter les effets extrapyramidaux.

Parmi les R-5HT₂, un antagonisme des **R-5HT_{2A}** améliore les effets moteurs alors que l'antagonisme des **R-5HT_{2C}** est responsable des EI type syndrome métabolique et de prise de poids : ce récepteur contrôlant négativement la prise alimentaire [186].

(c) Le système (nor)adrénergique

La transmission noradrénergique est importante dans la physiopathologie de la maladie : la NA est libérée dans le cortex préfrontal, comme la DA. Via le système sérotoninergique, elle stimule les **R- α 2** adrénergiques ce qui améliore les fonctions cognitives dont la mémoire de travail. Des agonistes **α 2** adrénergiques sont donc recherchés en traitement adjuvant pour corriger les désordres cognitifs. Or la clozapine et l'olanzapine ont des propriétés antagonistes de ces récepteurs : nous supposons que leur action se fait préférentiellement sur les **R- α 2** présynaptiques qui inhibent la libération dopaminergiques fronto-corticale [186].

Notons que l'effet adrénolytique sur les **R- α 1** est à l'origine d'EI tels qu'une baisse de la tension artérielle, une sédation, ou des troubles sexuels (troubles de l'érection/éjaculation) [63].

(d) Le système cholinergique

Les récepteurs **muscariniques** ont une action directe sur les processus cognitifs et indirecte sur la transmission glutamatergique et dopaminergique. Si le blocage des R-M permet de juguler les effets secondaires extrapyramidaux, l'Ach permet de régler certains troubles cognitifs de la schizophrénie. Parmi les 5 sous-types de récepteurs, c'est le R-M1 qui se trouve clairement impliqué dans ces troubles cognitifs. La clozapine exerce un effet agoniste sur R-M1 alors que d'autres antipsychotiques sont des antagonistes muscariniques.

Les autres récepteurs cholinergiques sont les **nicotiniques**. Ils sont complexes sur le plan moléculaire constitué de sous-unités et exercent également des effets directs et indirects sur les autres principaux systèmes de neurotransmetteurs de part leur localisation présynaptique. La nicotine améliore les fonctions cognitives, expliquant ainsi certaines conduites de tabagisme excessif observées chez les schizophrènes, à des fins « d'automédication involontaire ». Aujourd'hui, des données précliniques et cliniques sur des agonistes de la sous-unité **α 7** (comme les sous-unités α 4 et β 2) semblent améliorer la symptomatologie de la schizophrénie et favoriser la transmission d'autres médiateurs (comme la DA, la NA et l'Ach). [186].

Notons que l'antagonisme des récepteurs muscariniques entraîne un syndrome **atropinique** ou **anticholinergique** (cf. ci-après) [63].

(e) *Le système glutamatergique*

La kétamine ou la PCP sont des antagonistes des **R-GLU_{NMDA}** qui induisent les différentes dimensions symptomatiques de la schizophrénie. Les antipsychotiques sont capables de contrecarrer les conséquences électrophysiologiques et comportementales du blocage des **R-GLU_{NMDA}**. Les mécanismes d'actions sous-jacents sont néanmoins mal élucidés.

L'aripiprazole ou l'olanzapine inhibent la libération de glutamate, par exemple dans le cortex préfrontal alors que la clozapine semble augmenter la transmission glutamatergique [186].

(f) *L'histamine*

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance [63].

(2) **Approche symptomatique multidimensionnelle**

La schizophrénie repose sur un ensemble de symptômes variés entrant dans les **4 dimensions** précédemment citées : **productifs**, **négatifs**, **désorganisation** et **cognitifs**. Le traitement antipsychotique idéal doit donc prendre en charge ces 4 dimensions essentielles, en minimisant le risque de pharmaco-résistance.

- Les antipsychotiques ont tous en commun leur efficacité sur le contrôle des symptômes **positifs** (**productifs**) et sur la récurrence. Malgré cela, 30% des patients ne répondent pas au traitement et sont pharmaco-résistants [186]... Il est communément admis que la clozapine sera le traitement secondaire dans ce cas [187]. Si un échec est à nouveau rencontré, le patient aura recours à des séances d'électroconvulsivothérapie (ECT).
- Concernant les symptômes **négatifs**, qu'ils soient primaires ou secondaires, il existe une hétérogénéité des antipsychotiques. Une localisation préférentielle de l'action au niveau du cortex préfrontal pourrait en partie rendre compte de l'avantage dans la prise en charge des symptômes négatifs d'un produit à un autre [186].
- Les signes **cognitifs** sont de plus en plus mis en avant de par leur caractère handicapant et leur survenue précoce. Ce sont des éléments majeurs dans le cours évolutif de la maladie. Là encore, nous retrouvons une grande hétérogénéité. La possible aggravation ou l'absence d'effet peut s'expliquer par les effets anticholinergiques propres à certains antipsychotiques ou dans l'adjonction d'anticholinergiques prescrits pour contrer les effets extrapyramidaux [186]. À l'inverse, en cas d'amélioration, celle-ci concernent principalement la fluence verbale, les capacités attentionnelles, les fonctions motrices et exécutives.

(3) Effets à long terme

Outre ces altérations de la neurotransmission, les symptômes de la schizophrénie sont aussi la conséquence d'altérations plus globales touchant les processus de plasticité neuronale et synaptique à l'origine de la maladie.

En effet, durant la période pré-symptomatique, il est retrouvé des anomalies au niveau de la neurogénèse, de la connectivité synaptique et de l'organisation architecturale du cerveau. Comme nous l'avons vu, des mutations codantes pour certaines protéines synaptiques sont plus fréquemment retrouvées chez les schizophrènes. Ces anomalies conditionnées par la susceptibilité génétique pourraient faire le lit de l'effet délétère de certains facteurs environnementaux précoces précédemment cités : à savoir les infections, le contact avec des toxiques ou des hypoxies durant la période fœtale. Cela revient à considérer l'hypothèse **neurodéveloppementale** de la schizophrénie comme primordiale chez certains patients, notamment ceux utilisant des produits toxiques dans le cadre d'une addiction durant la grossesse [186].

De plus, un modèle **neurodégénératif** renouant avec la démence précoce de Kraepelin et s'opposant au modèle neurodéveloppemental permet la mise en évidence d'altérations des circuits neuronaux via un processus de mort neuronale par apoptose. Cette théorie contradictoire reste toutefois à démontrer.

Mais, d'un point de vue thérapeutique, ces modèles évolutifs et neurodégénératif ouvrent le débat sur la recherche de produits pouvant ralentir ce processus et ainsi **modifier le cours évolutif de la maladie**. Par analogie avec des pathologies comme Alzheimer par exemple, la **neuroprotection** est recherchée. Malgré tout, cette approche n'a pour l'heure pas été totalement concluante dans les autres pathologies dégénératives et n'exclut pas les autres approches de *disease modifying drugs* : la neuroplasticité, la neuroréparation et la neurogénèse. Dans tous les cas, il faut viser une amélioration fonctionnelle en réduisant ou stoppant le processus dégénératif ou en stimulant les processus compensateurs [186].

Cette idée de modifier le cours évolutif de la maladie conduit aujourd'hui à s'intéresser au potentiel des antipsychotiques en terme de **neuroprotection** associant d'autres mécanismes comme la **neuroplasticité**, la **neuroréparation** ou la **neurogénèse** conférant ainsi une nouvelle caractéristique pharmacodynamique atypique aux antipsychotiques. Des travaux recherchent les possibles effets antioxydants, anti-apoptotiques ou neurotrophiques des antipsychotiques actuels via la régulation des facteurs neurotrophiques comme le BDNF (*brain derived nerve factor*) ou le NGF (*nerve growth factor*) qui ont pour but la protection et la croissance des neurones. Néanmoins, aucune conclusion d'apport supérieur d'un antipsychotique comparé à un autre n'a été démontrée.

Le mode d'administration optimal des antipsychotiques, avec notamment les formes à libérations prolongées qui contribuent à l'amélioration de l'observance thérapeutique, est aussi à prendre en compte [186].

(4) **Prise en compte du rapport bénéfice/risque optimal**

Le risque médicamenteux devient un paramètre essentiel dans la recherche du traitement antipsychotique idéal. Et ces psychotropes présentent bon nombre d'EI. Toutefois, le concept même d'antipsychotiques atypiques positionne ce rapport bénéfice/risque au centre des considérations : les effets extrapyramidaux sont de moindre incidence pour les ASG, même s'ils laissent place à des effets métaboliques.

Et là encore, nous retrouvons une hétérogénéité chez les nouveaux produits liée à différents paramètres :

- différences pharmacodynamiques d'actions principales,
- différences de propriétés pharmacodynamiques annexes,
- et différences pharmacocinétiques (ou concernant le mode d'administration).

Il nous faut ajouter à cela la **variabilité interindividuelle**, quelle qu'en soit sa nature, qui reste un élément crucial dans le rapport bénéfice/risque comparatif des antipsychotiques [186].

Tout ceci doit ouvrir à une **personnalisation du traitement antipsychotique**. En effet, le patient n'est lui, par définition, pas idéal mais bel et bien un cas particulier et nécessite une approche personnalisée. À l'avenir, il faudra être capable de définir patient par patient, le meilleur profil d'antipsychotique à utiliser en intégrant dans cette recherche le meilleur rapport bénéfice/risque, le profil clinique, les antécédents personnels et familiaux, les données environnementales, les comorbidités et les associations médicamenteuses, l'observance et enfin les données pharmacogénétiques associant les polymorphismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques à la réponse thérapeutique.

e) Conseils et règles hygiéno-diététiques

Il est important de conseiller **l'horaire de prise** antipsychotique/antiparkinsonien de synthèse.

- ✓ La prise le soir des antipsychotiques est conseillée car elle permet l'obtention d'une concentration d'antipsychotique plus élevée avec des posologies moindres.
- ✓ La prise des correcteurs parkinsoniens le matin ou à distance des antipsychotiques est conseillée, car elle diminue l'absorption des antipsychotiques [178].

Afin de pallier au risque cardio-métabolique, il est nécessaire de changer de classe d'antipsychotique si ce risque survient et d'associer des règles hygiéno-diététiques [178].

Nous pouvons notamment conseiller :

- Une **alimentation équilibrée** :
 - 60 % de glucides, 25 % de lipides et 15 % de protéides, riche en oméga 3 et oméga 6 essentiels (rapport 1/5) [188], fibres, antioxydants, minéraux et vitamines. Pour cela, il faut s'approcher au mieux du « régime crétois » ou « alimentation méditerranéenne ».
 - Les vertus de cette alimentation sont liées aux légumineuses, fruits, noix, huile d'olive, légumes, ainsi que par une faible consommation de viandes et d'alcool .
 - Cette alimentation est à l'opposée de celle qualifiée d'occidentale constitué de produits riches en sucres (sodas, plats préparés) ;
- Un exercice physique fréquent :
 - Il augmente la longévité non seulement par son effet bénéfique sur l'athérosclérose mais aussi en diminuant le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires [189].

2. Prise en charge des « schizophrènes-addicts »

Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence que toutes les drogues ont pour point commun une augmentation de la dopamine dans l'Acc contribuant à induire la dépendance [124].

Globalement, les prises en charge des patients schizophrènes ayant des conduites addictives faisant références sont de deux sortes : psychosociales et médicamenteuses. Une troisième pratique alternative peut venir s'y ajouter : c'est la « gestion des contingences » ; offre d'une compensation si le patient se conforme aux soins (« l'âne et la carotte ») par exemple le contrôle urinaire négatif aux drogues entraînant une prime, non utilisé actuellement en France mais qui a fait ses preuves aux Etats-Unis si l'on maintient les récompenses...

Chaque cas de toxique aura tout de même une part de spécificité et nous nous concentrerons prioritairement sur les deux stratégies thérapeutiques qui émergent à savoir :

- ✚ **Les stratégies agonistes** pour se substituer aux drogues sur les mêmes récepteurs (*exemple* : opiacés ou tabac) ;
- ✚ **Les autres stratégies agissant sur les systèmes de transmission impliqués** (cocaïne et cannabis) ;
- ✚ **Le cas de l'alcool**

a) **Stratégie agoniste**

Le SNC est régulé via des neuromédiateurs inhibiteurs et excitateurs pour trouver son homéostasie. L'exposition aiguë à une drogue va déséquilibrer fortement cette balance ! En réponse à cela, le cerveau procède à des neuroadaptations pour s'opposer à ce déséquilibre.

Ces mécanismes perdurent longtemps et au moment du sevrage de l'individu, un nouveau déséquilibre dans l'autre sens apparaît pour rétablir artificiellement un semblant d'équilibre : cela induit l'appétence irrésistible pour la drogue appelée **craving** (cf. ci dessus) [124].

L'utilisation d'antagoniste, bloquant directement l'effet de la drogue, ne peut être considérée que dans les cas ponctuels d'urgences en cas d'intoxication massive mais ne peut rétablir cet équilibre (*exemple* : la naloxone, antagoniste opioïde, utilisé lors de dépression respiratoire sous opioïde).

La **stratégie agoniste** consiste donc à utiliser des molécules agissant sur les mêmes cibles que les drogues, mais avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes.

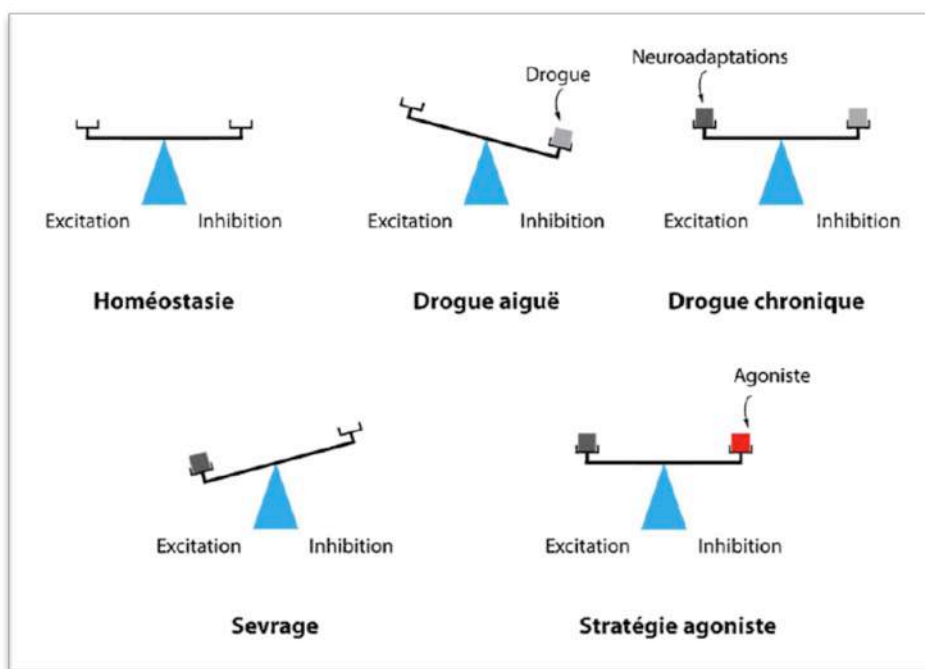


Figure 53 : Représentation des différents états du SNC [124]

(1) Agonistes pour les produits illicites

(a) TSO : traitement substitutif aux opiacés

• **Cas de l'héroïnomanie** : Pour les soigner, la prise en charge est longue et prend en compte des aspects médicaux, psychologiques et sociaux. Le patient peut :

- ✓ Soit partir sur un **protocole de sevrage**, hospitalisé ou à domicile, avec une supervision médicale pour surveiller les symptômes physiques ou psychologiques de manque. Il peut s'accompagner d'un séjour en centre thérapeutique résidentiel pour consolider ces soins.
- ✓ Soit se voir prescrire un **TSO** (traitement substitutif aux opiacés) . Ces médicaments pallient aux risques infectieux en diminuant la pratique d'injection, réduisent l'utilisation de produits illicites et favorisent une meilleure réinsertion sociale.

