

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

N °



ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007

TITRE

*Recherche sur l'Utilisation Pharmacologique
des Neuroleptiques au Service de Psychiatrie
du Centre Hospitalier Universitaire
du Point G*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / / / 2007 devant le jury de la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par **Mr Youssouf D. DIARRA**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)



Jury

Président : Professeur Moussa HARAMA

Membres : Docteur Modibo SISSOKO

Docteur Saïbou MAÏGA

Directeur de thèse : Professeur Elimane MARIKO

DEDICACES

A
MA FAMILLE A QUI, JE DOIS
TOUT.

REMERCIEMENTS

➤ **A ALLAH :**

CREATEUR DES CIEUX ET DE LA TERRE. TOI QUI AS GUIDE MES PAS DE CHAQUE JOUR, MERCI POUR CETTE VOLONTE QUE TU M'AS DONNEE ET CE COURAGE. AIDES MOI PAR CETTE FORMATION A SAUVER DES VIES AFIN D'APAISER DES COEURS BLESSES.

➤ **A MON PERE MR DIASSA MOUSSA DIARRA :**

POUR TOUS LES SACRIFICES QUE VOUS AVEZ CONSENTIS POUR NOTRE EDUCATION, L'AMOUR APPORTE ; LE SOUCI DE NOUS VOIR REUSSIR ET VOS CONSEILS ONT ETE DES SUPPORTS POUR MOI.

RECEVEZ ICI, PERE, L'EXPRESSION DE MON AMOUR ET DE MA GRANDE ADMIRATION. PERE PUISSE CE TRAVAIL ETRE POUR VOUS UN DEBUT DE CONSOLATION CAR IL EST LE VOTRE.

➤ **A MES MAMANS SALI SIDIBE, FATIMATA DIALLO, MALIN DIAKITE ;**

LES MOTS ME MANQUENT POUR DECRIRE TOUT CE QUE VOUS AVEZ FAIT POUR MOI. MERCI BEAUCOUP POUR LA COHESION ET LE CALME QUE VOUS M'AVEZ ENSEIGNES.

➤ **A MON TONTON LAMINE DIARRA ;**

MERCI POUR VOTRE SOUTIEN MORAL ET MATERIEL.

TONTON, CE TRAVAIL EST VOTRE.

➤ **A MES FRERES ET SŒURS : BATOMA, ADIARATOU, RAMATA, IBRIM, ASSAN, PAPA, YACOU, LAVIELLE, FATI , MOHAMED ET CHEICK ;**

AUCUN LIEN NE PEUT ETRE PLUS FORT QUE CELUI QUI NOUS LIE, RESTONS FIDELES A L'EDUCATION QUE NOS PARENTS NOUS ONT INCULQUEE, RESTONS UNIS. J'E VOUS AIME.

➤ **A MES GRANDS-PARENTS ;**

TROUVEZ ICI LE TEMOIGNAGE DE TOUTE MA GRATITUDE. MERCI POUR LES BENEDICTIONS.

➤ **A MES TANTES : FANTA SOGODOGO, TENIN SIDIBE, FATOUMATA DIARRA(MAMA), MARIAM DIARRA(NIA) ;**

CHERES TANTES, LES SACRIFICES CONSACRES A NOTRE EDUCATION, LES CONSEILS NE NOUS ONT JAMAIS MANQUES.

ACCEPTEZ L'EXPRESSION DE MA PROFONDE RECONNAISSANCE.

➤ **A MES ONCLES : PAPA ET BAROU ;**

MERCI BEAUCOUP POUR VOS SOUTIENS.

➤ **A TOUS MES COUSINS ET COUSINES : MAMA, ALY,
MOUNINA, NAH, JOLIE, ADJA, OUSMANE ET
LAVIELLE SIDIBE... ;**

VOUS ETES SI NOMBREUX (ALHAMDOULILAYE) QUE JE NE
POURRAIS VOUS CITER TOUS. JE PENSE A VOUS.

➤ **A MON COMPAGNON DE LUTTE MATHIEU Z.**

SAMAKE ;

EN PLUS D'UN AMI, TU AS ETE POUR MOI UN FRERE. QUE
CE TRAVAIL SOIT POUR TOI UNE SOURCE DE
STIMULATION.

PUISSE DIEU NOUS DONNE LA SERENITE ET LE COURAGE
DE RENFORCER NOS LIENS.

➤ **A MA CHERE FATOUMATA CISSE (ANNA) ;**

TA COMPAGNIE, TON DEVOUEMENT ET TA GRANDE
COMPREHENSION ONT ETE POUR MOI UN GAGE DE
REUSSITE DANS MA VIE. SOIS ASSUREE DE MON
IMMENSE AMOUR ET DE MON PROFOND ATTACHEMENT.

MERCI POUR TOUTE CETTE COMPLICITE ET LE TEMPS

PASSE ENSEMBLE DANS LA GALERE DU POINT G. QUE CE TRAVAIL SOIT LE TIEN.

➤ **A MES COMPAGNONS DE SEKOUBOUGOUNI :**

AMADOU, MOUMINE, MOUSSA DIAN, BOUA, MAMA, MARIAM KOUMARE, DR SOGODOGO, DR SAMAKE, BROUMA, YACOU, FADIO, BOUBACAR, FAMILLE DOUMBIA... ;

MERCI POUR VOTRE AFFECTION, J'OSE ESPERER QUE NOUS RESTERONS UNIS.

➤ **A MES CAMARADES DE BACO-DJICORONI**

PRECISEMENT LE « GWELE » ;

MERCI POUR VOTRE SOUTIEN MORAL.

➤ **A BRUNO ET DD CHIRON**

POUR VOTRE SOUTIEN FINANCIER ET MORAL, MA SINCERE RECONNAISSANCE.

➤ **A WASS ;**

RETROUVES ICI LE TEMOIGNAGE D'UN FRERE.

➤ **A MON AMI, BOUA BERTHE ;**

TU M'AS TOUJOURS SEDUIT PAR TON COURAGE ET TA
FRANCHISSE.

➤ **A MON AMI, FEU CHEICK DIALLO ;**

MERCI POUR TES CONSEILS, QUE LA TERRE TE SOIT
LEGERE, DORS EN PAIX

➤ **A TOUTE LA PROMOTION PR OUSMANE**

DOUMBIA(2001-2006) ;

J'ESPERE QUE L'ON RESTERA UN GROUPE.

➤ **A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE**

PSYCHIATRIE ;

MERCI POUR LE RESPECT, LA CONSIDERATION ET LE
SOUTIEN QUE J'AI REÇUS DE VOUS.

➤ **AU DR ABOU DIARRA DE LA PHARMACIE**

SAKOROMERY DE BOUGOUNI ;

MERCI POUR VOTRE SOUTIEN MORAL ET FINANCIER.

➤ **AU PERSONNEL DE LA PHARMACIE DU SOUVENIR :**

DR FATOUMATA DIALLO, MME MAMA CAMARA, MME

FANTA MAKALOU, DADO DIALLO ;

MERCI POUR TOUT CE QUE J'AI APPRIS A COTE DE VOUS,
RETROUVEZ ICI TOUTE MA RECONNAISSANCE.

➤ **AU DR MOHAMED SANGARE ;**

RETROUVEZ ICI LE TEMOIGNAGE DE MA
RECONNAISSANCE ET FRATERNITE.

➤ **A MES ENSEIGNANTS DE L'ECOLE FONDAMENTALE ;**

VOUS M'AVEZ ENSEIGNE LES REGLES SOCIALES DE
CONDUITE. MERCI POUR TOUT CE QUE VOUS AVEZ FAIT
POUR MOI.