Les deux principaux traitements de substitution aux opiacés sont la **méthadone** (®) (1995 en France) et la **buprénorphine haut dosage** Subutex® (1996). Elles ont toutes deux une activité agoniste des R-opioïdes μ : la première en temps qu'agoniste plein alors que la seconde n'est qu'un agoniste partiel (évitant ainsi tout risque de dépression respiratoire en cas de surdosage).

La méthadone a une longue demi-vie d'environ 22h ce qui permet de réduire le *craving* pendant 1 jour plein après la prise. La buprénorphine a une liaison aux R- μ peu labile et occupera longtemps les récepteurs en réduisant ainsi de manière importante le *craving* [124].

Par la suite, une spécialité innovante a associé **buprénorphine** et **naloxone** : il s'agit de Suboxone®. Ce princeps a de nombreuses similitudes avec l'ancienne spécialité Subutex® (appartient aux TSO, même voie d'administration sublinguale et toujours en une prise par jour, produit de liste 1, prescrit sur ordonnance sécurisé, assimilé stupéfiant³⁷, mêmes effets indésirables et mêmes contre-indications). Il se distingue notamment par l'ajout de l'antagoniste pour éviter au patient un mésusage par injection intraveineuse [190]!

Cette spécialité est disponible en 2 dosages (goût citron) contre 3 pour le Subutex® (goût réputé désagréable et amer) et 5 pour son générique. La méthadone existe sous forme buvable (« sirop ») ou en gélules selon 5 dosages [179].

De plus, l'**olanzapine** Zyprexa® et la **clozapine** Leponex® ont fait preuve de leur efficacité en association d'un programme de substitution dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés dans la schizophrénie [191].

*N.B. : La **naloxone** Narcan® (IV) ou Suboxone® (en association avec de la buprénorphine) est un antagoniste pur par excellence administré en cas de d'overdose aux opiacés pour arrêter leur action si le patient présente notamment un arrêt respiratoire [124] [162].*

³⁷ Prescription maximale de 28 jours avec délivrance fractionnée en 7 jours dont délai de carence a été supprimé. Donc validité d'ordonnance de 3 mois, plus de nécessité de déconditionner **mais** chevauchement d'ordonnance toujours interdit (sauf mention expresse du médecin).

• **Rôle particulier du pharmacien d'officine :**

	Buprénorphine haut dosage (BHD)	Association BHD et naloxone	Méthadone
Principes	Subutex®	Suboxone®	Méthadone®
Dose initiale	4 à 8 mg/jour	2 à 4 mg/jour	10 à 40 mg/jour
Palier d'augmentation	1 à 2 mg par palier de 1 à 3 jours, pendant 10-15 jours, puis palier de 4 à 7 jours	Jour 1 : 2 à 4 mg Jour 2 : 2 à 8 mg Jour 3 : 2 à 8 mg	5 à 10 mg par palier de 1 à 3 jours, sans jamais excéder 50 % de la dose initiale pendant 10-15 jours, puis palier de 4 à 7 jours
Modalités de prises	En prise unique sublinguale	En prise unique sublinguale	En prise unique orale
Prescripteur	Tout médecin	Tout médecin	Primoprescription en centre de soins et d'accompagnement de prévention en addictologie (CSAPA), ou en établissement de santé, sauf service des urgences, relais en ville possible
Prescription	28 jours	28 jours	14 jours
Délivrance (recommandée)	7 jours, sauf mention expresse	7 jours, sauf mention expresse	7 jours, sauf mention expresse
Liste	Liste I, assimilé stupéfiant	Liste I, assimilé stupéfiant	Stupéfiant
Remarques	Délai de 24 heures après la dernière prise d'opiacés (syndrome de manque)	Contre-indication chez la femme enceinte	Pour la délivrance, une prescription initiale hospitalière et une ordonnance relais sont nécessaires

Figure 54 : Traitements de substitution aux opiacés disponibles en officine en France [192]

Le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension de son traitement (modalités de prise, contraintes, durée, cadre général de prise en charge) : le traitement calme le manque mais n'entraîne pas d'effets euphorisants ! Il lui est aussi primordial de savoir reconnaître les signes de surdosage ou de sous-dosage sous TSO [192].

- **Signes de sous-dosage** : mydriase, craving, tendance à raccourcir le délai entre les prises (chevauchement d'ordonnances), prise du traitement très tôt dans la journée, troubles du sommeil avec réveil précoce et irritabilité (surtout à distance des prises).
- **Signes de surdosage** : myosis, ralentissement idéo-moteur, somnolence, asthénie, bradypnée et bradycardie.
- **Mésusage des TSO** :
 - **Pratiques intraveineuses (comprimés pillés ou prêt de seringue)** : le patient a un risque d'altération des veines et de transmissions infectieuses (VIH, VHB, VHC ou bactériémie)
 - **Sniff** : il entraîne la destruction des cloisons nasales.
 - **Overdose**.

Les conseils que le pharmacien doit prodiguer sont les suivants [192] :

- ✓ **Utiliser des Stéribox®** : se laver les mains, délimiter un espace personnel protégé, utiliser du matériel neuf, **ne jamais le partager** (eau, cuillère, coton), essuyer toute trace de sang ;
- ✓ **Observer certaines précautions dans la vie courante** : contraception indispensable, utilisation de préservatifs (prévention contre les infections sexuellement transmissibles) ;
- ✓ **Suivre des règles hygiéno-diététiques** : alimentation équilibrée, hydratation, activité physique, éviter la consommation d'alcool ;
- ✓ **Informier** : Accompagner l'entourage en l'informant sur les modalités, les effets indésirables, la durée parfois très longue des traitements et la possibilité de rechutes, incitant à la mise en place d'une thérapie familiale ;
- ✓ **Éviter les mélanges** (héroïne + BDZ / buprénorphine haut dosage + BDZ / méthadone + BDZ / héroïne + alcool) et les injections trop rapprochées ;
- ✓ **Savoir réagir en cas d'overdose** : ne pas paniquer, alerter et appeler le Samu, placer la personne en PLS, ne jamais laisser la victime seule :
 - **En cas d'arrêt cardiorespiratoire**, débiter le massage cardiaque et poursuivre jusqu'à l'arrivée des secours.

L'« avantage » que présentent ces patients est que, du fait de leur pathologie mentale, ils entrent plus rapidement dans le système de santé et sont pris en charge plus précocement que les non-psychotiques [193].

(b) Médicaments des Psychostimulants et de la Cocaïne

La prise en charge des schizophrènes cocaïnomanes doit être intégrée donc prendre en charge simultanément les deux pathologies. Bien qu'aucun des médicaments cités n'aient d'AMM pour le trouble lié à la schizophrénie, ils font usage dans les différentes phases critiques de la prise en charge (sevrage, prévention de la rechute).

Néanmoins, les antipsychotiques interagissent avec les substances psychoactives en étant à l'origine de syndromes extrapyramidaux (parkinsonisme, dyskinésies, dystonies, akathisie).

Le **méthylphénidate** est généralement utilisé dans le traitement des troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) chez l'enfant. Il bloque les transporteurs de la recapture de dopamine (DAT) et de noradrénaline (NET). Il sera plus efficace que la cocaïne sur ce blocage mais aussi moins inducteur de dépendance [124].

Le **modafinil** Modiodal® est un psychostimulant indiqué dans la narcolepsie ou l'hypersomnie idiopathique au mécanisme d'action complexe mais qui bloque aussi le DAT.

Le **bupropion** Zyban® est un ATD atypique qui bloque la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (mais pas de la sérotonine contrairement aux autres ATDs) [124]. Il a un pouvoir addictif quasi-nul. Néanmoins il potentialise les symptômes positifs de la schizophrénie.

(2) Agonistes pour les produits licites : les substituts tabagiques

Deux options pharmacologiques demeurent, sans restriction, chez le schizophrène :

1. Les substituts nicotiniques à base de **nicotine**
 - Ce sont tous des agonistes des R-N($\alpha 4\beta 2$) qui rendent l'arrêt plus confortable et permettent le maintien de l'abstinence.
 - La nicotine peut être consommée sous de nombreuses formes galéniques : gomme à mâcher, patch transdermique, spray buccal, pastille à sucer.
 - Une cigarette délivre 1mg de nicotine de substitution ; un cigarillo ou un cigare 2mg alors qu'une pipe équivaut à 5mg.
 - Ils ont pour avantage de ne pas être accompagnés des goudrons et agents de combustion cancérogènes présents dans la cigarette [135].

2. La **Varénicline** Champix®
 - C'est un agoniste partiel de synthèse présentant une forte affinité pour les R-N($\alpha 4\beta 2$).
 - Elle diminue l'envie de fumer et les symptômes de sevrage.
 - Il faut une augmentation progressive de la posologie de 0,5mg/jour à 2mg en une semaine [135].
 - Ce traitement dure entre 3 et 6 mois.
 - Elle a aussi une activité agoniste des R-5HT3 responsable du principal effet secondaire retrouvé chez ce produit : les nausées [124].

*N.B. : Le **bupropion** Zyban® est aussi connu pour ses capacités d'aide au sevrage tabagique : c'est un antagoniste des R-Nicotiniques [124] mais son utilisation chez le schizophrène a parfois aggravé la symptomatologie positive [194].*

Une approche progressive, pas à pas, est privilégiée avec un suivi plus intense que pour d'autres patients ne souffrant pas de troubles mentaux (ils sont généralement mieux entourés que les schizophrènes) [195]. Il est important de leur inculquer que l'arrêt du tabac à 5 ans permet de revenir à un risque cardio-vasculaire proche de celui d'un non-fumeur, ce même risque étant déjà favorisé par les EI des antipsychotiques [194].

N'oublions pas que le tabac induit des effets sur le métabolisme des médicaments : c'est en effet un inducteur enzymatique du CYP1A2. Les antipsychotiques métabolisés par cette voie sont l'halopéridol, la chlorpromazine, la fluphénazine, la clozapine et l'olanzapine : les patients traités par ces molécules recevront donc des doses plus élevées que la normale.

De plus, la prise d'antipsychotiques peut modifier le comportement tabagique du patient. Plusieurs études ont montré que l'administration d'antipsychotiques atypiques réduisait la consommation de tabac chez les patients schizophrènes, alors que l'administration de neuroleptiques conventionnels l'augmentait : ils fument plus lors d'introduction d'halopéridol et moins en cas de clozapine, olanzapine ou rispéridone. Cela s'explique par l'augmentation de libération de dopamine dans le cortex préfrontal ainsi qu'à l'augmentation de la transmission NMDA préfrontale. À titre d'exemple, un fumeur de 5 cigarettes par jour peut réduire ses taux plasmatiques d'antipsychotiques jusqu'à 50% [149] ! À l'inverse, l'arrêt du tabac pendant le traitement peut induire une augmentation brutale du taux plasmatique des médicaments entraînant ainsi des effets indésirables [194].

Les schizophrènes fumeurs sont concernés par leur sevrage tabagique : ils participent volontiers à des groupes d'aide à l'arrêt du tabac s'ils leur sont proposés. Du fait de leur marginalisation des milieux socio-professionnels, les schizophrènes ont beaucoup de temps libre à combler : l'ennui les incite à fumer c'est pourquoi ils doivent être soutenus d'un point de vue occupationnel [194].

La **rispéridone** Risperdal® et l'**aripiprazole** Abilify®, métabolisés par les CYP2D6 et CYP3A4, ne semblent pas impactés par le tabac.

Une intervention brève doit impérativement être effectuée : aucune contre-indication à l'arrêt du tabac n'existe, il faut donc systématiquement repérer le tabagisme et recommander son arrêt tout en surveillant la fréquente augmentation des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques induites.

En plus de cette approche pharmacologique, l'arrêt du tabac doit être accompagné sur le plan psychique : TCC (cf. ci après), soutien psychologique ; mais aussi grâce à une meilleure gestion du stress (relaxation, yoga) ou des médecines parallèles comme la sophrologie, l'acupuncture ou l'hypnose [135].

b) Autres stratégies

Comme nous l'avons vu, d'autres systèmes de neurotransmission sont impliqués dans les effets des drogues : principalement le GABAergique et le glutamatergique.

(1) Encore la cocaïne

Concernant l'approche pharmacologique, la **N-acétylcystéine** Exomuc® Mucomyst® (rétablit le taux de glutamate extracellulaire), le **topiramate** Epitomax® (antiépileptique agoniste des R-GABA_A qui agit aussi en désensibilisant les R-glutamatergiques.), le baclofène Lioresal® (agoniste GABA_B pré- et postsynaptiques) ainsi que la **vigabatrine** Sabril® sont des pistes prometteuses alors qu'aucun antipsychotique n'a démontré son efficacité dans cette pathologie addictive [124]. **L'aripiprazole** et **l'olanzapine** semblent toutefois diminuer le *craving* à la cocaïne des schizophrènes [149].

Pour ce qui est de **l'approche comportementale** complémentaire, le renforcement positif utilisé dans la gestion des contingences permet d'initier l'abstinence chez les schizophrènes dépendants à la cocaïne ou de réduire leur usage. Il est généralement associé une approche motivationnelle pour induire un changement de comportement [149].

(2) Le cannabis

Le cannabis est l'une des rares drogues pour laquelle certains patients réussissent à l'arrêter seul. Néanmoins, il n'existe à l'heure actuelle **aucun** traitement substitutif [150] [153]. Le pharmacien se contente de repérer des signes ou des paroles pouvant faire penser à une consommation fréquente du produit avant de prodiguer des conseils d'aide au sevrage [150]. Le patient doit avoir conscience des bienfaits de l'arrêt et le pharmacien doit avec lui :

- ✓ **Choisir une stratégie d'arrêt en fonction de la motivation :**
 - Réduction progressive d'une semaine ou arrêt le jour J.
 - Généralement, il y a des phases de renoncements à l'arrêt et celui-ci prend environ 1 mois.
- ✓ **Agir en fonction des symptômes d'arrêt en associant des médecines douces ou autres :**
 - Relaxation, homéopathie, de la phytothérapie.
- ✓ **Changer ses habitudes.**
 - La cigarette du café, le paquet de réserve, toujours un briquet dans le sac. Autant de réflexes ancrés dans le quotidien du patient qui doivent être modifiés.
 - Il faut se faire plaisir pour compenser ce manque : manger ce qui nous fait envie, s'accorder des sorties et changer d'environnement, trouver de nouveaux centre d'intérêt.
 - Il faut aussi rester vigilant (vis-à-vis de l'alcool notamment) de ne pas remplacer une addiction par une autre.
- ✓ **Prévenir la rechute.**
 - Sans cesse se rappeler ses choix d'arrêter pour éviter de replonger ; et si une rechute survient, ne pas la considérer comme un échec.

Dans tous les cas, la consultation conjointe d'un médecin voire un suivi psychologique doit être envisagé [150].

Points importants [149] [191] :

- Les antipsychotiques diminuent le **craving** pour le cannabis.
- Aucun antipsychotique prescrit pour la schizophrénie ne fait référence pour les addictions.
- La gestion des contingences et l'entretien motivationnel sont efficaces dans la prise en charge.
- Actuellement, c'est l'**approche combinée précoce**, d'une part psychosociale, d'autre part médicamenteuse, qui fait toujours office de référence : le patient devrait être suivi à la fois par un psychiatre et un addictologue.

Le THC oral est une piste prometteuse quant à la prise en charge du syndrome de sevrage. Mais, comme le cannabis reste une substance stupéfiante dont l'usage, la culture, la détention ou la vente sont encore interdites en France, ce statut limite les perspectives thérapeutiques. Néanmoins, celui-ci réduirait l'anxiété, l'insomnie, les frissons et le *craving* lié au cannabis. De plus il augmenterait l'appétit pendant les périodes de sevrage et n'augmenterait pas l'ivresse [153].

c) Cas particulier de l'alcool

L'alcool-dépendance est une maladie chronique dont le traitement n'aboutit pas à une réelle « guérison » au sens strict du terme : une prise en charge médicamenteuse permet d'aider à limiter l'appétence pour l'alcool ainsi qu'à maintenir l'abstinence ; celle-ci s'accompagnant obligatoirement d'un suivi psychosocial et d'une importante éducation du patient.

De manière générale, les patients schizophrènes-alcooliques sont moins bien acceptés dans les structures de soins. A la longue, ils démontrent une moins bonne compliance au traitement lorsqu'ils sont hospitalisés et ont donc un pronostic plus sévère, favorisé par la désocialisation associée aux alcoolisations. Ils peuvent se montrer plus impulsifs et leur comportement perturbé favorise les actes hétéro-agressifs [116] surtout s'ils ont des traits de personnalité antisocial [149].

Une **approche intégrée et précoce** des comorbidités est vivement conseillée avec un suivi rapproché adapté à chacun pour améliorer le pronostic. De nos jours, les psychiatres addictologues ont pour but à *minima* une diminution volontaire de la consommation impliquant la volonté du patient [126].

Dans un 1^{er} temps, le sujet doit forcément passer par un sevrage servant parfois à la prise de conscience de l'aliénation lié à l'alcool.

Cette expérience du sevrage peut se faire soit en milieu hospitalier (en cas de comorbidités psychiatriques notamment ou de risque élevé de rechute ou encore de *delirium tremens*³⁸), soit en ambulatoire chez soi ou chez un proche et/ou parrainé au sein d'une association comme les Alcooliques Anonymes (AA). Le traitement de ce sevrage se fait généralement sur 7 jours avec prise de BDZ : le patient prend 6 comprimés de 10mg de **diazépam** Valium® à J0 puis diminue de 1 par jour pour arriver à arrêter les BDZs à J7. Si un *delirium tremens* survient lors de ce sevrage, le patient est hospitalisé pour des injections IV de Valium® avec une surveillance respiratoire en cas de surdosage. Le **tiapride** (AP très sédatif) peut être co-prescrit durant cette phase. Le patient doit s'hydrater fortement (jusqu'à 3L d'eau/jour) et avoir un apport ionique (sodium, calcium, potassium) suffisant.

La supplémentation en Vitamine B1 et B6 tout au long du traitement permet d'éviter l'apparition d'une encéphalopathie par carence en thiamine (B1) [196] : elle pallie au manque engendré par la diminution d'absorption intestinale des vitamines (-70% comparé à un sujet sain) [126].

Une aide psychologique accompagne le patient durant toute cette période et même au delà.

Détaillons maintenant les 5 produits cités en référence [126] :

Indications	Réduction de la consommation		Les deux	Aide au maintien de l'abstinence	
DCI	Nalméfène	Baclofène	Acamprostate	Naltrexone	Disulfirame
Principes	Selincro®	Lioresal®	Aotal®	Révia®	Espéral®
Intention	1 ^{ère} intention	2 ^{nde} intention	1 ^{ère} intention		2 ^{nde} intention
Mode d'action	Modulateur opiacé : antagoniste μ	Analogue GABA : agoniste GABA _B	Antagoniste NMDA	Modulateur opiacé : antagoniste μ	Inhibiteur de l'AD.
Remarques posologiques	MAX : 1 comp/j si le patient pense céder pendant 6 mois.	Jusqu'à 30 comp/j en escalade progressive	4 à 6 comp/j pendant 12 mois	1 à 2 comp/j pendant 3 à 6 mois	Diminution en pallier sur 6 mois.
Effet	limite les effets renforçateurs négatifs de l'alcool & permet de réduire la consommation	Traitement des contractures musculaires spastiques	Induit un renforcement négatif diminuant ainsi le besoin de boire	Bloque le renforcement positif induit par l'alcool (ou l'héroïne)	Provoque une aversion pour l'alcool par effet antabuse
Statut	AMM	RTU / remboursé	AMM	AMM	AMM

N : nausées ; V : vomissements ; comp/j : comprimé(s)/jour ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation.

Tableau 10 : Médicaments de réduction de la consommation et d'aide au maintien de l'abstinence chez l'alcoololo-dépendant [126]

³⁸ **Delirium tremens** : état d'agitation avec fièvre, tremblements des membres, onirisme et trouble de la conscience propre à l'intoxication alcoolique.

Des études ont montré l'implication des R-opioïdes dans les propriétés renforçantes de la dépendance à l'alcool [9]. La **naltrexone** Révia® (antagoniste des R-opioïdes) (ou dans une moindre mesure l'**acamprosate** Aotal®) permettent ainsi de diminuer l'appétence à l'alcool.

Le recours à des produits permettant de réduire la consommation d'alcool permet une nouvelle approche dans le traitement du patient alcoolo-dépendant : nous parlons de Réduction des Risques utile chez les personnes ne nécessitant pas de sevrage dans l'immédiat [126] !

L'oxybate de sodium Xyrem® (forme de GHB), la gabapentine Neurontin® ou encore l'ondansétron Zophren® sont à l'étude pour compléter l'arsenal thérapeutique déjà présent [196].

Les antipsychotiques de choix sont les ASG (**aripiprazole, clozapine, quétiapine, rispéridone**) et d'action prolongée.

3. Traitements adjuvants

Ces traitements confortent et soutiennent la thérapeutique antipsychotique. Mais ils ne dispensent pas de la prise en charge **psychothérapique** (psychothérapie de soutien et thérapies cognitives et comportementales (TCC) destinées à améliorer les performances cognitives (via la remédiation cognitive) & **psychosociale** (reclassement professionnel, demande d'allocation adulte handicapé, aide au logement, protection des biens par curatelle ou tutelle si nécessaire).

a) Anxiolytiques – Hypnotiques

Ces médicaments permettent au patient de surmonter l'épreuve de leur maladie et l'anxiété voire le désarroi qu'elle génère.

b) ATDs

S'il est retrouvé des troubles dépressifs dissociés ou secondaires à la pathologie, des antidépresseurs peuvent être associés au traitement. Il faut néanmoins éviter les ATD tricycliques pour leur composante anticholinergique prédominante qui peut majorer les états confusionnels [178] : *amitriptyline Laroxyl® / clomipramine Anafranil® / imipramine Tofranil®* [179].

c) Normothymiques ou thymorégulateurs

Il est bon de rappeler le continuum dans les pathologies psychiatrique qui fait de la schizophrénie et du trouble bipolaire des pathologies voisines avec notamment un stade intermédiaire : le trouble schizoaffectif (non développé ici) [178].

Il en existe 2 principales molécules en cas de trouble dysthymique associé :

- le Lithium Téralithe® (qui est contre indiqué chez les insuffisants rénaux) ;
- le Divalproate de sodium Depakote®[179].

d) **Thérapeutiques associées**

(1) **Homéopathie**

Selon l'auteur de l'article, l'intérêt de cette prise en charge est que pendant les 7 à 10 premiers jours du traitement homéopathique, le patient ne ressent pas ou peu les symptômes de manque (diarrhées, nausées, vomissements, vertiges, anergie, douleurs). De plus, le sommeil apparaît comme redevenant normal au bout de 5 jours [197].

Durant la première étape ; posologie de 5 granules toutes les 1 à 2 heures.

❖ **En cas d'addiction à l'héroïne, aux dérivés de l'opium ou à la méthadone**

- *Nux vomica 9CH* : patient colérique ne supportant pas la contradiction et pouvant se montrer cruel et injurieux.
- *Opium 15CH* : patient obnubilé et somnolent mais n'arrivant pas à dormir avec hyperactivité sensorielle.
- *Nux moschata 15CH*.

❖ **En cas d'addiction à l'alcool**

- *Lachesis mutus 15CH* : patient extraverti avec envie irréprouvable d'alcool et de constitution anorexique.
- *Nux vomica 9CH* (cf. plus haut) + traitement des symptômes épileptiformes.
- *Arsenicum album 15CH* : si éthyliste décompensé avec asthénie, non confiance en soi et des problèmes hépatiques et cutanés.
- *Natrum muriaticum 15CH* : effet antidépresseur si fond de labilité émotionnelle ; alternance dépression-hyperémotivité, réaction paradoxale avec l'entourage (fuite) ou agoraphobie.
- *Opium 15CH* (cf. plus haut) + prévention des convulsions et du *delirium tremens*.

❖ **En cas d'addiction aux dérivés du cannabis, marijuana, Gandja, haschich**

- *Cannabis indica 200CH* (**non disponible en France**)

❖ **En cas d'addiction aux psychostimulants**

- *Anacardium orientale 15CH* : « **le bien contre le mal** » ; patient vindicatif, dérangé psychologiquement, méchant, paranoïaque avec manie de la persécution, insensible, arrogant, furieux avec un manque de confiance en soi allant jusqu'à la manie.

Posologie : 5 granules, toutes les 1 ou 2 heures.

- *Agaricus muscarius 15CH* : lors d'activité intellectuelle ralentie, d'euphorie suivie de dépression, d'impuissance, d'états épileptiformes.
- *Staphysagria 15CH* : en cas de colère et de jalousie refoulées, de susceptibilité allant jusqu'à la manie, d'excitation, de tics du visage et de prurit psychogène.
- *Stramonium 30CH* : lorsqu'il y a oscillation entre deux extrêmes, la lumière et le noir, des spasmes et convulsions, un *delirium tremens* furieux, une insomnie et des terreurs nocturnes, une logorrhée incohérente, des hallucinations provoquées par la peur.
- *Lachesis mutus 15CH* : en cas d'agitation, de tempérament extraverti avec poussées de colère, d'un caractère vindicatif, de jalousie, d'égoïsme, qui ne supporte pas les entraves, de paranoïa.
- *Hyoscyamus niger 15CH* : patient suspicieux, fait preuve de jalousie ; en cas de stress, peut tomber dans une colère furieuse, a peur de devenir fou ; en présence de paranoïa : peur d'être empoisonné, il s'imagine qu'il a été offensé, délire.

Posologie : 5 granules, 3 fois/j du médicament de terrain choisi par le médecin.

L'auteur détaille ensuite 4 étapes progressives vers la guérison de la dépendance du patient [197]...

❖ **En cas d'addiction au tabac [135] :**

- *Caladium seguinum 9CH* : pour lutter contre l'anxiété, l'irritabilité et l'envie de fumer.
- *Nux vomica 9CH* : pour diminuer l'agressivité et rééquilibrer les troubles psychiques.
- *Tabacum 9CH* : difficultés de concentration, les troubles du sommeil et le migraine.
- *Gelsemium 9CH* : lutte contre les tremblements et l'humeur changeante.
- *Staphysagria 9CH* : atténue la sensation de frustration.
- *Anacardium orientale & Antimonium crudum 5CH* : évite les grignotages.

Modalités de prise : 5 granules 3 fois/j, à laisser fondre sous la langue, avant les repas, jusqu'à disparition des troubles.

- *Lobelia inflata 5CH* : pour dégouter de la cigarette (5gr à chaque envie)

(2) Phytothérapie

- La teinture mère **d'Avoine** (*Avena sativa*) favorise la désaccoutumance au tabac.
 - 50 gouttes dans un verre d'eau au début de chaque repas.
- La **Ballote** a des propriétés sédatives, antidépressives et anxiolytiques prouvées en infusion et peut s'ajouter à la prise de **Valériane** (sédative) en gélule (Euphytose® Valériane Arkogélule®).
- Le **Café vert** augmente l'efficacité des substituts nicotinniques.
 - 1 à 2 gélules par jour.

- Le **Kudzu** (*Pueraria lobata*) a des propriétés spasmolytiques calmantes et détoxifiantes.

- La **Marrube blanche** (*Marrubium vulgare*) présente des propriétés fluidifiantes, expectorantes et antiseptiques des bronches.

- La **Mauve** est adoucissante pour les voies respiratoires, calme l'inflammation et évite la constipation.

C. Traitements psychologiques et soins de réhabilitation

La prise en charge du patient schizophrène et/ou présentant des conduites addictives se fait toujours selon deux composantes : une pharmacologique pour pallier aux symptômes et rétablir les troubles physiques et l'autre psychologique pour améliorer l'observance, maintenir une alliance thérapeutique avec le patient, réduire son handicap social et rétablir les troubles psychiques. Voyons maintenant quelles techniques peuvent être envisagées dans cette seconde composante.

1. Thérapies cognitives et comportementales TCC

a) Remédiation cognitive

Cette thérapeutique s'occupe de la manière dont le patient pense et comment il peut interagir avec les autres.

Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie sont à la fois très peu accessibles aux traitements usuels et à l'origine d'un handicap sévère. La remédiation cognitive sera dans tous les cas préconisée chez un patient stabilisé à la dose minimale efficace d'antipsychotique pour agir sur ces troubles cognitifs induits par la maladie. Elle ne traitera pas les troubles cognitifs induits comme effet indésirable des psychotropes (*exemple* : effet anticholinergique entraînant l'amnésie) ou ceux secondaires aux symptômes (*exemple* : trouble attentionnel dû à un délire ou une hallucination). Elle n'est employée qu'en dehors d'un épisode aigu et le plus tôt possible après un bilan neuropsychologique.