PUISSE DIEU VOUS DONNER LONGEVITE ET VOUS BENIR.

➤ **A MES ENSEIGNANTS DU SECONDAIRE ;**

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION A MA FORMATION.

➤ **A TOUS LES ENSEIGNANTS DE LA FMPOS ;**

MERCI BEAUCOUP POUR LES CONNAISSANCES
TRANSMISES.

➤ **A TOUS CEUX QUI M'ONT : AIDE, AIME, SUPPORTE,
ENSEIGNE, SOUTENU, ENCADRE, PROTEGE ... ;**

TROUVEZ ICI, L'EXPRESSION DE TOUTE MA
RECONNAISSANCE.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury :

Professeur *Moussa HARAMA*

➤ Professeur en chimie organique

Honorable maître, vous nous faites honneur en acceptant de présider ce jury. Votre compétence, vos qualités pédagogiques et humaines, votre disponibilité, nous ont marquées dans cette faculté. Vous étiez là pour nous prodiguer des conseils à chaque fois que le besoin s'est senti.

Cher maître, c'est un réel plaisir pour nous, de vous retrouver au moment où nous terminons cette formation de pharmacie.

Trouvez ici, le témoignage de notre profond respect et de toute notre gratitude.

A notre maître et juge :

Docteur *Modibo SISSOKO*

- Spécialiste en psychiatrie
- En service à l'hôpital du point G

Cher maître, vous nous avez impressionné par votre abord facile et votre souci du travail bien fait.

Malgré vos multiples et importantes occupations, vous avez accepté, de venir juger ce travail.

Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge :

Docteur *Saïbou MAÏGA*

➤ Maître assistant en législation ;

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de siéger dans ce jury, malgré votre emploi de temps combien chargé.

La clarté de votre enseignement, votre simplicité, vos qualités humaines et intellectuelles forcent l'admiration de tous ceux que vous enseignez.

Veillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

.

A notre maître directeur de thèse :

Professeur *Elimane MARIKO.*

- Professeur en Pharmacologie ;
- Colonel de l'armée Malienne

Cher maître, nous vous remercions, pour notre acceptation et la confiance que vous nous avez portée, en nous confiant ce travail et accepter de le diriger.

Votre esprit didactique à l'école et votre générosité tout au long de ce travail, nous ont comblé.

Tout cela révèle les éminentes qualités humaines que nous avons découvertes en vous.

Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance.

Soyez rassuré de notre sincère admiration et de notre profonde gratitude.

Liste des abréviations

CESAME : Centre de Santé Mentale.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CSTSS : Centre de Spécialisation des Techniciens Supérieurs de Santé.

EDSM : Enquête Démographique de Santé au Mali.

ESS : Ecole Secondaire de Santé.

EIPC : Ecole des Infirmiers du Premier Cycle.

EPH : Etablissement Public Hospitalier.

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

NAP : Neuroleptique à Prolongée.

NL : Neuroleptique.

PH : Praticien Hospitalier.

Sommaire

I- Introduction.....	1
II- Objectifs.....	6
III- Généralités.....	8
III.1- Historique	8
III.2- Classification.....	13
III.3- Caractéristiques des neuroleptiques.....	33
IV- Méthodologie.....	44
IV- Résultats.....	49
IV- Commentaires et discussion.....	65
IV- Conclusion et recommandations.....	77
V- Références bibliographiques.....	82
VI- Annexes.....	89
VI.1- Fiche d'enquête.....	89
VI.2- Synthèse de l'halopéridol.....	95
VI.3- Métabolisme de l'halopéridol.....	97
VI.2- Fiche signalétique.....	98
VII- Résumé.....	99

Introduction

I- Introduction :

1- La définition des mots clefs

1.1- Pharmacologie

La pharmacologie est la science des médicaments visant à leur mise au point (développement), à l'élucidation de leur mécanisme d'action, à la définition de leurs conditions d'utilisation ainsi qu'à l'évaluation tant de leur efficacité (essais clinique) que de leur sécurité (pharmacovigilance) [1].

C'est également la science des effets, et du devenir dans l'organisme des médicaments, elle se différencie de la pharmacie, qui fabrique et dispense le médicament.

1.2 Médicament

Le médicament se définit comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il s'agit aussi de tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique [2].

Même employées à bon escient, ces substances peuvent être responsables d'effets contraires non souhaités, d'où la nécessité d'entourer le médicament par certaines règles pour une bonne sécurité d'emploi.

1.3 Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans la psychose qui est la première indication de l'utilisation des neuroleptiques.

Le système dopaminergique joue également un rôle dans le contrôle de la motricité et l'inhibition de la sécrétion de prolactine de certains neuroleptiques. Les neuroleptiques peuvent exercer des effets non seulement sur les hallucinations, le délire et l'agitation (effets antipsychotiques ou incisifs et effets sédatifs), mais aussi, et de façon plus modeste, sur les symptômes négatifs ou déficitaires de schizophrénie. Il existe environ une dizaine de classes pharmacologiques principales de neuroleptiques, selon la structure biochimique de ces molécules. Si l'on considère les effets cliniques de substances, on distingue des neuroleptiques de première génération associés à des effets indésirables neurologiques, et des neuroleptiques de seconde génération, beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique.[3]

2- La motivation

La méconnaissance chez certains de nos praticiens, de la pharmacologie des neuroleptiques, de leur mode d'action et de la meilleure manière de les prescrire, leur porte à confondre le mode d'action de ces substances avec celui qu'ils avaient appris, au cours de leurs études, à propos d'autres médicaments employés cette fois en médecine dite somatique.

Dans la plus part de nos écoles de santé, on n'y accorde pas assez d'importance, on n'y insiste pas assez, on n'y consacre pas un temps suffisant avec les futurs psychiatres.

L'observance de l'utilisation pharmacologique des neuroleptiques pose des problèmes. De là nous tirons l'intérêt de notre sujet qui s'intitule : « recherche sur l'utilisation pharmacologique des neuroleptiques au service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point-G ».

Il s'agit d'une étude qui permettra de connaître différents facteurs influant sur la mauvaise utilisation des neuroleptiques et de contribuer à la recherche de solution alternative.

Nous avons choisi de traiter ce sujet en deux points. Dans un premier point nous parlerons des généralités sur la pharmacologie des neuroleptiques et dans un deuxième point nous nous pencherons sur le déroulement de l'enquête et les résultats.

Objectifs

II- Objectifs

Notre objectif est de réaliser une étude sur une période d'une année (rétro prospective) dans une consultation pour trouble psychotique, sur la base de dossiers. En particulier nous allons chercher à mettre en évidence les aspects suivants :

1- Objectif général

Rechercher l'utilisation pharmacologique des neuroleptiques au service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Point-G

2- Objectifs spécifiques

- Décrire les paramètres socio – démographiques ;
- Identifier les neuroleptiques, les plus couramment utilisés au service de psychiatrie ;
- Identifier les obstacles à l'adhésion et à l'observance thérapeutique en post-cure.

Généralités

III- Généralités

1- Historique

La chlorpromazine (Largactil®) est une molécule pro type des neuroleptiques à l'origine de nombreux dérivés de la classe des phénothiazines. La découverte de cette substance, au début des années 1950 a marqué le commencement d'une révolution dans la thérapeutique psychiatrique et a donné naissance à la psychopharmacologie en ouvrant la voie non seulement à la découverte d'autres neuroleptiques, mais aussi à celle d'autres types de médicaments psychotropes.