Cette remédiation cognitive ne vise en aucun cas à remplacer les traitements médicamenteux, indispensables pour espérer une rémission et une réinsertion socio-professionnelle mais complète leur action. Elle vise à :

- Renforcer les fonctions cognitives préservées (approche par compensation),
- Entraîner les fonctions déficitaires (approche par stimulation),
- Améliorer la confiance en lui et l'estime de soi du patient,
- Promouvoir une vie sociale et professionnelle.

Elle se rapproche de l'entraînement cérébral qui s'adresse à la population générale (*exemple* : jeux vidéos sur Nintendo DS : Programme d'entraînement du Docteur Kawashima **Big Brain Academy**®) qui a un objectif ludique mais cible les troubles cognitifs des patients dans un but thérapeutique [198].

C'est la thérapie psychologique à mettre en place en premier après l'avoir bien informé de son diagnostic et qu'il ait commencé à s'investir dans sa prise en charge avant d'autres thérapies nécessitant une remise en question, une réflexion ou des symbolisations (*exemple* : thérapie psycho-éducative).

Elle agit contre l'altération des processus attentionnels, mnésiques et exécutifs, ainsi que des troubles de la cognition sociale et améliore le handicap fonctionnel des patients. Composer avec sa vulnérabilité permet d'améliorer la capacité du patient à faire face et gérer sa vie quotidienne pour mieux appréhender des situations compliquées pour lui (demander un renseignement, discuter avec quelqu'un).

Différents programmes existent, en allemand (IPT *Integrated Psychological treatment*) ou en anglais (CRT *Cognitive remediation therapy* ou CET *Cognitive enhancement therapy*) mais le principal en français se nomme RECOS : REmédiation COgnitive du patient Schizophrène. Détaillons maintenant celui-ci qui a été spécialement conçu pour la pathologie schizophrénique.

- Le programme RECOS :

Son but est « d'agir de manière ciblée sur les déficits cognitifs des patients ». Il se compose de séances individuelles bihebdomadaires d'1 heure et est précédé d'un entretien d'évaluation neuropsychologique permettant de déterminer les lacunes et besoins du patient. Les fonctions altérées sont ensuite entraînées à l'aide d'exercices papier-crayon ou informatisés. C'est pour l'heure le seul programme individualisé spécifiquement en fonction des carences du patient [198] !

Ce programme comprend 5 modules à savoir : Mémoire Verbale, Mémoire et attention visuospatiales, Mémoire de travail, Attention sélective et Raisonnement (module plus ciblé sur les troubles des fonctions exécutives). Chacun d'entre eux comprend 6 exercices papier-crayon et 4 informatisés avec 10 niveaux de difficultés adaptés au résultat des premiers exercices.

b) Thérapie psycho-éducative – Entretien motivationnel dynamique

Ces thérapeutiques s'occupent du contenu des pensées du patient.

La **psychoéducation** a pour but premier de prévenir les rechutes d'épisodes psychotiques. Elle permet une meilleure connaissance de sa maladie pour le patient (comme bien souvent aussi pour son entourage) et d'anticiper la survenue des premiers symptômes annonciateurs. Le triptyque de cette approche est la pédagogie alliant psychologie et comportement. Le patient apprend à :

- Accepter sa pathologie,
- Connaître les symptômes de sa maladie et à les reconnaître,
- Connaître les facteurs aggravant et à tenter de les combattre (addictions aux produits cités),
- Suivre son traitement et à favoriser son observance,
- Entretenir une relation de confiance avec les professionnels soignants qui l'accompagnent.

L'**entretien motivationnel** entre plus dans le champ de la prise en charge des addictions. Il vise à modifier le comportement d'un patient par l'exploration et la résolution de l'ambivalence (« il continue de se droguer même s'il a conscience qu'il se fait du mal »). Il faut fixer des objectifs précis dans cette collaboration dans une atmosphère valorisante et d'empathie : l'entretien motivationnel est d'autant plus efficace que le patient est dans une situation de déni, de faible motivation initiale ou d'ambivalence par rapport au changement. Le thérapeute a recours à des questions ouvertes, à la valorisation et l'écoute réflexive (reformuler dans le sens des désirs et des capacités du patient dans un but thérapeutique) en résumant la situation [191].

2. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (TMS)

Cette pratique est réservée aux dimensions réfractaires aux traitements pharmacologiques car malgré les avancées de la pharmacologie des antipsychotiques, les neuroleptiques ont de nombreux EI. Le caractère réfractaire ou de résistance est défini par la non réponse à au moins 2 antipsychotiques différents prescrits à des posologies adéquates pendant au moins 6 semaines. Le plus fréquemment, les symptômes réfractaires retrouvés sont les hallucinations auditives et les symptômes négatifs eux-mêmes associés à des troubles cognitifs.

Parmi les différentes techniques thérapeutiques envisagées, la TMS semble pallier à ces symptômes. C'est une technique non-invasive de neurostimulation qui envoie des impulsions magnétiques sur le scalp du patient dans son cortex cérébral. Autrefois utilisée comme technique d'investigation en neurologie, elle est aujourd'hui utilisée de manière complémentaire aux traitements pharmacologiques. L'utilisation répétitive d'un champ magnétique généré par un fort courant électrique de plusieurs milliers d'ampères pendant des temps très courts (moins d'une seconde) améliore les symptômes schizophréniques. Nous trouvons une utilité particulière sur les hallucinations auditives pharmaco-résistantes et sur les symptômes négatifs persistants. Ce champ magnétique pénètre dans les 3 premiers centimètres du cortex pour y être transformé en courant électrique superficiel.

Utilisé à basse fréquence, elle sera inhibitrice sur les jonctions synaptiques alors qu'à haute fréquence, elle sera excitatrice [199].

3. L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou Sismothérapie

Celle-ci permet de déclencher volontairement une crise d'épilepsie. Le soignant applique un gel conducteur sur chaque tempe et envoie un courant électrique dans le cerveau du patient pendant un court instant : celui-ci est évidemment sous anesthésie générale et curarisé pour diminuer l'anxiété de l'acte et éviter des traumatismes liés aux mouvements incontrôlables induits.

Le patient reçoit 2 à 3 séances par semaines pour un maximum de 12 séances.

Les convulsions engendrées provoquent des troubles de la mémoire qui disparaissent à la fin du traitement [200].

Ce procédé est aussi utilisé en procédure de maintenance (ECT-M) et a prouvé ses effets : nous observerons une nette amélioration des symptômes thymiques, anxieux, des troubles du comportement alimentaire et une disparition du délire ainsi qu'une efficacité sur le risque suicidaire. En revanche, l'ECT-M est peu efficace sur la dissociation et les symptômes négatifs.

Grâce à cette technique en adjonction aux antipsychotiques, le temps moyen annuel d'hospitalisation et par hospitalisation diminue parallèlement à une amélioration de la qualité de vie [200].

D. Protocole global de prise en charge

1. Critères déterminants

Quelque soit le traitement, il est important que tout praticien ou professionnel de santé tienne compte des règles suivantes [173] :

✓ Choisir les bonnes indications pour le prescripteur

La schizophrénie reste l'indication principale de tous les antipsychotiques. Néanmoins, le prescripteur doit juger à partir de quand le malade nécessite un traitement pharmacologique. Il fera son choix grâce à l'interrogatoire, l'entretien clinique, les antécédents et les effets indésirables non souhaités. La clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine ou la rispéridone semblent avoir la meilleure efficacité tout antipsychotique compris.

Les antipsychotiques incisifs sont indiqués en cas d'hyperstimulation du système dopaminergique à savoir en cas de psychose amphétaminique ou cocaïnique [175].

Pour les APAP, ils sont indiqués en cas de manque de compliance présumé chez un patient ou de trouble schizophrénique sévère [184].

✓ Informer le patient

Le patient doit être clairement conscient des bénéfices attendus du traitement et des possibles EI attendus. Attention à la réputation de « camisole chimique » des antipsychotiques qui est bien trop souvent la cause de réticence de la part des patients. Cette obligation d'information est régie par les règles institutionnelles de prescription ainsi que par la loi : le prescripteur doit notifier dans le dossier du patient que celui-ci est au courant des possibles EI encourus !

✓ Choisir l'antipsychotique

Il sera toujours un atypique en 1^{ère} intention. Toujours. Et une règle simple s'applique :

RIEN NE JUSTIFIE LA PRISE DE 2 ANTIPSYCHOTIQUES SIMULTANÉMENT !

Il vaut toujours mieux augmenter les doses vers des doses maximales d'utilisation si les effets sont insuffisants ou changer d'antipsychotique si les EI induits sont trop dérangeants pour le patient et risquent de le rendre inobservant.

Cependant en pratique, il arrive que 2 antipsychotiques de polarités différentes soient prescrits ensembles (*exemple* : l'halopéridol pour juguler l'agitation ou le délire avec la lévomépromazine pour induire une sédation et le sommeil).

✓ Prévoir un bilan avant le traitement : ECG, examen neurologique, prise de poids (cf. Bilan initial).

✓ **Organiser le traitement**

Une posologie basse puis progressivement croissante doit être envisagée jusqu'à la posologie minimale efficace.

✓ **Effectuer le suivi du traitement**

Six à 8 semaines sont nécessaires pour juger l'effet bénéfique ou non d'un traitement antipsychotique. Il faut alors s'interroger sur les EI et la compliance. Un bilan de prise de poids, d'inhibition de sexualité ou de ralentissement psychomoteur est préférable tous les 3 mois.

De plus, si le patient a des symptômes persistants ou est soumis à des rechutes, il y a lieu de maintenir indéfiniment le traitement selon les recommandations officielles !

✓ **Envisager l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement**

Bien que le terme de rémission plutôt que de guérison s'applique, l'arrêt d'un traitement antipsychotique peut être envisagé sur 4 semaines minimum voire 4 mois maximum (sans véritable étude qui en atteste). Il se fera de manière progressive là aussi car le sevrage peut entraîner des rebonds cholinergiques ou histaminergiques (diarrhées, nausées, vomissements, sueur, agitation, confusion, insomnie). Il se développe notamment dans les 2 jours suivants l'arrêt d'olanzapine et de clozapine [180].

2. Recommandations françaises du VIDAL Recos

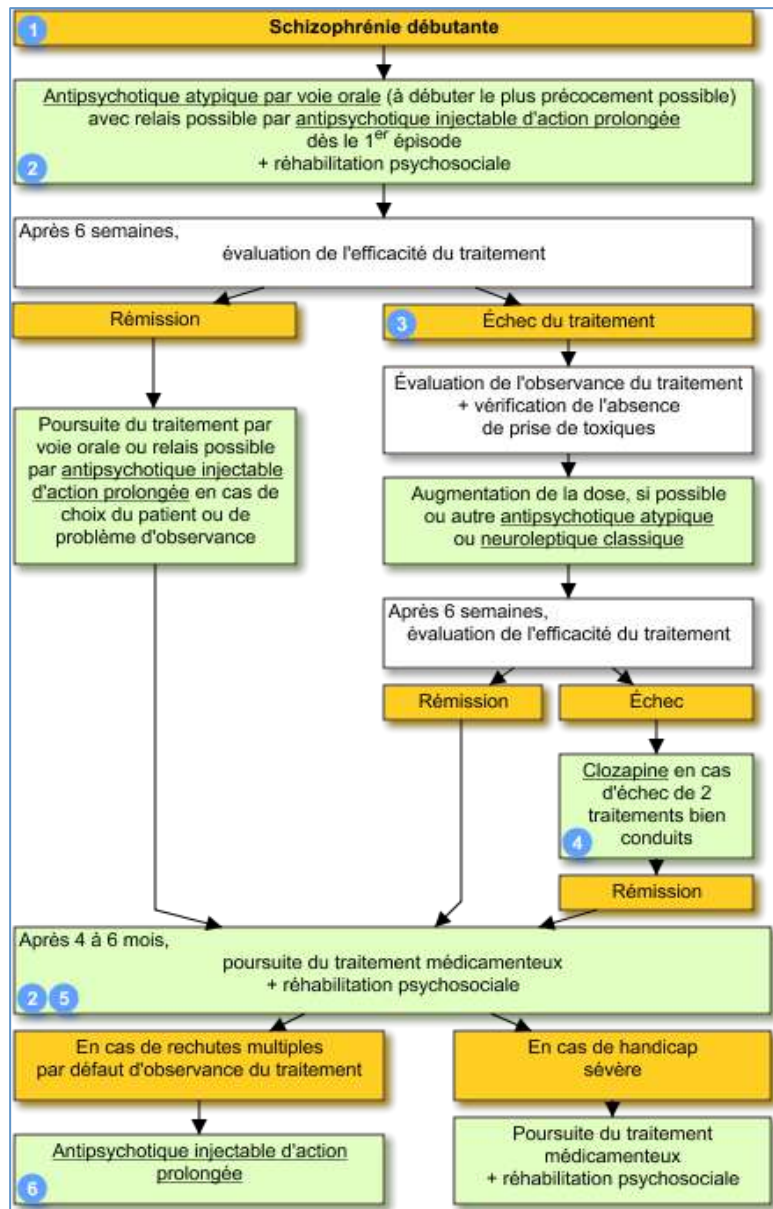


Figure 55 : Recommandation de prise en charge de la schizophrénie [187]

1) Diagnostic

Du fait de la grande diversité des tableaux cliniques, le diagnostic est difficile au début de la maladie. Pourtant, la précocité de la prise en charge a un impact positif considérable sur le pronostic fonctionnel. Un avis spécialisé est indispensable en cas de doute, notamment devant un tableau de dépression atypique chez un jeune.

L'hospitalisation est parfois nécessaire pour l'évaluation initiale, pour faciliter l'instauration du traitement, et ultérieurement lors des phases aiguës ou en cas de risque de suicide.

2) Prises en charge psychothérapeutique et sociale

L'alliance thérapeutique avec le patient et sa famille est indispensable dès le début de la prise en charge afin de permettre une meilleure compliance aux soins. Une approche psycho-éducative bien conduite permet d'améliorer l'adaptation sociale, la qualité de vie et de diminuer le risque de rechutes.

3) Échec du traitement

Il peut être défini par l'absence de réponse thérapeutique, par une réponse incomplète ou par une mauvaise tolérance du médicament. Avant de modifier le traitement, il convient d'en vérifier l'observance et de rechercher la prise éventuelle de toxiques.

4) Utilisation de la clozapine

En raison de ses EI hématologiques rares mais potentiellement sévères, la clozapine est réservée aux patients schizophrènes ayant eu un échec à au moins 2 traitements neuroleptiques bien conduits (dont au minimum 1 antipsychotique atypique). Comme nous l'avons vu précédemment, une surveillance hématologique stricte est nécessaire (carnet de surveillance de la NFS).

5) Poursuite du traitement

La posologie est maintenue à la dose minimale efficace afin d'éviter les rechutes. Le patient doit être informé du maintien du traitement à vie. Chaque nouvelle rechute aggrave le pronostic fonctionnel à court et à long terme.

6) Traitements APAP

Les taux d'observance sont faibles chez les schizophrènes et les arrêts de traitement sont les 1^{ères} causes de rechute ! Les APAP diminuent le taux de rechute et doivent donc être proposés en cas de mauvaise observance ou du fait du choix du patient, après avoir déterminé la dose efficace et contrôlé la tolérance de cette même molécule par voie orale [187].

Ce protocole se base sur l'expérience de psychiatrie hospitalière et de ville mais peut à l'avenir évoluer vers une encore plus grande autonomie du patient [171].

E. Orientation de patients à risque depuis l'officine

Tout comme pour d'autres maladies chroniques, le pharmacien est l'un des acteurs incontournables de l'éducation thérapeutique du patient dépendant : c'est un malade chronique donc sujet aux rechutes et nécessitant parfois des traitements au long cours y compris en cas d'abstinence (rémission) prolongée. La motivation du patient, plus que la volonté, mais aussi celle des différents acteurs de santé, est le pivot central d'une prise en charge de qualité. Dans ce domaine, la place du pharmacien est clairement évoquée dans l'article R. 4235-2 du Code de santé publique indiquant qu'il « *contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage* » [201]. De plus, l'article R. 5132-99 stipule que « *tout médecin, pharmacien, chirurgien, dentiste ou sage-femme doit obligatoirement déclarer les cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves aux centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP)* » [201]. Par ailleurs, le renforcement des liens entre médecins & pharmaciens semble être l'une des conditions *sine qua none* pour une bonne prise en charge globale du patient, en ville comme dans le secteur hospitalier spécialisé ou non.

1. Disposition en ville

a) La pharmacie d'officine

❖ Dispositifs d'aide à l'injection disponibles

La première avancée majeure en terme de réduction du risque associé aux conduites de toxicomanie injectable est la Loi Barzach de 1987 [202] qui autorise la vente libre de seringues en pharmacie pour les personnes majeures.

Par la suite, la mise à disposition à l'officine de la Stéribox® 1 puis 2 (contenant 2 ampoules d'eau pour préparation injectable, 2 seringues 1 ml, 2 cuillères stériles *Stericup*, 2 filtres à usage unique *Sterifilt*, 2 tampons alcoolisés, 2 tampons secs post-injection et 1 préservatif) payante pour 1€ a contribué à faire avancer la prévention en matière de risque infectieux [179].

Une autre initiative vise à responsabiliser la population adepte de drogues injectables et à réduire le risque de réutilisation des seringues pour les usagers de drogues par voie intraveineuse : en échange de ses seringues usagers récoltées dans un container de récupération par le toxicomane, le pharmacien met à disposition gratuitement des Stéribox. Ce procédé permet de sensibiliser au risque infectieux et d'inciter au dépistage et aussi de nouer le dialogue avec une population socialement très à l'écart [203].

❖ Arsenal de médicaments substitutifs et d'antipsychotiques

À l'exception des substituts nicotiques, de l'homéopathie et de la phytothérapie, les autres médicaments seront délivrés sur présentation d'une ordonnance valable. Le pharmacien doit veiller à la bonne dispensation en vérifiant l'historique de délivrance ou le cas échéant le dossier pharmaceutique du patient (s'ils sont disponibles et à condition de présentation de la carte vitale) ou en questionnant le patient sur la possible prise concomitante d'autres substances ou remèdes. Il se trouve responsable éthiquement, professionnellement et pénalement des produits qu'il délivre.

b) Le médecin traitant

Il est en première ligne pour déceler les signes annonciateurs d'un trouble psychiatrique ou addictive. Son interrogatoire clinique est primordiale et il doit reconstituer au mieux l'anamnèse du patient en s'appuyant aussi sur les dires de l'entourage.

Il joue pleinement son rôle social dans ce cas.

2. Les « Salles de shoot » ou SCMR salle de consommation à moindre risque

La 1^{ère} salle a vu le jour début 2016 à l'hôpital Lariboisière de Paris dans le X^{ème} arrondissement. Ces lieux permettent aux toxicomanes de venir s'y injecter leur drogue dans un cadre plus sûr et hygiénique et sous la supervision d'un personnel qualifié. Une expérimentation de 6 ans maximum a été accordée par l'Assemblée dans le cadre du projet de loi-santé de Marisol Touraine (Ministre des Affaires sociales et de la Santé) à condition que ces salles soient intégrées à des établissements de santé. La France compte plus de 80 000 usagers de drogues par voie intraveineuse pour 100 morts par overdose par an : la ministre explique que ces « spots » permettront une meilleure surveillance de ces populations extrêmement précaires avec, à la clef, une chance de les voir intégrer le circuit des soins.

C'est l'association parisienne Gaïa, structure de prévention et de soins en toxicomanie chargée du projet, qui la gèrera en lien avec l'hôpital.

Ailleurs en Europe, des salles de shoot existent déjà dans plusieurs villes en Suisse, en Allemagne, en Espagne et aux Pays-Bas. Avec l'accord préalable et obligatoire des maires, d'autres salles pourraient ouvrir ultérieurement notamment à Bordeaux ou encore Strasbourg [204].

3. Structures spécialisées

a) *Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en addictologie : CSAPA*

Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) permettent notamment aux jeunes ainsi qu'à leur entourage de trouver un lieu de renseignement et d'écoute sur toutes les formes d'addictions que ce soit pour un toxique, un jeu vidéo, le multimédia. Bien que généralement présente au sein des CSAPA, ces consultations peuvent aussi se délocaliser au sein de structures plus anonymes, accueillantes et discrètes comme les Maisons des Adolescents ou encore les MJC (Maisons des Jeunes et de la Culture) dans le cadre de campagnes de prévention [205].

b) *L'hôpital*

Les services psychiatriques et d'addictologies travaillent souvent ensemble ou sont même parfois fusionnés en un seul pôle.

Comme dans les CSAPA, des équipes pluridisciplinaires interviennent dans ces unités hospitalières et y proposent un suivi psychologique, socio-éducatif et médical. Ce suivi dure le temps du sevrage et peut se poursuivre au-delà afin d'accompagner la personne dans sa nouvelle vie sans drogue ou sous traitement de substitution [206].

De plus, pour le sujet schizophrène devant être hospitalisé, cette hospitalisation est nécessaire pour :

- Prévenir un risque suicidaire ou d'homicide ;
- Prendre en charge une altération majeure du comportement dont les besoins quotidiens élémentaires (si le patient est en incurie : il ne s'habille plus, ne mange plus, ne se lave plus) ;
- Traiter efficacement et rapidement tout épisode aigu ne permettant pas le maintien à domicile ;
- Mettre en observation pour évaluer les raisons d'une possible inobservance entraînant des rechutes ;
- Instaurer un nouveau traitement aux posologies minimales efficaces ;
- Ou parfois, isoler le patient de son environnement néfaste.

Ainsi, l'hospitalisation permet la protection du patient et d'autrui de lui-même, d'améliorer son état général, de réévaluer le traitement si besoin et d'instaurer ou de consolider la relations thérapeutiques avec les professionnels de santé.

Attention toutefois à sa durée qui ne doit ni être trop courte pour éviter les rechutes, ni être trop longue pour éviter d'installer le patient dans une dépendance hospitalière.

c) Structures de soins résidentielles

L'arrêt de la consommation de drogue représente un grand changement dans la vie d'une personne dépendante. Cette rupture avec le produit peut nécessiter un accompagnement au long cours, le temps de consolider l'arrêt et de retrouver un équilibre ainsi que certains repères qui ont pu manquer durant les années d'addiction. C'est pour répondre à ce besoin que différents types de structures proposent un hébergement aux personnes en difficulté avec les drogues, après leur sevrage. Ce type d'aide repose sur le principe du changement de cadre, parfois sur l'éloignement, mais essentiellement sur un programme thérapeutique destiné à renforcer les compétences de la personne hébergée. Les formes individuelles (appartement thérapeutique, famille d'accueil) ou collectives (centres thérapeutiques résidentiels, services de soins de suite et de réadaptation, communautés thérapeutiques) s'accompagnent d'activités et de projets thérapeutiques [206].

Conclusion

La schizophrénie reste une psychopathologie chronique complexe, touchant près de 1% de la population et dont l'expression clinique demeure hétérogène. Elle se déclare à l'adolescence chez des personnes génétiquement vulnérables, sujettes au stress dans leur environnement : stress post-traumatique, obstétrical, lié aux drogues (cannabis) ou lié à leur situation socio-économique précaire. Les symptômes en présence diffèrent d'un patient à un autre mais sont regroupés selon 3 dimensions :

- la dimension positive avec les symptômes productifs type hallucinations et délires ;
- la dimension négative avec un retrait social, un émoussement affectif et une incapacité à exprimer et ressentir les émotions ;
- et la dimension de désorganisation avec un comportement inadapté et une incapacité à entreprendre et hiérarchiser des actions ou à tenir un discours cohérent et intelligible.

Comme nous l'avons vu, ces trois axes psychopathologiques sont accompagnés de troubles cognitifs qui constituent le véritable handicap social de la maladie mentale qu'est la schizophrénie.

De par la difficulté d'établir un diagnostic clair, précis et définitif, les classifications internationales tentent de définir au mieux les différentes formes envisageables de la maladie.

Néanmoins, les schizophrènes se trouvent bien souvent démunis face à la maladie. En témoigne le taux de suicide élevé de 10% dans cette population ainsi que les comorbidités principalement addictives associées.

Une conduite addictive se caractérise par tout usage d'une substance ou tout comportement susceptible d'entraîner la dépendance avec ou sans abus. La psychopathologie de l'addiction fait intervenir le circuit de la récompense au niveau cérébral. Outre le cas du jeu pathologique (casino, paris, tiercé), les substances psychoactives sont les principaux produits mis en cause. Ils peuvent être licites comme dans le cas du tabac, de l'alcool et de certains médicaments prescrits ou illicites comme le cannabis, la cocaïne, les drogues de synthèse (amphétamines, ecstasy), les opiacés ou les hallucinogènes (LSD et plantes ou champignons).

Après consommation, le patient devient tolérant au(x) produit(s) et augmente toujours ses doses pour atteindre un même effet. Il procède à un mésusage du produit et son désir de consommation persiste. Cela le conduit à passer un temps incommensurable à la recherche du produit et ce de manière compulsive : c'est le *craving*.

Au fil du temps, il réduit ses interactions avec les personnes de son entourage et abandonne ses activités ou ses centres d'intérêt et poursuit sa démarche malgré sa prise de conscience.

Il tombe dans un cercle vicieux et le syndrome de sevrage l'y maintient : en cas d'arrêt de la substance, il ressent un manque à la fois psychique et physique résolu lors d'une nouvelle consommation du produit.

Ces deux pathologies doivent impérativement être considérées simultanément.

Un traitement pharmacologique adéquat est alors prescrit. Parmi l'arsenal thérapeutique existant, nous disposons de nombreux antipsychotiques. Leur découverte n'est pas si ancienne puisque le premier d'entre eux, la chlorpromazine, est utilisé en 1950 par un psychiatre français, le Professeur H. Laborit. Ce tournant majeur dans l'histoire de la psychiatrie permet de réellement prendre en charge des patients qui jusque-là sont maintenus en état de sédation via une camisole chimique ou parfois même physique. Néanmoins, ces produits provoquent des effets indésirables importants (symptômes extrapyramidaux). Ensuite, à l'orée des années 90s, une seconde génération d'antipsychotiques voit le jour, plus efficaces et surtout sans ces effets secondaires là (endocriniens et métaboliques avec dyslipidémies ou syndromes métaboliques induits).

Concernant la pharmacologie des médicaments traitant les addictions, ils ont surtout pour but de remplacer la substance psychoactive selon une stratégie agoniste. Ces médicaments sont plus censés éviter le syndrome de sevrage que traiter en profondeur l'addiction. La volonté reste le maître mot pour maintenir l'abstinence et sortir du cycle néfaste des drogues quelles qu'elles soient.

Cette pharmacothérapie ne peut réussir qu'en s'associant obligatoirement à une prise en charge psychologique globale et une remédiation cognitive. Elles seront d'ailleurs primordiales pour envisager la réinsertion socio-professionnelle du patient.

De nouvelles molécules sont sur le point d'être mises sur le marché au moment de l'écriture de ce travail de thèse : notons les AMPAkinés ; les agonistes de la glycine ou encore des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la glycine.

Pour finir, cette maladie reste peu connue du grand public et véhicule encore une image biaisée vue au prisme des médias, films ou autres faits-divers. Le rôle du pharmacien est d'accompagner, de soutenir et d'encadrer ces patients bien souvent égarés en leur apportant du soutien, des conseils et des informations ainsi qu'à leur entourage, trop souvent délaissé.

Bibliographie

- [1] J. Delamare et M. Garnier, *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. Paris : Maloine, 2004.
- [2] P.-M. Llorca, « Qu'est ce que la Schizophrénie ? Explication de Pierre Michel Llorca, Fondation FondaMental », févr-2011.
- [3] M. Saoud et T. d'Amato, *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*. Paris : Masson, 2006.
- [4] J.-P. Wainsten, *Le Larousse médical*, 6e édition. Paris : Larousse, 2012.
- [5] Collège de la HAS, « Guide - ALD n°23 : Schizophrénies ». juin-2007.
- [6] F. Rouillon, « Épidémiologie des troubles psychiatriques », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 166, n° 1, p. 63-70, févr. 2008.
- [7] P.-M. Llorca, « La schizophrénie ». Orphanet, janv-2004.
- [8] P.-M. Llorca, *La schizophrénie, une maladie invalidante ?* 2014.
- [9] J.-M. Bertolote, « La prévention du suicide - indications pour les médecins généralistes », Genève, OMS WHO/MNH/MBD/00.1, 2001.
- [10] M.-O. Krebs, « Schizophrénie », *INSERM*, mai-2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>. [Consulté le : 23-oct-2015].
- [11] S. Hautecouverture, F. Limosin, et F. Rouillon, « Épidémiologie des troubles schizophréniques », *La Presse Médicale*, vol. 35, n° 3, Part 2, p. 461-468, mars 2006.
- [12] M. Saoud et T. d'Amato, « 2 - Épidémiologie et facteurs de risque de la schizophrénie », in *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*, Paris : Masson, p. 17-40, 2006.
- [13] E. L. Messias, C.-Y. Chen, et W. W. Eaton, « Epidemiology of Schizophrenia : Review of Findings and Myths », *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 30, n° 3, p. 323-338, sept. 2007.
- [14] H. Grivois et L. Grosso, *La schizophrénie débutante*. Montrouge, France : Editions John Libbey Eurotext, 1998.
- [15] J. Longenecker, J. Genderson, J. M. Gold, B. Elvevåg, et D. R. Weinberger, « Where have all the women gone ? Gender in experimental and epidemiological research of schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 102, n° 1-3, p. 204, juin 2008.
- [16] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, *Pathologies schizophréniques*. Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], 2012.
- [17] L. Ciompi, « Learning from outcome studies : Toward a comprehensive biological-psychosocial understanding of schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 1, n° 6, p. 373-384, nov. 1988.
- [18] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 20 - Facteurs génétiques de la schizophrénie », in *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 213-226, 2012.