Outre son rôle dans le développement de la psychopharmacologie et de la psychiatrie moderne, elle a contribué à l'essor extraordinaire de la neurophysiologie et de la neurochimie que l'on connaît aujourd'hui. Entre 1950 et 1960, les antipsychotiques ont dominé le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychiques pendant des années. Ils ont été par la suite progressivement remplacés par des antipsychotiques atypiques.

Entre 1970 et 1980, d'autres neuroleptiques classiques ont encore été introduits dans le marché. Mais dès 1980, la « redécouverte » de la clozapine (Leponex®) a ouvert la porte à la naissance des neuroleptiques atypiques. Dans les années 1990, les neuroleptiques atypiques, en général, caractérisés par une action sérotoninergique et dopaminergique, ont profondément modifié le traitement de la schizophrénie. [4]

Jusqu'au milieu du xx^{ème} siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbiturique). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs ont également été utilisées, mais de manière non spécifique. Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement mais sans réel succès thérapeutiques.

Dès 1952 Laborit et Alluaume[5] ont utilisé la chlorpromazine (une phénothiazine sans propriété antihistaminique). Une anesthésie et dans l'hibernation artificielle, sous la forme de cocktails lytique (association chlorpromazine, prométhazine et péthidine). Ils avaient remarqué que ces médicaments (utilisés seul ou en association) produisaient un effet psychique de désintéressement, ils en avaient conclu qu'ils pouvaient être appelés à des applications psychiatriques.

Hamon, Paraire et Velluz ont tenté dès 1952 au Val De Grâce, de traiter un cas de manie par la chlorpromazine associée à du pentothal de la péthidine, traitement suivi de séances d'électrochocs peu après avec une efficacité modeste [6], dans une série de communications effectuées de mai à juillet 1952.

Delay et Deniker [7] ont posé les principes de la cure neuroleptique et ont précisé les indications de la chlorpromazine utilisée seule dans les principaux types de psychoses aiguës ou en phase processuel aigu, en insistant sur la valeur de nouveaux traitements chez les malades mentaux.

Dès 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs effets secondaires décrits. Dès les premières observations

relatives à la chlorpromazine on avait remarqué que la réduction des phénomènes aigus et de l'agitation s'accompagnaient d'une amélioration du contact avec les malades. Mais il faudra attendre l'expérience des traitements prolongés et surtout, la découverte des substances douées d'une action désinhibitrice plus importante, pour préciser les indications des neuroleptiques sur l'apragmatisme et l'autisme des schizophrénies [6]. Le terme neuroleptique a été proposé en 1955 ; il signifie littéralement « qui prend le nerf ». Les premiers effets thérapeutiques de ces médicaments dans les psychoses aux Etats-Unis et au Canada datent de 1953.

Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck [8] a observé que la réserpine, de structure chimique très différente (alcaloïde), et possédant les propriétés thérapeutiques proches de celle de la chlorpromazine dans les psychoses induisait des effets secondaires neuroleptiques similaires à ceux de la chlorpromazine (parkinsonisme et akinésie).

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésie tardive ont été signalés par H.Ey dès 1956, puis décrit par Sigwald en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker en 1957 [9].

Ce n'est qu'à partir de 1963 que Carlson a découvert les permis de définir les neuroleptiques. Ces neuroleptiques vont alors devenir un instrument d'investigation privilégié pour tester les hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie. Le débat sur la nécessaire survenue des effets secondaires

neurologiques comme corollaire inévitable de l'activité antipsychotique a persisté jusqu'à la découverte des neuroleptiques dits atypiques (amisulpride, clozapine), dont les profils d'action sur les systèmes de neurotransmetteurs sont d'une part très différents de ceux des neuroleptiques classiques et d'autre part entre eux [10].

La découverte des neuroleptiques a bouleversé la prise en charge des sujets psychotiques, il y a un peu plus de 50 ans. Ces médicaments ont en effet transformé les relations entre patients et soignants ; ils ont permis à ces derniers d'établir des liens avec les sujets délivrés de leur vécu psychotique et des troubles du comportement secondaire (bizarreries, agressivité, violence).

Ils ont permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et réinsérer dans la société des patients psychotiques chroniques, hospitalisés depuis de nombreuses années. Le pronostic évolutif de la schizophrénie a ainsi été considérablement modifié par l'introduction des neuroleptiques.

Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptique a été mise à la disposition des psychiatres. Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à meilleure tolérance, en particulier neurologique. Etant donné que les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme neuroleptique, on considère ces produits comme des neuroleptiques atypiques. Cependant des produits dotés de propriétés antipsychotiques et mieux tolérés sur le plan neurologique que les neuroleptiques traditionnels existaient déjà depuis de nombreuses années (sulpiride, thioridazine). Nous

verrons plus loin qu'à coté de ces critères cliniques, il existe des critères pharmacologiques d'appartenant à l'une ou l'autre des générations de neuroleptiques [11 ; 12]

2- Classification des neuroleptiques

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon les effets cliniques ou selon leurs structures chimiques. La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En fait, les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

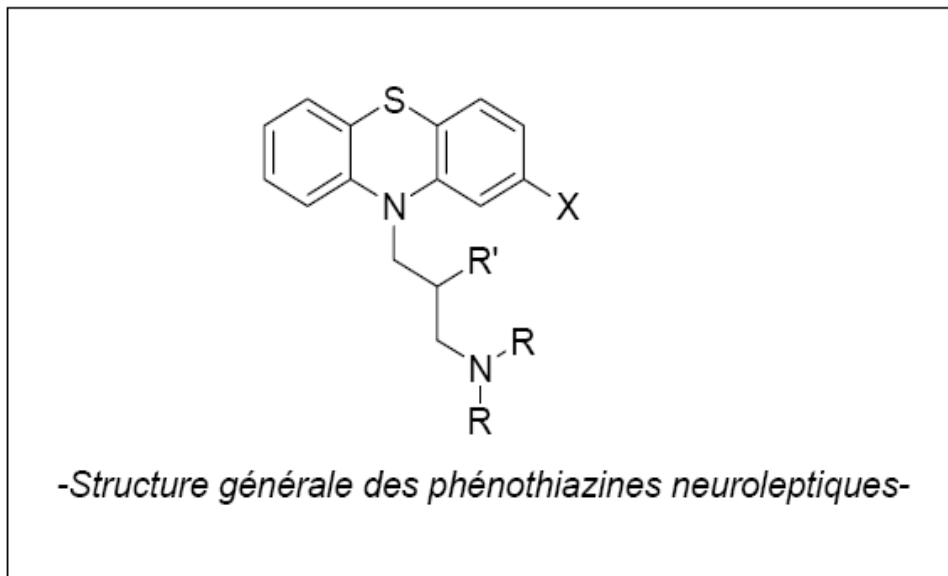
2.1- Classification selon la structure chimique [13]

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en trois (3) groupes principaux (phénothiazines, butyrophénones, anisamides ou benzamides), au sein desquels existent des sous groupes isoptères (thioxanthènes, dibenzodiazepines, dibenzoxazépines). Ces sous groupes, différents quant à leur configuration tridimensionnelle, possèdent en commun un motif chimique qui serait responsable des effets antipsychotiques ; néanmoins, sa présence dans la structure moléculaire de certains antidépresseurs rend cette assertion incertaine.

2.1.1- Dérivés des phénothiazines

- **Structure générale**

La structure de base est le noyau phénothiazinique toujours substitué en position méta de l'atome d'azote et porteur d'une chaîne à 3 carbones (substituée ou non) terminée par une fonction amine tertiaire.