- [19] C. Demily et N. Franck, « 2 - Comment les altérations cognitives favorisent les symptômes ? », in *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 29-40, 2013.
- [20] F. Rivollier, L. Lotersztajn, B. Chaumette, M.-O. Krebs, et O. Kebir, « Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature », *L'Encéphale*, vol. 40, n° 5, p. 380-386, oct. 2014.
- [21] J. Higgins, « Effects of child rearing by schizophrenic mothers : A follow-up », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 13, n° 1, p. 1-9, 1976.
- [22] A. S. Brown, « The environment and susceptibility to schizophrenia », *Progress in Neurobiology*, vol. 93, n° 1, p. 23-58, janv. 2011.
- [23] E. A. Oliver et P. Fearon, « Schizophrenia : epidemiology and risk factors », *Psychiatry*, vol. 7, n° 10, p. 410-414, oct. 2008.
- [24] W. W. Eaton, P. B. Mortensen, et M. Frydenberg, « Schizophrenia, obstetric complications, and place of birth », *Schizophrenia Research*, vol. 29, n° 1-2, p. 15, janv. 1998.
- [25] A. Hubert, A. Szöke, M. Leboyer, et F. Schürhoff, « Âge paternel élevé et risque de schizophrénie », *L'Encéphale*, vol. 37, n° 3, p. 199-206, juin 2011.
- [26] M. Saoud et T. d'Amato, « 1 - Clinique de la schizophrénie », *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*, Paris : Masson, p. 1-15, 2006.
- [27] B. J. Insel, A. S. Brown, M. A. Bresnahan, C. A. Schaefer, et E. S. Susser, « Maternal-fetal blood incompatibility and the risk of schizophrenia in offspring », *Schizophrenia Research*, vol. 80, n° 2-3, p. 331-342, déc. 2005.
- [28] B. J. Insel, C. A. Schaefer, I. W. McKeague, E. S. Susser, et A. S. Brown, « Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 65, n° 10, p. 1136-1144, oct. 2008.
- [29] J.-P. Olié, F. Mouaffak, M.-O. Krebs, et H. Lôo, « Les schizophrénies, maladies du neurodéveloppement », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 67, n° 4, p. 251-255, juill. 2009.
- [30] D. Da Fonseca, D. Rosset, F. Bat, S. Campredon, N. Rouviere, M. Givaudan, E. Fakra, J.-M. Azorin, et F. Poinso, « Schizophrénie et cognition : perspective neurodéveloppementale », *L'Encéphale*, vol. 37, p. S133-S136, déc. 2011.
- [31] F. Schulsinger, J. Parnas, S. Mednick, T. W. Teasdale, et H. Schulsinger, « Heredity-environment interaction and schizophrenia », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 21, n° 4, p. 431-436, janv. 1987.
- [32] D. Bailly et Institut national de la santé et de la recherche médicale (France), *Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*. Paris : Inserm, 2002.
- [33] C. Lim, S. A. Chong, et R. S. E. Keefe, « Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia : a selective review », *Ann. Acad. Med. Singap.*, vol. 38, n° 5, p. 402-406, mai 2009.
- [34] C. Demily et F. Thibaut, « Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 166, n° 8, p. 606-611, oct. 2008.

- [35] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 21 - Facteurs environnementaux personnels et populationnels », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 227-238, 2012.
- [36] F. Lotstra, « Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour », *L'Encéphale*, vol. 32, n° 4, Part 1, p. 446-451, août 2006.
- [37] M. Tsuang, « Schizophrenia : genes and environment », *Biological Psychiatry*, vol. 47, n° 3, p. 210-220, févr. 2000.
- [38] E. J. Bromet, J. M. Havenaar, et L. T. Guey, « A 25 Year Retrospective Review of the Psychological Consequences of the Chernobyl Accident », *Clinical Oncology*, vol. 23, n° 4, p. 297-305, mai 2011.
- [39] C. Molloy, R. Conroy, D. Connor, D. Cotter, et M. Cannon, « Is traumatic brain injury a risk factor for psychosis ? A systematic review and meta-analysis », *Schizophrenia Research*, vol. 117, n° 2-3, p. 194-195, avr. 2010.
- [40] M. Saoud et T. d'Amato, « 6 - Étiopathogénie intégrative de la schizophrénie », *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*, Paris : Masson, p. 151-182, 2006.
- [41] N. Franck, « 12 - Schizophrénie et autres troubles psychotiques », *Manuel de psychiatrie (2e édition)*, J.-D. G. Rouillon, Éd. Paris : Elsevier Masson, p. 255-288, 2012.
- [42] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 22 - Interaction gènes x environnement dans la schizophrénie », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 239-252, 2012.
- [43] C. Demily et N. Franck, « 1 - Interactions gènes/environnement : comprendre la schizophrénie », *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 3-28, 2013.
- [44] C. L. Smith, H. M. Abdolmaleky, et R. Shafa, « Hyperactivity of MB-COMT in schizophrenia and bipolar disease : Genetic, Epigenetic and Translation studies », *European Psychiatry*, vol. 23, Supplement 2, p. S176-S177, avr. 2008.
- [45] J. Tarabeux, N. Champagne, E. Brustein, F. F. Hamdan, J. Gauthier, M. Lapointe, C. Maios, A. Piton, D. Spiegelman, É. Henrion, B. Millet, J. L. Rapoport, L. E. DeLisi, R. Joober, F. Fathalli, É. Fombonne, L. Mottron, N. Forget-Dubois, M. Boivin, J. L. Michaud, R. G. Lafrenière, P. Drapeau, M.-O. Krebs, et G. A. Rouleau, « De Novo Truncating Mutation in Kinesin 17 Associated with Schizophrenia », *Biological Psychiatry*, vol. 68, n° 7, p. 649-656, oct. 2010.
- [46] A. C. Svensson, P. Lichtenstein, S. Sandin, et C. M. Hultman, « Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia : A three generation perspective », *Schizophrenia Research*, vol. 91, n° 1-3, p. 238-245, mars 2007.
- [47] E. Rees, M. C. O'Donovan, et M. J. Owen, « Genetics of schizophrenia », *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 2, p. 8-14, avr. 2015.
- [48] D. Gourion, R. Gourevitch, J.-B. Le Provost, J.-P. Olié, H. Lôo, et M.-O. Krebs, « L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie », *L'Encéphale*, vol. 30, n° 2, p. 109-118, avr. 2004.

- [49] P. Saetre, I. Agartz, A. De Franciscis, P. Lundmark, S. Djurovic, A. Kähler, O. A. Andreassen, K. D. Jakobsen, H. B. Rasmussen, T. Werge, H. Hall, L. Terenius, et E. G. Jönsson, « Association between a disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) single nucleotide polymorphism and schizophrenia in a combined Scandinavian case-control sample », *Schizophrenia Research*, vol. 106, n° 2-3, p. 237-241, déc. 2008.
- [50] S. Mackie, J. K. Millar, et D. J. Porteous, « Role of DISC1 in neural development and schizophrenia », *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 17, n° 1, p. 95-102, févr. 2007.
- [51] M. Saoud et T. d'Amato, « 4 - Neuropathologie de la schizophrénie. Anomalies structurales », *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*, Paris : Masson, p. 81-108, 2006.
- [52] L. T. Eyler Zorrilla, T. D. Cannon, S. Kronenberg, S. A. Mednick, F. Schulsinger, J. Parnas, J. Praestholm, et A. Vestergaard, « Structural brain abnormalities in schizophrenia : A family study », *Biological Psychiatry*, vol. 42, n° 12, p. 1080-1086, déc. 1997.
- [53] J. L. Rapoport et N. Gogtay, « Childhood onset schizophrenia : support for a progressive neurodevelopmental disorder », *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 29, n° 3, p. 251-258, mai 2011.
- [54] O. Gay, M. Plaze, C. Oppenheim, S. Mouchet-Mages, R. Gaillard, J.-P. Olie, M.-O. Krebs, et A. Cachia, « Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 39, n° 4, p. 820-829, juill. 2013.
- [55] L. F. Jarskog, J. H. Gilmore, E. S. Selinger, et J. A. Lieberman, « Cortical Bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia », *Biological Psychiatry*, vol. 48, n° 7, p. 641-650, oct. 2000.
- [56] A. Reichenberg, A. Caspi, H. Harrington, R. Houts, R. Keefe, R. Murray, R. Poulton, et T. Moffitt, « Static and dynamic cognitive deficits in childhood precede adult schizophrenia : a 30-year study », *Schizophrenia Research*, vol. 117, n° 2-3, p. 175, avr. 2010.
- [57] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 23 - Étiopathogénie intégrative », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 253-283, 2012.
- [58] M. Saoud et T. d'Amato, « 5 - Neuropathologie de la schizophrénie. Anomalies neurochimiques », *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*, Paris : Masson, p. 109-150, 2006.
- [59] A. Pelissolo et Y. Quintilla, *Thérapeutiques en psychiatrie : Théories et applications cliniques*. Elsevier, 2015.
- [60] A. Carlsson, « Pharmacology of Synaptic Monoamine Transmission », *Progress in Brain Research*, vol. 31, K. A. and P. G. Waser, Éd. Elsevier, p. 53-59, 1969.
- [61] D. R. Weinberger, « Schizophrenia and the frontal lobe », *Trends in Neurosciences*, vol. 11, n° 8, p. 367-370, janv. 1988.
- [62] H. P. Rang et M. M. Dale, Éd., *Rang and Dale's Pharmacology*, 7. ed. Edinburgh : Elsevier, Churchill Livingstone, 2012.

- [63] N. Franck et F. Thibaut, « Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques », *EMC - Psychiatrie*, vol. 2, n° 4, p. 282-299, nov. 2005.
- [64] A. Pelissolo et Y. Quintilla, « 5 - Pharmacologie de la schizophrénie », *Thérapeutiques en psychiatrie : Théories et applications cliniques*, p. 127-162, 2015.
- [65] D. R. Weinberger et B. K. Lipska, « Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia : a search for common ground », *Schizophrenia Research*, vol. 16, n° 2, p. 87-110, août 1995.
- [66] J. D. Jentsch et R. H. Roth, « The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine : From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia », *Neuropsychopharmacology*, vol. 20, n° 3, p. 201-225, mars 1999.
- [67] S. M. Cohen, R. W. Tsien, D. C. Goff, et M. M. Halassa, « The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 167, n° 1-3, p. 98-107, sept. 2015.
- [68] C. K. Cain, M. McCue, I. Bello, T. Creedon, D. Tang, E. Laska, et D. C. Goff, « d-Cycloserine augmentation of cognitive remediation in schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 153, n° 1-3, p. 177-183, mars 2014.
- [69] G. K. Aghajanian et G. J. Marek, « Serotonin model of schizophrenia : emerging role of glutamate mechanisms », *Brain Research Reviews*, vol. 31, n° 2-3, p. 302-312, mars 2000.
- [70] M. Weiser, A. Reichenberg, I. Grotto, R. Yasvitzky, H. Y. Knobler, G. Lubin, D. Nahon, et M. Davidson, « Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia : A historical-prospective cohort study », *Schizophrenia Research*, vol. 60, n° 1, Supplement, p. 55, mars 2003.
- [71] R. C. Smith, A. Singh, A. Khandat, M. Infante, et J. Warner-Cohen, « Effects of smoking and nicotine nasal spray on cognition and affect in schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 60, n° 1, Supplement, p. 316, mars 2003.
- [72] N. Franck, « Clinique de la schizophrénie », *EMC - Psychiatrie*, vol. 10, n° 1, p. 1-16, janv. 2013.
- [73] J. Overall et D. Gorham, « The brief psychiatric rating scale », vol. 10, p. 799-812, 1962.
- [74] Andreasen NC, « Negative symptoms in schizophrenia : Definition and reliability », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 39, n° 7, p. 784-788, juill. 1982.
- [75] S. R. Kay, A. Fiszbein, et L. A. Opler, « The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia », *Schizophr Bull*, vol. 13, n° 2, p. 261-276, janv. 1987.
- [76] M. H. Azevedo, M. J. Soares, I. Coelho, A. Dourado, J. Valente, A. Macedo, M. Pato, et C. Pato, « Using consensus OPCRIT diagnoses. An efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses », *Br J Psychiatry*, vol. 175, p. 154-157, août 1999.
- [77] J. Garrabé, « Nosographie et classifications des maladies mentales dans l'histoire de la psychiatrie », *L'Évolution Psychiatrique*, vol. 79, n° 1, p. 5-18, janv. 2014.

- [78] J. Garrabé, « La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies : historique comparatif », *L'information psychiatrique*, vol. 89, n° 4, p. 319, 2013.
- [79] OMS, « WHO | List of Official ICD-10 Updates », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>. [Consulté le : 04-nov-2015].
- [80] ATIH, « CIM-10 FR 2015 à usage PMSI | Publication ATIH », *ATIH*, 08-juill-2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2015-usage-pmsi>. [Consulté le : 04-nov-2015].
- [81] OMS, « WHO | ICD Revision Timelines », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/classifications/icd/revision/timeline/en/>. [Consulté le : 04-nov-2015].
- [82] American psychiatric association, « DSM | psychiatry.org », *APA*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>. [Consulté le : 05-nov-2015].
- [83] American psychiatric association, « DSM-5 Overview: The Future Manual | APA DSM-5 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.dsm5.org/about/Pages/DSMVOverview.aspx>. [Consulté le : 05-nov-2015].
- [84] American psychiatric association, « Highlights of Changes from DSM-IV TR to DSM-5 | APA DSM-5 ». American Psychiatric Publishing.
- [85] J. F. Rodríguez-Testal, C. Senín-Calderón, et S. Perona-Garcelán, « From DSM-IV TR to DSM-5 : Analysis of some changes », *International Journal of Clinical and Health Psychology*, vol. 14, n° 3, p. 221-231, sept. 2014.
- [86] « Révision du DSM-5 (bible des diagnostics psychiatriques) : transparence réclamée », *Psychomédia*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.psychomedia.qc.ca/psychiatrie/2008-12-28/revision-du-dsm-v-bible-des-diagnostics-psychiatriques-transparence-reclamee>. [Consulté le : 05-nov-2015].
- [87] L. Cosgrove, S. Krinsky, M. Vijayaraghavan, et L. Schneider, « Financial Ties between DSM-IV Panel Members and the Pharmaceutical Industry », *Psychotherapy and Psychosomatics*, vol. 75, n° 3, p. 154-160, 2006.
- [88] P. Belluck, « Child Psychiatrist to Curtail Industry-Financed Activities », *The New York Times*, 31-déc-2008.
- [89] B. Carey, « D.S.M. Panel Backs Down on Diagnoses », *The New York Times*, 08-mai-2012.
- [90] N. C. Aizenman, « Updates to psychiatric guide spur controversy », *The Washington Post*, 05-mai-2012.
- [91] P. J. Caplan, « Psychiatry's bible, the DSM, is doing more harm than good », *The Washington Post*, 27-avr-2012.
- [92] « DSM-5 : une nouvelle organisation des diagnostics en santé mentale est proposée », *Psychomédia*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.psychomedia.qc.ca/sante-mentale/2011-01-18/dsm-5-nouvelle-organisation-des-diagnostics-proposee>. [Consulté le : 05-nov-2015].

- [93] F. Fekih-Romdhane, L. Chennoufi, et M. Cheour, « La schizophrénie dans le DSM-5 », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, juill. 2015.
- [94] A. E. Simon, M. C. G. Merlo, et F. P. Ferrero, « Psychoses schizophréniques débutantes : reconnaissance et Intervention », *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 2001.
- [95] B. Millet, J.-M. Vanelle, et J. Benyaya, « 25 - Troubles schizophréniques », *Prescrire les psychotropes*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, p. 251-259, 2014.
- [96] A. Cechnicki, Ł. Cichocki, A. Kalisz, P. Błądziński, P. Adamczyk, et J. Franczyk-Glita, « Duration of untreated psychosis (DUP) and the course of schizophrenia in a 20-year follow-up study », *Psychiatry Research*, vol. 219, n° 3, p. 420-425, nov. 2014.
- [97] M. Legran, Éd., *Le petit Larousse*. Paris : Larousse, 2001.
- [98] M. Le Galudec, F. Stephan, R. Mascret, J. Bourgin, et M. Walter, « Diagnostic précoce dans la schizophrénie : une mission pour les médecins généralistes ? », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 1, p. 3-9, janv. 2011.
- [99] C. Demily et N. Franck, « 3 - Poser le diagnostic de schizophrénie », *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 41-64, 2013.
- [100] R. Patouillard, « L'hallucination chez Henri Ey et sa signification aujourd'hui », *La revue lacanienne*, vol. 1, n° 1, p. 62, 2007.
- [101] M. A. Flaum, W. H. Hubbard, S. V. Arndt, et N. C. Andreasen, « The validity of subjective reporting of positive and negative symptoms in schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 9, n° 2-3, p. 99, avr. 1993.
- [102] V. Chambon et J.-Y. Baudouin, « Reconnaissance de l'émotion faciale et schizophrénie », *L'Évolution Psychiatrique*, vol. 74, n° 1, p. 123-135, janv. 2009.
- [103] American psychiatric association et J.-D. Guelfi, *Mini DSM-IV TR*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2010.
- [104] Collège de la HAS, « Actes et Prestations - ALD n°23 : Schizophrénies - Actualisation mars 2012 ». mars-2012.
- [105] *LOI n° 2011-803 du 5 juillet 2011 relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge*. 2011.
- [106] Collège de la HAS, « Guide - ALD : "La prise en charge de votre schizophrénie" ». nov-2007.
- [107] Weltgesundheitsorganisation, Éd., *Classification internationale des maladies, dixième révision, chapitre V (F) : Troubles mentaux et troubles du comportement. [...] : Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Paris : Masson, 1993.
- [108] C. B. Pull, « DSM-5 et CIM-11 », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 172, n° 8, p. 677-680, oct. 2014.

- [109] R. Tandon, W. Gaebel, D. M. Barch, J. Bustillo, R. E. Gur, S. Heckers, D. Malaspina, M. J. Owen, S. Schultz, M. Tsuang, J. Van Os, et W. Carpenter, « Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 », *Schizophrenia Research*, vol. 150, n° 1, p. 3-10, oct. 2013.
- [110] B. Millet, J.-M. Vanelle, et J. Benyaya, *Prescrire les psychotropes*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2014.
- [111] C. Demily et N. Franck, « 4 - Diagnostic différentiel », *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 65-81, 2013.
- [112] X. F. Amador, J. H. Friedman, M. Flaum, et J. M. Gorman, « Suicidal behavior and insight in schizophrenia », *Schizophrenia Research*, vol. 18, n° 2-3, p. 117, févr. 1996.
- [113] Eurostat, « Décès dus au suicide, par sexe ». [En ligne]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=fr&pcode=tps00122>. [Consulté le : 07-oct-2015].
- [114] S. Gupta, D. W. Black, S. Arndt, W. Hubbard, et N. C. Andreasen, « Suicide attempts in schizophrenia », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 7, Supplement 2, n° P.2.026, p. S202, sept. 1997.
- [115] C. Chan Chee et D. Jezewski-Serra, « Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011 », p. 51, 2014.
- [116] S. Richard-Devantoy, A. I. Bouyer-Richard, F. Jollant, A. Mondoloni, M. Voyer, et J.-L. Senon, « Homicide, schizophrénie et abus de substances : des liaisons dangereuses ? », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 61, n° 4, p. 339-350, août 2013.
- [117] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), *Drogues et conduites addictives*. Saint-Denis : INPES éditions, 2014.
- [118] M. Lejoyeux et H. Embouazza, « 7 - Troubles psychiatriques et addictions », *Addictologie*, Paris : Elsevier Masson, p. 51-61, 2009.
- [119] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, *Aspects neurologiques de l'addiction*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007.
- [120] American psychiatric association, M.-A. Crocq, J.-D. Guelfi, P. Boyer, C.-B. Pull, et M.-C. Pull-Erpelding, *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015.
- [121] J.-L. Venisse et M. Grall-Bronnec, « 5 - Facteurs psychopathologiques impliqués dans les addictions », *Addictologie*, Paris : Elsevier Masson, p. 34-43, 2009.
- [122] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 2 - La neurobiologie de l'addiction », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 23-51, 2007.
- [123] « Système de récompense », *Wikipédia*. 02-nov-2015.

- [124] N. Marie et F. Noble, « Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques », *La Presse Médicale*, vol. 41, n° 12, Part 1, p. 1259-1270, déc. 2012.
- [125] « Ethanol fuel », *Wikipedia, the free encyclopedia*. 09-janv-2016.
- [126] J.-J. Chavagnat et D. Lévy-Chavagnat, « Les médicaments du sevrage et de la réduction de la consommation - Alcoolodépendance », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, n° 543, p. 26-34, févr. 2015.
- [127] *LOI n°1991-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme*. 1991.
- [128] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Alcool », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 58-79, 2014.
- [129] Observatoire français des drogues et des toxicomanies, « Drogues, Chiffres clés (6ème Edition) ». OFDT, juin-2015.
- [130] « L'alcool, les boissons alcoolisées c'est quoi? Que représente un verre d'alcool? - alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool>. [Consulté le : 26-janv-2016].
- [131] « Alcool assistance », *Alcool Assistance*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.alcoolassistance.net/>. [Consulté le : 08-janv-2016].
- [132] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 12 - Éthanol », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 385-516, 2007.
- [133] S. Guérin, A. Laplanche, A. Dunant, et C. Hill, « Alcohol-attributable mortality in France », *The European Journal of Public Health*, vol. 23, n° 4, p. 588-593, août 2013.
- [134] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Tabac », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 80-99, 2014.
- [135] C. Chevalier, A. Nguyen, I. Nougier, et P. Villéger, « Accompagner l'arrêt du tabac », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, n° 544, p. 6-11, mars 2015.
- [136] AFP, « P.Morris contre les "cigarettes bonbons" », *Le Figaro*, 18-mars-2009.
- [137] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 11 - Tabac », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 519-550, 2007.
- [138] ANSM, « Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance », 2016. [En ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0). [Consulté le : 26-janv-2016].
- [139] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Médicaments psychoactifs », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 100-109, 2014.
- [140] B. Millet, J.-M. Vanelle, et J. Benyaya, « 10 - Psychostimulants, désinhibiteurs, facilitateurs de l'éveil et de la mémoire ("antidémence") », *Prescrire les psychotropes*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, p. 152-170, 2014.

- [141] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 6 - Barbituriques et autres hypnotiques et sédatifs », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 245-272, 2007.
- [142] ANSM, « STABLON », 24-juill-2012. [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STABLON>. [Consulté le : 12-janv-2016].
- [143] ANSM, « Rohypnol (flunitrazépan) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information - ANSM », 19-avr-2013. [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information>. [Consulté le : 26-janv-2016].
- [144] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Autres substances licites détournées », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 110-115, 2014.
- [145] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 9 - Substances volatiles », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 335-355, 2007.
- [146] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 10 - Phencyclidine », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 357-374, 2007.
- [147] T. Belkhadra, « Un vernis qui détecte le GHB dans votre verre », *Trax magazine*, 11-janv-2016. [En ligne]. Disponible sur : <http://fr.traxmag.com//article/30971-un-verniss-qui-detecte-le-ghb-dans-votre-verre>. [Consulté le : 26-janv-2016].
- [148] ANSM, « Résultats Enquête Nationale sur la Soumission chimique 2012 ». déc-2013.
- [149] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 16 - Schizophrénie et troubles addictifs », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 191-198, 2012.
- [150] C. Chevalier, A. Nguyen, I. Nougier, et P. Villéger, « Orienter un patient dépendant au cannabis », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, n° 544, p. 12-16, mars 2015.
- [151] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Cannabis », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 116-131, 2014.
- [152] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 7 - Cannabis », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 273-314, 2007.
- [153] M. Lejoyeux, A. Benyamina, L. Karila, L. Blecha, et A. Belkacem, « 11 - Cannabis », *Addictologie*, Paris : Elsevier Masson, p. 163-185, 2009.
- [154] « Quels États ont légalisé le cannabis aux États-Unis ? », *Newsweed*, 15-juill-2015.
- [155] « Coffeeshops Amsterdam », *Amsterdam.info*, 2003. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.amsterdam.info/fr/coffeeshops/>. [Consulté le : 12-janv-2016].
- [156] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 5 - Cocaïne », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 171-243, 2007.

- [157] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Cocaïne », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 132-143, 2014.
- [158] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Amphétamines, MDMA/ecstasy et nouvelles drogues de synthèse », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 144-151, 2014.
- [159] Magazine NEON, « Des nazis à Daesh, 5 drogues de combat », *neonmag*, 15-oct-2015.
- [160] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 4 - Amphétamines et autres psychostimulants », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 129-170, 2007.
- [161] P. Dalibon, « La méphédronne, le khat des éprouvettes », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 52, n° 530, p. 35-36, nov. 2013.
- [162] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 3 - Les opioïdes », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 53-127, 2007.
- [163] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Héroïne et autres opiacées », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 152-161, 2014.
- [164] P. Chappard, « Manuel du shoot à moindre risque ». Association ASUD : auto-support usager de drogues.
- [165] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), « Autres substances illicites », *Drogues et conduites addictives*, Saint-Denis : INPES éditions, p. 162-171, 2014.
- [166] J. C. M. Brust et L. Garcia-Larrea, « 8 - Les hallucinogènes », *Aspects neurologiques de l'addiction*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 315-334 , 2007.
- [167] *LOI n°1970-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses*. 1970.
- [168] *LOI n°2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiants*. 2003.
- [169] A. Baratta et A. Morali, « Les traitements biologiques en psychiatrie entre la seconde moitié du XIXème siècle et la première moitié du XXème siècle. », *L'information psychiatrique*, vol. 86, n° 6, p. 539-547, juin 2010.
- [170] B. Pignon, S. Tebeka, F. Schurhoff, et A. Szoke, « 5 - Pharmacologie de la schizophrénie », *Thérapeutiques en psychiatrie : Théories et applications cliniques*, Y. Q. Pelissolo A., Éd. Paris, p. 127-162, 2015.
- [171] J. Costentin, « Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole », *L'Encéphale*, vol. 35, n° 1, p. 66-72, févr. 2009.
- [172] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 24 - Thérapeutiques médicamenteuses », in *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 287-298, 2012.

- [173] P. Schulz et D. Bertrand, « 38 - Antipsychotiques », *Traitements biologiques en psychiatrie*, Bruxelles : De Boeck, p. 387-402, 2013.
- [174] P. Schulz et D. Bertrand, « 39 - Antipsychotiques typiques sédatifs », *Traitements biologiques en psychiatrie*, Bruxelles : De Boeck, p. 403-408, 2013.
- [175] P. Schulz et D. Bertrand, « 40 - Antipsychotiques typiques incisifs », *Traitements biologiques en psychiatrie*, Bruxelles : De Boeck, p. 409-414, 2013.
- [176] S. M. Stahl, N. Muntner, et P. Lemoine, « 4 - Psychoses et schizophrénie », *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*, Paris : Lavoisier Médecine sciences, p. 79-128, 2015.
- [177] B. Millet, J.-M. Vanelle, et J. Benyaya, « 3 - Bases pharmacologiques de l'utilisation des psychotropes », *Prescrire les psychotropes*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, p. 13-23, 2014.
- [178] F. Pillon et O. Chambin, « La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 47, n° 470, p. 23-27, janv. 2008.
- [179] *Vidal 2015 : le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2015.
- [180] P. Schulz et D. Bertrand, « 41 - Antipsychotiques atypiques », *Traitements biologiques en psychiatrie*, Bruxelles : De Boeck, p. 415-433, 2013.
- [181] S. M. Stahl, N. Muntner, et P. Lemoine, « 5 - Antipsychotiques », *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*, Paris : Lavoisier Médecine sciences, p. 129-236, 2015.
- [182] C. Gury, « Schizophrénie, diabète et antipsychotiques », *L'Encéphale*, vol. 30, n° 4, p. 382-391, sept. 2004.
- [183] B. Fève, « Mécanismes des effets diabéto-gènes des médicaments antipsychotiques », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 9, n° 3, p. 249-254, mai 2015.
- [184] P. Schulz et D. Bertrand, « 42 - Antipsychotiques à action prolongée », *Traitements biologiques en psychiatrie*, Bruxelles : De Boeck, p. 435-446, 2013.
- [185] M.-A. Crocq, « Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie », *L'Encéphale*, vol. 41, n° 1, p. 84-92, févr. 2015.
- [186] R. Bordet, « Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ? », *L'Encéphale*, vol. 41, n° 1, p. 39-46, févr. 2015.
- [187] C. Caulin, *Recommandations et pratique : 125 stratégies thérapeutiques*, 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2007.
- [188] Afssa, « Acides gras de la famille des oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations », Afssa, Nutrition, 2002.
- [189] M. Baudet, C. Daugareil, et J. Ferrieres, « Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 61, n° 2, p. 93-98, avr. 2012.