Relation structure-activité :

➤ **Modification sur la chaîne latérale**

-Sur la chaîne latérale R' peut être différent de H. Lorsque R' est un hydrogène, les produits ont une bonne activité neuroleptique, si un groupe méthyle est présent, l'activité est variable et fréquemment l'activité antihistaminique et antiprurigineuse augmente. Lorsque l'on encombre par

un phényle par exemple, l'activité diminue fortement, de même si l'on bloque la chaîne latérale dans un cycle aliphatique.

- L'introduction du méthyle sur la chaîne a pour conséquence la création d'un carbone

asymétrique ; les isomères lévogyres sont plus actifs que les isomères dextrogyres.

-Enfin, 3 carbones séparant les deux atomes d'azote sont nécessaires. Si la chaîne est

raccourcie à deux carbones, les produits ont une activité antihistaminique (prométhazine par exemple)

➤ Modification au niveau du noyau phénothiazine

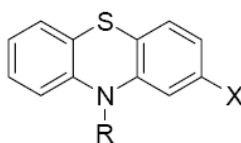
Ce noyau est substitué en position 2 pour avoir une activité neuroleptique.

Une substitution en d'autres positions diminue fortement ou abolit cette activité. On admet qu'un substituant électro-attracteur est favorable : Cl, COCH₃, CF₃, SO₂N(CH₃)₂. Une substitution par OH ou OCH₃ abaisse l'activité neuroleptique.

➤ Modification de l'atome d'azote

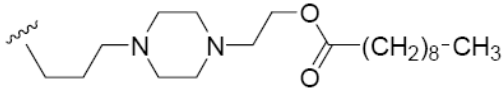
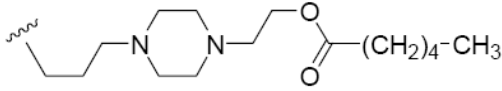
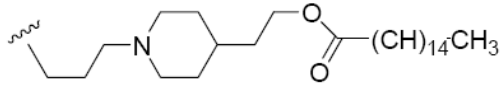
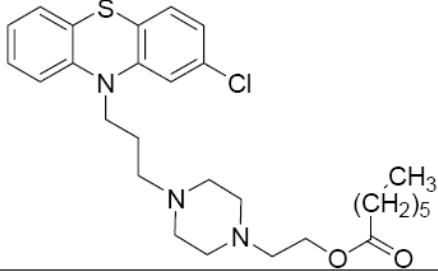
Une augmentation de la taille des substituants conduit à une diminution d'activité.

Phénothiazines à action immédiate :



DCI	Spécialité	X	Chaîne latérale
Chlorpromazine	LARGACTIL [®]	Cl	
Thioridazine	MELLERIL [®]	SCH ₃	
Fluphénazine	MODITEN [®]	CF ₃	
Propériciazine	NEULEPTIL [®]	CN	
Lévomépromazine	NOZINAN [®]	OCH ₃	
Pipotiazine	PIPORTIL [®]	SO ₂ N(CH ₃) ₂	
Cyamémazine	TERCIAN [®]	CN	

Phénothiazines à action prolongée :

DCI	spécialité	ester
Fluphénazone décanoate	MODECATE [®]	
Fluphénazone oenanthate	MODITEN à action prolongée [®]	
Pipotiazine palmitate	PIPORTAL L4 [®]	
Perphénazine énanthate	TRILIFAN Retard [®]	

Les phénothiazines neuroleptiques sont classées en trois groupes, les formes aliphatiques étant les moins sédatifs :

a- phénothiazines aliphatiques

Molécules	Spécialités
chlorpromazine	Largactil®
lévomépromazine	Nozinan®
cyamémazine	Tercian®
acépromazine	Plégicil®

b- phénothiazines pipérazinées

Molécules	Spécialités
fluphénazine	Moditen®, Modecate®
trifluopérazine	Terfluzine®
thiopropérazine	Majeptil®
prochlorpérazine	Témentil®
thiethylpérazine	Torecan®
perphénazine	Trilifan®

c- phénothiazines pipéridinées

Molécules	Spécialités
pipothiazine	Piportil®
thioridazine	Melleril®
perciazine	Neuleptil®

La diversité des effets pharmacologiques pour un même type de structure

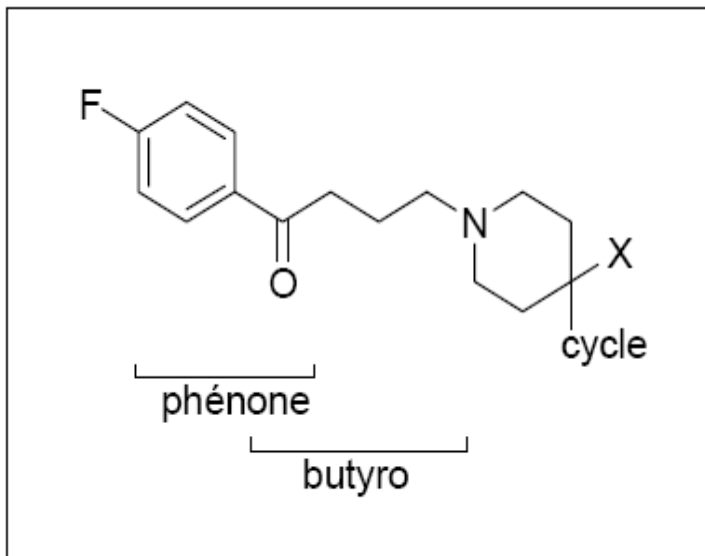
peut sembler paradoxale. Néanmoins, il faut comprendre que le squelette tricyclique prend dans l'espace une conformation particulière et permet de définir un angle de pliage (angle d'intersection des plans contenant les deux cycles benzéniques adjacents). Cet angle est seulement de 25° pour les neuroleptiques, contre plus de 55° pour les tricycliques antidépresseurs. La géométrie de la chaîne latérale conditionne pour partie la composante hypno-sédative de la molécule. S'agissant des neuroleptiques, il importe que cette chaîne se trouve à l'horizontale au dessus du système polycyclique.

A partir du squelette tricyclique, les recherches ont permis la synthèse d'analogues structuraux très variés ; nous citons à simple titre d'exemple :

- ❖ dérivés du thioxanthènes : flupentixol(Fluanxol®)
- ❖ dérivés de la dibenzoxazépines : loxapine(Loxapac®)
- ❖ dérivés de la dibenzoazépine : carpipramine(Prazinil®)
- ❖ dérivés de la dibenzodiazépine : clozapine(Leponex®) NL.
atypique

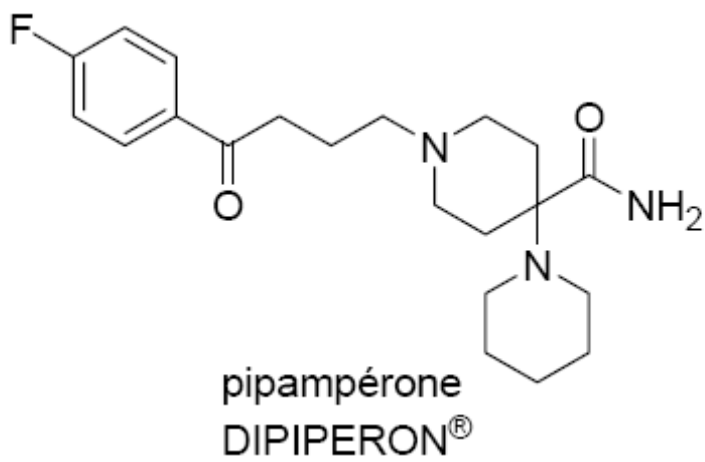
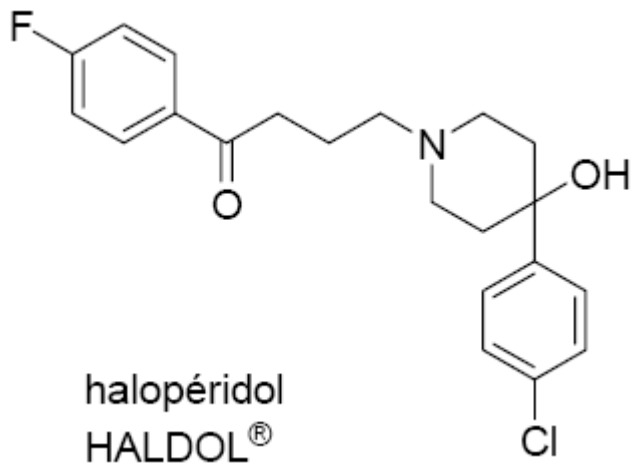
2.1.2- Butyrophénones

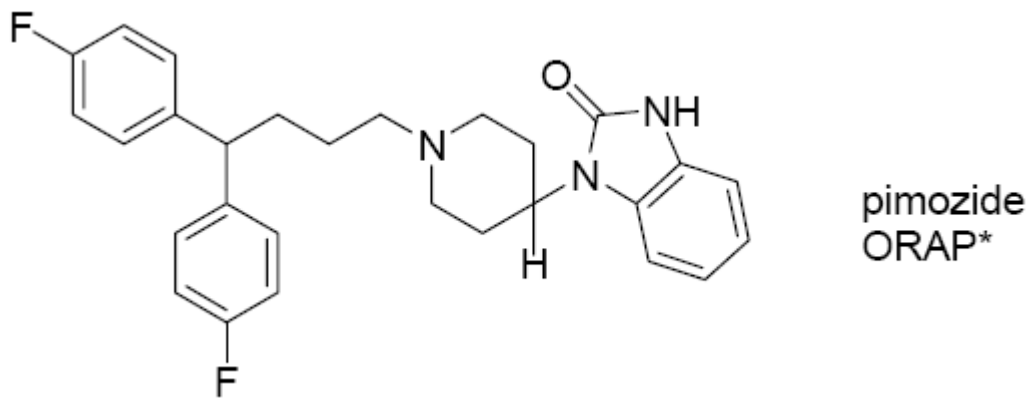
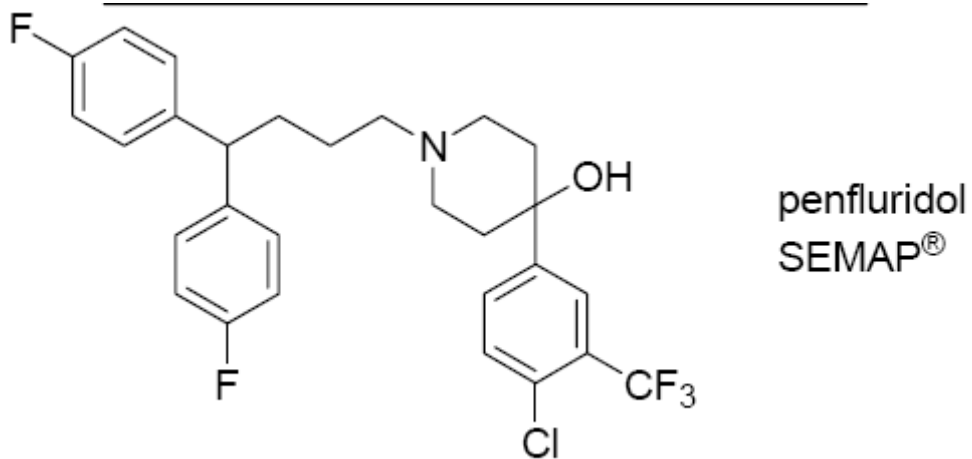
- Structure générale



La partie pipéridine est essentielle à l'activité, ainsi que la longueur de la chaîne à 4 carbones. La présence du carbonyle est essentielle. Lorsque l'on modifie ce groupe carbonyle l'activité décroît. Les substituants X et R peuvent être très variés. Par contre le carbonyle peut être remplacé par un deuxième noyau para-fluorophényle.

La structure chimique de quelques molécules :





Ce sont des dérivés de l' amino-4 fluorobutyrophénone, où l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné résultant de travaux sur les analgésiques centraux est l'halopéridol. Ici encore, on distingue trois (3) groupes :

a-Butyrophénones pipéridinés

Molécules	Spécialités
halopéridol	Haldol®
triflupéridol	Tripéridol®
dropéridol	Droleptan®
pipampérone	Dipiperon®
benpéridol	Frenactil®

b- Dérivés pipérazinés

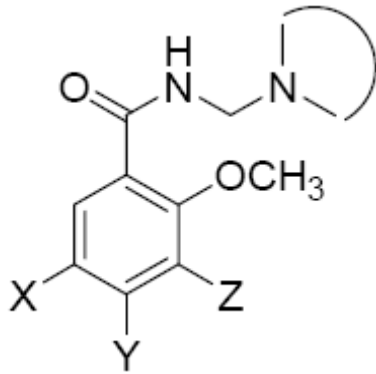
Molécules	Spécialités
fluanisone	Sédalande®

c-Dérivés apparentés

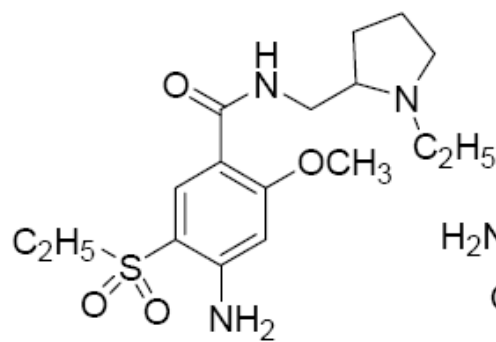
Molécules	Spécialités
penfluridol	Senap®
pimozide	Orap®, Opiran®

2.1.3- Benzamides substituées

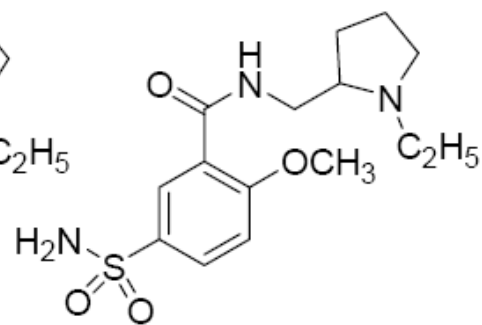
- Structure générale



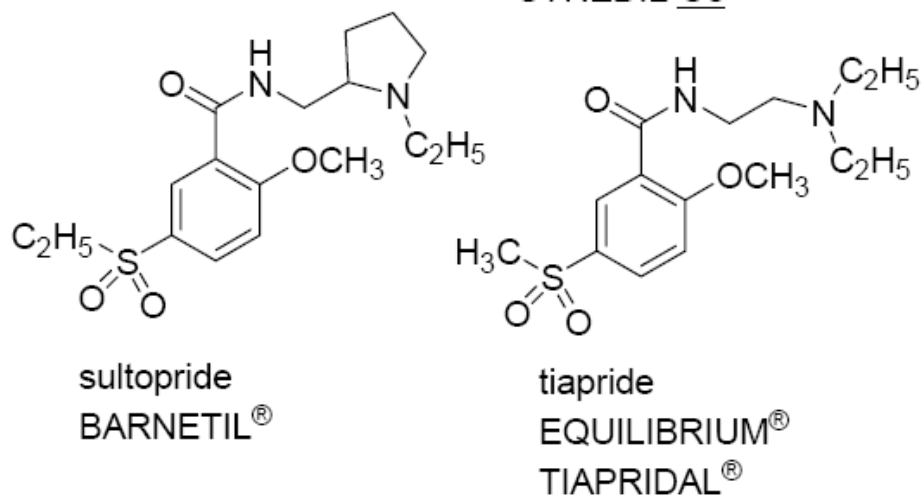
Structure chimique de quelques molécules :



amisulpride
SOLIAN[®]



sulpiride
AIGLONYL Ge[®]
DOGMATIL Ge[®]
SYNEDIL FORT Ge[®]
SYNEDIL Ge[®]