- [190] A. Audinet, A. Nguyen, et P. Villéger, « La buprénorphine/naloxone, une alternative dans la dépendance aux opiacés », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 53, n° 539, p. 37-41, oct. 2014.
- [191] C. Demily et N. Franck, « 5 - Schizophrénie et addictions », *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 87-96, 2013.
- [192] C. Chevalier, A. Nguyen, I. Nougier, et P. Villéger, « Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, n° 544, Supplement, p. 17-21, mars 2015.
- [193] J.-F. Bouton, X. Laqueille, M.-C. Bourdel, et A. Dervaux, « Traitements de substitution aux opiacés : particularités de la prise en charge des patients avec schizophrénie », *European Psychiatry*, vol. 29, n° 8, Supplement, p. 531, nov. 2014.
- [194] A. Dervaux et X. Laqueille, « Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques », *L'Encéphale*, vol. 33, n° 4, Part 1, p. 629-632, sept. 2007.
- [195] A. Dervaux et X. Laqueille, « Tabac et schizophrénie : aspects épidémiologiques et cliniques », *L'Encéphale*, vol. 34, n° 3, p. 299-305, juin 2008.
- [196] C. Dano, F. Le Geay, et M. Brière, « Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes », *L'Encéphale*, vol. 40, n° 3, p. 276-285, juin 2014.
- [197] I. Dimitrov, « Traitement de l'addiction aux drogues selon une méthode innovante, combinant homéopathie et psychothérapie », *La Revue d'Homéopathie*, vol. 5, n° 2, p. 76-81, juin 2014.
- [198] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 25 - Remédiation cognitive », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 299-307, 2012.
- [199] J. Dalery, T. d'Amato, et M. Saoud, « 26 - Intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des troubles schizophréniques », *Pathologies schizophréniques*, Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], p. 308-320, 2012.
- [200] M. Lévy-Rueff, A. Jurgens, H. Lôo, J.-P. Olié, et I. Amado, « Place de l'électroconvulsivothérapie de maintenance dans le traitement des schizophrénies résistantes », *L'Encéphale*, vol. 34, n° 5, p. 526-533, oct. 2008.
- [201] *Titre III : Organisation de la profession de pharmacien* Code de la santé publique.
- [202] *LOI n° 87-588 du 30 juillet 1987 portant diverses mesures d'ordre social*. 1987.
- [203] N. Bonnet, « Intérêt d'un programme d'échange de seringues en pharmacie d'officine pour les usagers de drogues par voie intraveineuse », *La Presse Médicale*, vol. 35, n° 12, Part 1, p. 1811-1818, déc. 2006.
- [204] lefigaro.fr, « Le Sénat donne son feu vert à l'expérimentation des «salles de shoot» », *Le Figaro*, 17-sept-2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2015/09/17/01016-20150917ARTFIG00368-le-senat-donne-son-feu-vert-a-l-experimentation-des-salles-de-shoot.php>. [Consulté le : 18-févr-2016].

- [205] « Les Consultations jeunes consommateurs (CJC), une aide aux jeunes et à leur entourage », *Drogues Info Service*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Se-faire-aider/Les-Consultations-jeunes-consommateurs-CJC-une-aide-aux-jeunes-et-a-leur-entourage>. [Consulté le : 18-févr-2016].
- [206] « L'aide spécialisée », *Drogues Info Service*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Se-faire-aider/L-aide-specialisee>. [Consulté le : 18-févr-2016].
- [207] M. Underner, J. Le Houezec, J. Perriot, et G. Peiffer, « Les tests d'évaluation de la dépendance tabagique », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 29, n° 4, p. 462-474, avr. 2012.

Table des figures

Figure 1 : Risque de schizophrénie chez les membres de la famille d'un schizophrène (en %) [12]	15
Figure 2 : Modèle psychosocial et biologique en trois phases de la schizophrénie [17]	24
Figure 3 : Modèle d'interaction entre vulnérabilité génétique à la schizophrénie et facteurs de stress [12]	25
Figure 4 : Représentation de la diversité générée par les variants du nombre de copies [18]	28
Figure 5 : Modèle de vulnérabilité dans la schizophrénie : perspective neurodéveloppementale [48]	32
Figure 6 : Représentation du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie [57]	38
Figure 7 : Métabolisme cérébral de la dopamine [62]	39
Figure 8 : Les quatre principales voies dopaminergiques [59]	40
Figure 9 : Relations entre dimensions cliniques et diagnostics catégoriels au sein du continuum psychotique [26]	54
Figure 10 : Approche clinique dimensionnelle de la schizophrénie et hypothèses physiopathologiques [26]	55
Figure 11 : Couverture de la dernière édition du DSM : le DSM-5 [83]	61
Figure 12 : Constellation clinico-diagnostique de la psychose débutante [14]	70
Figure 13 : Les différentes phases de la schizophrénie débutante [14]	81
Figure 14 : Diagnostic différentiel des troubles psychotiques selon le DSM-IV [14]	92
Figure 15 : Conception des différentes composantes de l'addiction [121]	104
Figure 16 : Représentation des structures du système de récompense [123]	105
Figure 17 : Schématisation des neuromédiateurs du système de récompense [122]	106
Figure 18 : Représentation des principales structures cérébrales et neuromédiateurs impliqués dans la dépendance [124]	108
Figure 19 : Représentation du modèle cognitif de Beck [121]	112
Figure 20 : Structure tridimensionnelle de l'éthanol C ₂ H ₆ O [125]	114
Figure 21 : Représentation d'un verre standard selon les alcools [130]	115
Figure 22 : Illustration d'un plant de Tabac [97]	118
Figure 23 : Structure chimique de la Nicotine C ₁₀ H ₁₄ N ₂ [1]	118
Figure 24 : Composition de la fumée de cigarette (<i>selon vaporteur.net</i>)	118
Figure 25 : Structures des principales benzodiazépines [141]	123
Figure 26 : Photo de produits commercialisés selon l'appellation "Poppers" [144]	124
Figure 27 : Ampoule de kétamine [144]	125
Figure 28 : Campagne de sensibilisation et de prévention au GHB [148]	125
Figure 29 : Plant de <i>Cannabis sativa</i> [1]	126
Figure 30 : Structure chimique du THC C ₂₁ H ₃₀ O ₂ [4]	126
Figure 31 : Action du THC sur le système GABAergique [152]	128

Figure 32 : Action du THC sur le système glutamatergique [10]	128
Figure 33 : Le Cocaïer <i>Erythroxylum coca</i> [1].....	132
Figure 34 : Structure chimique de la cocaïne C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ [4]	132
Figure 35 : Mécanisme d'action de la cocaïne [157]	133
Figure 36 : Structure chimique de l'Amphétamine C ₉ H ₁₃ N (A) et de la Méthamphétamine C ₁₀ H ₁₅ N (B) [160] ..	135
Figure 37 : Mécanisme d'action des amphétamines [158].....	136
Figure 38 : Photographie de pilules d'ecstasy saisies [158].....	137
Figure 39 : Fleur de <i>Papaver somniferum</i> [97]	139
Figure 40 : Structure chimique de la Morphine (A) et de l'Héroïne (B) [162].....	139
Figure 41 : Ergot de seigle [165]	142
Figure 42 : Buvard de LSD [165].....	142
Figure 43 : Structure chimique du LSD C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O [4]	142
Figure 44 : Amanite tue-mouche [97]	142
Figure 45 : Cactus Peyotl [97]	142
Figure 46 : Structure chimique des principaux neuroleptiques de 1 ^{ère} génération [63].....	150
Figure 47 : Structure chimique des principaux neuroleptiques de 2 ^{nde} génération [63]	152
Figure 48 : Structure chimique de l'aripiprazole [171]	153
Figure 49 : Classification des APG de Deniker et Ginestet [63]	154
Figure 50 : Intérêt de l'antagonisme D ₂ sur la voie mésolimbique chez le schizophrène [176]	156
Figure 51 : Intérêt de l'antagonisme des D ₂ et 5HT _{2A} sur la voie nigrostriée chez le schizophrène [181]	161
Figure 52 : Les caractéristiques d'un traitement antipsychotique idéal [186]	167
Figure 53 : Représentation des différents états du SNC [124]	174
Figure 54 : Traitements de substitution aux opiacés disponibles en officine en France [192].....	176
Figure 55 : Recommandation de prise en charge de la schizophrénie [187].....	193
Figure 56 : Première page du Questionnaire PANSS [75].....	218

Table des Tableaux

Tableau 1 : Les différents récepteurs de la dopamine [58]	41
Tableau 2 : Rôle et localisation des récepteurs glutamatergiques [58].....	44
Tableau 3 : Rôle et localisation des récepteurs sérotoninergiques [58].....	47
Tableau 4 : Codes attribués aux sous-types de schizophrénie selon le DSM-IV TR et le CIM-9 [93]	64
Tableau 5 : Présence des différents symptômes psychotiques chez le schizophrène (en %) [72]	75
Tableau 6 : Patient type en fonction du pronostic (<i>synthèse personnelle</i>)	99
Tableau 7 : Réceptuogramme résumé des APG [173].....	155
Tableau 8 : Réceptuogramme résumé des ASG [173].....	161
Tableau 9 : Affinité des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs dopaminergiques [180].....	168
Tableau 10 : Médicaments de réduction de la consommation et d'aide au maintien de l'abstinence chez l'alcool-dépendant [126].....	182
Tableau 11 : Échelle AUDIT-C [131]	219
Tableau 12 : Test de Fagerström [207]	220
Tableau 13 : Questionnaire CAST [150]	220

Annexes

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.

Traduction française : J.P. Lépine



NOM: _____
 PRENOM: _____
 SEXE: AGE: DATE:
 EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

Absence
 Minimé
 Légère
 Moyenne
 Mod. Severe
 Severe
 Extrême

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

Figure 56 : Première page du Questionnaire PANSS [75]

AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption)

1. A quelle fréquence consommez-vous des boissons alcooliques ?

- | | |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Jamais | 0 points |
| <input type="checkbox"/> Une fois par mois ou moins | 1 point |
| <input type="checkbox"/> 2 à 4 fois par mois | 2 points |
| <input type="checkbox"/> 2 à 4 fois par semaine | 3 points |
| <input type="checkbox"/> 4 fois par semaine ou plus | 4 points |

2. Lorsque vous consommez des boissons alcooliques, combien en consommez-vous un jour typique où vous buvez ? Une boisson alcoolique (= une boisson standard) correspond p. ex. à environ 3 dl de bière (5% vol.), à 1 dl de vin, de mousseux ou de champagne (12,5% vol.), à 2 cl d'eau-de-vie (55% vol.) ou à 4 cl de liqueur (30% vol.)

- | | |
|-------------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 | 0 points |
| <input type="checkbox"/> 3 ou 4 | 1 point |
| <input type="checkbox"/> 5 ou 6 | 2 points |
| <input type="checkbox"/> 7 à 9 | 3 points |
| <input type="checkbox"/> 10 ou plus | 4 points |

3. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous est-il arrivé de boire six boissons alcoolisées (= boissons standard) ou plus ?

- | | |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Jamais | 0 points |
| <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois | 1 point |
| <input type="checkbox"/> Une fois par mois | 2 points |
| <input type="checkbox"/> Une fois par semaine | 3 points |
| <input type="checkbox"/> Chaque jour ou presque chaque jour | 4 points |

Total points:

Source : Babor, T., Higgins-Biddle, J., Saunders, J., Monteiro, M. (2001). AUDIT The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guideline for Use in Primary Care. World Health Organization WHO, Geneva.

Tableau 11 : Échelle AUDIT-C [131]

Questions	Réponses	Pointage
1. Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
2. Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
3. À quelle cigarette vous est-il plus difficile de renoncer ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
5. Fumez-vous plus fréquemment durant les premières heures après le réveil que pendant le reste de la journée ?	Oui	1
	Non	0
6. Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit pendant presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
TOTAL		
Interprétation du test : 0 à 2 points : pas de dépendance à la nicotine. 3 à 4 points : faible dépendance à la nicotine. 5 à 6 points : dépendance moyenne à la nicotine. 7 à 10 points : forte ou très forte dépendance à la nicotine.		

Tableau 12 : Test de Fagerström [207]

Au cours des 12 derniers mois :	Réponse	
Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...)?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Questionnaire CAST (Cannabis abuse screening test, conçu à l'OFDT) Pr Michel Reynaud, Hôpital universitaire Paul Brousse, Villejuif
Source : Beck F., Legleye S., Reynaud M., Karila L.

INTERPRÉTATION :
Deux réponses positives au test doivent vous amener à vous interroger sérieusement sur les conséquences de votre consommation.
Trois réponses positives ou plus devraient vous amener à demander de l'aide.

UN POINT IMPORTANT :
L'association du cannabis avec d'autres drogues augmente la possibilité que votre consommation ait des conséquences graves pour vous ou pour votre entourage.

Tableau 13 : Questionnaire CAST [150]

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

La schizophrénie est une pathologie mentale chronique qui touche près de 1% de la population. Généralement, elle se déclare à l'adolescence. Son déclenchement résulte d'une vulnérabilité génétique associée à un stress environnemental (traumatisme, toxicomanie, problème obstétrical etc.). Sa symptomatologie s'exprime selon 3 dimensions: positive (délires, hallucinations), négative (apathie, émoussement affectif, anhédonie) et de désorganisation des comportements et de la pensée. Il faut ajouter les troubles cognitifs associés constituant la part la plus handicapante de la pathologie. Leur espérance de vie est réduite de 10 ans et le risque suicidaire avoisine les 10% chez cette population.

Il est fréquemment retrouvé des conduites addictives associées. Elles résultent de la consommation de drogues licites (tabac, alcool, médicaments psychoactifs) ou illicites (cocaïne, amphétamines, opiacés) dont principalement le cannabis.

Des traitements pharmacologiques et psychologiques doivent impérativement être conduits simultanément.

L'arsenal thérapeutique est conséquent entre les neuroleptiques ou antipsychotiques de 1^{ère} génération et les antipsychotiques atypiques dits de 2^{nde} génération. De plus, les conduites addictives doivent être traitées pour arrêter la consommation via une stratégie agoniste qui vient pallier au manque (traitements substitutifs aux opiacés, substituts nicotiques) ou via un maintien de l'abstinence (cas de l'alcool).

Le soutien psychologique (psychothérapie, remédiation cognitive) permet d'envisager une réinsertion socio-professionnelle et le rôle de l'entourage reste primordial dans la prise en charge de ces pathologies imbriquées.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS

Schizophrenia and addictions

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Schizophrenia is a chronic mental illness that affects about 1% of the population. Generally, it comes in adolescence. Its release results from genetic vulnerability combined with environmental stress (trauma, substance abuse, obstetric problem etc.). The symptomatology is expressed in three dimensions: positive (delusions, hallucinations), negative (apathy, affective flattening, anhedonia) and disorganization of behavior and thought. There are associated cognitive disorders which is the most debilitating part of the pathology. Life expectancy is reduced to 10 years and suicide risk is around 10% in this population.

There is frequently associated addictive behavior. They result from the use of legal drugs (tobacco, alcohol and psychoactive drugs) or illegal (cocaine, amphetamines, opiates), mainly the cannabis. Pharmacological and psychological treatments must always be conducted simultaneously.

The therapeutic arsenal is therefore between neuroleptic or antipsychotic 1st generation and atypical antipsychotics called 2nd generation. Moreover, addictive behavior must be addressed in order to stop the consumption via an agonist strategy that compensates the lack (replacement therapy to opiates, nicotine replacement products etc.) or via an assistance in maintaining abstinence (case of alcohol).

Psychological support (psychotherapy, cognitive remediation) allows to consider socio-professional rehabilitation and the role of the entourage remains paramount in the treatment of these nested pathologies.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Schizophrénie ; conduites addictives ; addictions ; cannabis ; cocaïne ; antipsychotiques ; neuroleptiques ; alcool ; tabac ; remédiation cognitive ; traitements substitutifs.

DATE ET SIGNATURE DE L'AUTEUR