Ces molécules possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy. Ils sont chimiquement affiliés à la procainamide. Quatre (4) molécules ont des propriétés neuroleptiques.

Molécules	Spécialités
sulpiride	Dogmatil®, Synodil®, Aiglonyl®
amisulpride	Solian®(NL. atypique)
tiapride	Tiapridal®
sultopride	Barnetil®

Ces produits développent une action antiémétique supérieure à celle de la chlorpromazine.

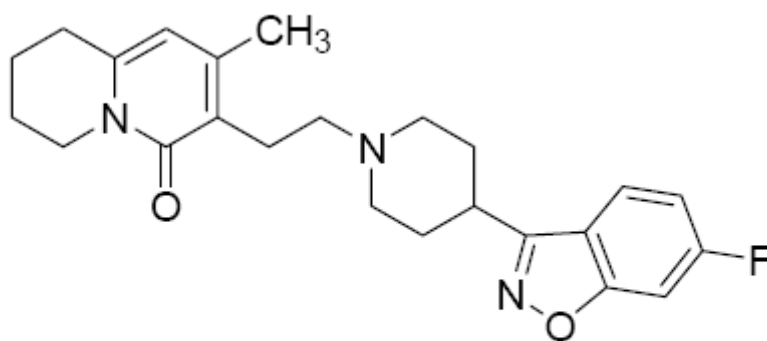
Certains dérivés sont plus spécifiquement administrés comme antiémétiques : métoclopramide (Prinpéran®), métopimazine (Vogalène®), alizapride (Plitican®). Une autre anisamide, le véralipride (Agreal) est utilisée pour ses propriétés antiprolactines, retrouvées comme effet latéral des neuroleptiques

de cette famille essentielle.

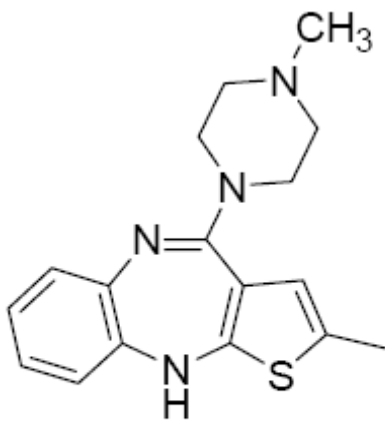
Ces neuroleptiques sont appelés « neuroleptiques de la première génération »

2.1.4- Nouvelles molécules sans aucune parenté chimique avec les précédents :

- Structure chimique de rispéridone et olanzapine :



rispéridone
RISPERIDAL®



olanzapine
ZYPREXA®

Molécules	Spécialités
risperidone	Risperdal®
olanzapine	Zyprexa®
sertindole	Serdolect®
quetiapine	Seroquel®

2.2- Classifications basées sur le mode d'action neurochimique

Les neuroleptiques bloquent les récepteurs centraux de la dopamine mais il faut demeurer attentif à leur interaction avec d'autres neuromédiateurs :

- ❖ action adrenergique(antinoradrénergique, en particulier α)
- ❖ action atropinique(anticholinergique, antimuscarinique M1 et M2)
- ❖ action antihistaminique, en particulier anti-H1
- ❖ action antiserotoninergique(5-HT2 notamment).

Une classification biochimique des neuroleptiques, même ne reposant que sur l'action dopaminergique, s'avère difficile pour quelques raisons :

- action différenciée, voire opposée selon la posologie en raison de la bipolarité de certaines molécules (désinhibitrice à faibles doses et réductrice à fortes doses) ;
- action différenciée selon le système dopaminergique considéré en raison des taux de dopamine sécrétée qui s'avèrent différents d'un système à l'autre (dopamine vis-à-vis de laquelle le neuroleptique doit entrer en compétition pour se fixer sur les récepteurs) ;
- action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 qui serait à

l'origine d'une activité plus antidéficitaire.

On notera néanmoins, compte tenu de l'incidence clinique que :

- les neuroleptiques les plus antinoradrenergiques et antihistaminiques possèdent des propriétés sédatives marquées ; leurs effets anticholinergiques contrebalancent l'émergence des effets extrapyramidaux (cas général des phénothiazines) ;
- les butyrophénones et les phénothiazines pipérazinées, aux effets antidopaminergiques puissants, non compensés, leurs très faibles effets anticholinergiques, exercent des effets antipsychotiques réducteurs et neurologiques puissants ;
- les phénothiazines pipéridinées(exception faite à la pipothiazine) et les benzamides(exception faite de l'amisulpride et dans les conditions d'utilisation non désinhibitrice) possèdent des effets antipsychotiques moyens, liés à des effets antidopaminergiques médiocres : elles sont réservées en général aux traitement d'entretien ;
- les nouvelles molécules semblent avoir comme intérêt la limitation des effets secondaires notamment neurologiques et une activité antidéficitaire plus marquée.

2.3- Classifications basées sur l'activité thérapeutique

2.3.1- Classification automatique

Elle est fondée sur l'analyse factorielle de paramètres fournis par des banques de données informatisées sur les psychotropes : les molécules s'y regroupent en « nuage de point » selon leur spécificité d'action.

2.3.2- Classification selon l'effet de la molécule

Ces classifications reposent sur la chronologie d'apparition des effets neuroleptiques :

a- Effet sédatif initial

Cette sédation, effet le plus généralement obtenu, est le plus souvent souhaitée face à la symptomatologie (agitation délirante ou maniaque).

Un effet stimulant initial, généralement indésirable, a été décrit lors de l'utilisation de certaines phénothiazines pipérazinées ou de butyrophénones à faibles posologies.

b- Effets antipsychotiques

Une réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire survient en quelques jours ou quelques semaines, s'accompagnant d'une façon complémentaire et non contradictoire de :

- un effet sédatif secondaire ;
- un effet désinhibiteur, lui aussi vraisemblablement secondaire.

c- Effets antidéficitaires

Il limite l'apragmatisme souvent rencontré dans les psychoses chroniques.

L'effet antipsychotique des neuroleptiques se prête à la schématisation car il est toujours poly factoriel. On peut citer parmi de nombreuses classifications :

- ❖ des classifications d'ensemble ;
- ❖ des classifications spécifiques ;
- ❖ des classifications portant sur la bipolarité des neuroleptiques en fonction de la posologie.

2.3.3- Classification d'ensemble

Lambert et Revol (1960) répartissent les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif, à gauche, à un pôle « incisif » (ou antipsychotique), à droite. La chlorpromazine occupe une position médiane, les neuroleptiques dits gauche (type Nozinan®) sont les plus actifs sur les manifestations d'anxiétés et d'agitation, les neuroleptiques dits droite (type Haldol®) sont les plus incisifs sur les manifestations délirantes des psychoses. Ce modèle ne tient pas compte de l'effet désinhibiteur[12].

Deniker et Ginestet(1975) conservent le principe d'une classification bi axiale en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs, tout en intégrant une corrélation aux effets latéraux.

Les neuroleptiques moyens sont dotés d'une action thérapeutique et d'effets secondaires modérés ; ils sont essentiellement anxiolytiques et peu antipsychotiques. Les neuroleptiques polyvalents ont une dominante antipsychotique, avec propriétés sédatives (Haldol®) ou désinhibitrice (Majeptil®) [6]

2.3.4- Classification spécifique

Un regard propre sur chaque neuroleptique permet de considérer des paramètres plus singuliers et, contrairement aux classifications bipolaires, de faire figurer simultanément trois modalités d'action psychique de substances, évoquant de façon plus suggestive le spectre thérapeutique des différentes molécules. Deux molécules principales ont été proposées.

Delay et Deniker (1961) quantifient sous forme d'histogramme, en les opposant de part et d'autre d'une ligne horizontale, les effets psychiques recherchés et certains effets latéraux [7].

Bobon et ses collaborateurs (1972-1975) proposent un modèle en étoile à six

branches dont les longueurs sont proportionnelles de 0 à 5 à l'effet observé pour un neuroleptique prescrit à une posologie donnée. Aux actions psychiques classiques (AD antidélirante, A A antiautistique, AT ataraxique, proche de l'action sédatif), ils ajoutent une quatrième propriété (AM antimaniaque action habituellement incluse dans les effets antipsychotiques et sédatifs) et ne retient en revanche que deux effets latéraux (AL adrenergique, EP extrapyramidaux)[13].

2.3.5- Classification bipolaire

Les conditions de prescription des neuroleptiques dans des pathologies aussi opposées que les schizophrénies paranoïdes et des schizophrénies déficitaires avec un succès certes inégal mais réel devaient conduire à l'introduction d'un paramètre supplémentaire : la dose administrée, qui peut modifier l'activité thérapeutique.

Petit et Colonna (1978) distinguent ainsi :

- 1- les neuroleptiques mono polaire, sédatifs (sédation proportionnelle à la posologie), à effet neurovégétatifs prédominants (Nozinan®, Largactil®, Tercian®).
- 2- les neuroleptiques bipolaires possédant un effet stimulant puis désinhibiteur à faibles doses et un effet réducteur et sédatif à plus fortes doses [9].

Sinon, Puech et Lecrubier(1983), partant de la scission en molécules sédatives, antipsychotiques et désinhibitrices et sur la théorie des schizophrénies productives hyper dopaminergiques et des schizophrénies déficitaires hypo dopaminergiques, proposent de considérer, de part et d'autre d'un médian(Largactil®, Haldol®) des neuroleptiques :

- ❖ sédatifs à faible doses et antiproductifs à fortes doses (Nozinan®, Neuleptil®)
- ❖ antidéficitaires (au sens de désinhibiteurs) à faibles doses,

antiproductifs à fortes doses et sédatifs à très fortes doses
(Moditen®, Dogmatil®) [13]

3- Caractéristiques des neuroleptiques[14]

3.1-Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques

Les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs de la dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des effets de la dopamine au niveau central [4].

Dans le système nerveux central, il y a quatre voies dopaminergiques :

- **Mésolimbique**
- **Mésocorticale**
- **Nigrostriée**
- **Hypothalamo-hypophysaire**

Lors de la prise d'un neuroleptique, on constate donc une diminution de la dopamine :

- 1- dans la voie mésolimbique, ce qui diminuerait les symptômes positifs,
- 2- dans la voie nigrostriée, ce qui augmente l'acétylcholine d'où l'augmentation du risque de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésie,
- 3- dans la voie hypothalamo-hypophysaire, ce qui entraîne une augmentation de la prolactine,
- 4- dans la voie méso corticale, ce qui entraînerait une augmentation des symptômes négatifs et cognitifs.

A la fin des années soixante et dans les années soixante-dix, les propriétés pharmacologiques essentielles de tous les neuroleptiques furent découvertes. Il s'agissait donc de leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2. Cet effet est responsable non seulement de leur efficacité thérapeutique, mais aussi de leurs effets indésirables.

Les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs D2 post synaptiques par un antagoniste D2, spécifiquement au niveau de la voie mésolimbique. Cela entraîne la réduction de l'hyperactivité de cette voie, cette dernière étant supposée être à l'origine des symptômes positifs (délires et hallucinations).

Tous les neuroleptiques classiques diminuent les symptômes psychotiques positifs à peu près de la même manière chez les patients schizophrènes inclus dans les grandes études multicentriques. Cela ne signifie pas pour autant qu'un

patient donné ne répondra pas mieux à un neuroleptique qu'à un autre, mais il n'existe pas globalement de différence marquée entre les produits en ce qui concerne leurs effets antipsychotiques.

Il n'est malheureusement pas possible de bloquer uniquement les récepteurs D2 de la voie mésolimbique avec ce type de médicaments, du fait de leur distribution à tout l'encéphale après administration.

Rappelons plus précisément que le blocage D2 se produit aussi au niveau de la voie dopaminergique mésocorticale, déjà probablement déficitaire en dopamine dans la schizophrénie. Cela entraîne par conséquent une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs qui prennent le masque des symptômes négatifs de la schizophrénie. On appelle parfois ce phénomène le syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques car il ressemble beaucoup aux symptômes négatifs dus à la schizophrénie. Si un patient a déjà de tels symptômes avant le traitement, ce dernier les aggravera.

Lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un antagoniste au niveau des projections post synaptiques de la voie nigrostriée, ils induisent des troubles moteurs qui bien souvent ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson. C'est pourquoi ces mouvements anormaux sont quelquefois appelés parkinsonisme iatrogène. Comme la voie nigrostriée se projette sur ganglions de la base, appartenant au système nerveux extrapyramidal, ces effets indésirables sont appelés symptômes extrapyramidaux (SEP).

De plus, le blocage chronique des récepteurs D2 par un antagoniste au niveau de la voie nigrostriée peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés dyskinésie tardive. Ces anomalies motrices provoquent

des mouvements de la face et de la langue de type mâchonnement constant, protrusion de la langue, des grimaces et des mouvements des membres pouvant être rapides, saccadés ou choréiformes (comme une danse). Les dyskinésies tardives sont consécutives à l'administration au long cours de neuroleptiques classiques ; On pense qu'elles sont liées à des modifications, parfois irréversibles, des récepteurs D2 de la voie nigrostriée. Précisément, il y aurait une hypersensibilisation (c'est-à-dire augmentation du nombre) des récepteurs D2, qui évoque une tentative (vaine) de surmonter leur blocage induit par les neuroleptiques.

Environ 5% des patients recevant un neuroleptique classique de façon prolongée développent chaque année des dyskinésies tardives (soit 20% sur 4 ans), ce qui est loin de constituer un encouragement pour un sujet qui débute sa carrière de maladie chronique dans la deuxième décennie de sa vie. Si le blocage des récepteurs D2 est levé suffisamment tôt, les dyskinésies tardives peuvent régresser. Cette réversibilité est théoriquement due à une remise à zéro des récepteurs D2 par une diminution appropriée de leur nombre ou de

leur sensibilité au niveau de la voie nigrostriée une fois que les neuroleptiques sont arrêtés.

Toutefois, à l'issue d'un traitement au long cours, les D2 ne peuvent plus revenir à leur état antérieur, même après l'arrêt des neuroleptiques. Les dyskinésies tardives irréversibles se développent alors et persistent, que le neuroleptique soit maintenu ou non.

Les récepteurs D2 de la quatrième voie dopaminergique, la voie tubéro-infundibulaire, sont également bloqués par les neuroleptiques classiques, ce qui entraîne l'augmentation plasmatique des taux de prolactine ou hyperprolactinémie. Celle-ci est associée à une gynécomastie, une galactorrhée (sécrétion de lait) et une aménorrhée (arrêt des règles).

L'hyperprolactinémie va avoir des effets négatifs sur la fertilité, en particulier chez la femme, et peut aussi conduire à une déminéralisation osseuse plus rapide chez les femmes ménopausées ne recevant pas de traitement oestrogénique substitutif. L'augmentation des taux de prolactine peut entraîner des troubles sexuels et une prise de poids, sans toutefois que l'on soit certain du rôle de la prolactine dans la genèse de ces troubles.

Autres caractéristiques des Neuroleptiques Classiques :

Les neuroleptiques classiques possèdent encore d'autres propriétés pharmacologiques sur les récepteurs adrénergique alpha 1 et histaminique. Ils agissent donc sur trois des systèmes de neurotransmission impliqués dans l'apparition des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques : Ils sont antihistaminiques (provoquant prise de poids, fatigue et somnolence), ils bloquent les récepteurs adrénergiques alpha 1 (entraînant des effets indésirables cardiovasculaires, de type hypotension orthostatique et somnolence) et enfin, ils sont anticholinergiques (d'où l'apparition de sécheresse buccale, vision floue, constipation, rétention urinaire, altérations cognitives).

Les neuroleptiques classiques peuvent beaucoup varier en termes d'effets indésirables, même si leur profil d'efficacité est globalement le même pour tous. Certains neuroleptiques sont plus sédatifs que d'autres, tandis que certains ont plus d'effets cardiovasculaires et que d'autres enfin sont plus puissants. Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliquent les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les neuroleptiques. Ce sont les neuroleptiques classiques les moins anticholinergiques qui ont le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de symptômes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés anticholinergiques les plus puissantes.

En résumé : dans le cas de neuroleptiques classiques, le blocage de la dopamine remporte un bras de fer au niveau de chaque voie dopaminergique permettant un effet antipsychotique sur les symptômes positifs, au prix d'une aggravation (ou au moins d'une absence d'amélioration) au niveau des symptômes négatifs et de l'apparition de syndromes extrapyramidaux, de dyskinésie tardive et d'hyperprolactinémie.

3.2- Caractéristiques des neuroleptiques atypiques :

3.2.1- Définition :

Actuellement, il n'y a pas de critères unanimes pour définir les neuroleptiques atypiques.

Toutefois, il y a certains facteurs dérivés de l'étude clinique et paraclinique que l'on peut utiliser comme guide général. Par exemple, Meltzer [15] définit le neuroleptique atypique sur la base de certains critères cliniques et paracliniques.

Récemment, Kinon et Liebermann [16] définissent les neuroleptiques

atypiques sur la base de critères cliniques seulement.

Sur la base de ces critères, l'antipsychotique atypique est un médicament antipsychotique avec moins ou pas d'effets extrapyramidaux à moyen terme et pas de dyskinésie tardive.

D'autres effets secondaires peuvent néanmoins être présents, comme par exemple une augmentation de la prolactine. Dans plusieurs études, la clozapine

(Léponex ®) s'est montrée efficace pour traiter les symptômes négatifs, par exemple le retrait social, l'émoussement affectif, le ralentissement psychomoteur, la fatigue et la perte d'énergie.

Récemment Stahl [4] définit l'atypicalité des neuroleptiques :

- D'un point de vue pharmacologique, il s'agit d'une classe composée d'antagonistes sérotonine-dopamine (ASD).
- D'un point de vue strictement clinique, un neuroleptique atypique est défini en partie par des propriétés qui le distinguent des neuroleptiques classiques, c'est-à-dire une efficacité sur les symptômes négatifs et moins de signes extrapyramidaux.

Les neuroleptiques atypiques bloquent les récepteurs D2 dans la voie méso limbique donc diminuent les symptômes positifs, bloquent les récepteurs 5HT2 ce qui provoque une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de cette voie (qui augmentent par conséquent la libération de dopamine) mais sans antagonisme D2 marqué. Donc la libération de dopamine gagne contre le blocage de dopamine dans cette voie méso corticale.

Théoriquement, la libération de dopamine dans cette partie de l'encéphale devrait améliorer les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs de la schizophrénie.

Dans la voie nigrostriée, l'action antagoniste 5HT2A inverse l'action

antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Puisque la stimulation du récepteur 5HT2A inhibe la libération de dopamine, on peut supposer que le contraire est également vrai. Autrement dit, le blocage des récepteurs 5HT2A augmente la libération de dopamine. Lorsque la libération de dopamine est augmentée par un neuroleptique atypique via le blocage des récepteurs 5HT2A,

la dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs D2. De cette manière, l'antagonisme 5HT2A inverse l'antagonisme D2 au niveau de la voie nigrostriée. De façon prévisible, ce mécanisme conduit à la réduction, voire à l'absence de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives grâce au faible blocage D2 sur cette voie.

Dans la voie hypothalamo-hypophysaire : l'antagonisme 5HT2A est capable d'inverser l'antagonisme D2 au niveau de la voie hypothalamo-hypophysaire. Il existe une relation antagoniste et réciproque entre sérotonine et dopamine dans le contrôle de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires. En effet la dopamine inhibe la libération de prolactine en stimulant les récepteurs D2, tandis que la sérotonine l'augmente, grâce à la stimulation des récepteurs 5HT2A.

Ainsi lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un neuroleptique classique, la dopamine ne peut plus inhiber la libération de prolactine, ce qui entraîne l'augmentation de son taux.

En revanche, dans le cas d'un neuroleptique atypique, il se produit de manière égale et simultanée une inhibition des récepteurs 5HT2A, de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. Ce phénomène atténue donc l'hyperprolactinémie due au blocage D2.

Bien que ces considérations soient intéressantes d'un point de vue pharmacologique théorique, en pratique on s'aperçoit que tous les

antagonistes sérotonine-dopamine ne réduisent pas la sécrétion de prolactine avec la même intensité, certains d'ailleurs ne la diminuent pas du tout.

Les neuroleptiques atypiques peuvent avoir des effets dits neurocognitifs, c'est-

à-dire qu'ils améliorent les fonctions neuropsychologiques perturbées telles la concentration, l'attention et la pensée planifiée.

Aujourd'hui, il n'existe pas d'antipsychotique sans effet bloquant de la dopamine. La discordance entre effets antipsychotiques et extrapyramidaux est due aux différentes propriétés biochimiques en fonction de la substance.

Tous les neuroleptiques atypiques présentent un effet sélectif au niveau des voies dopaminergiques mésolimbiques. Ils possèdent tous sauf l'amisulpride (Solian ®), un double effet antagoniste D2-/ 5HT2, la composante 5HT2 expliquant l'efficacité sur les symptômes négatifs et la diminution de la tendance aux symptômes extrapyramidaux. A faible dose, l'amisulpride (Solian ®) provoque un blocage des récepteurs D2 présynaptiques. Ceci entraîne, entre autres dans la région corticale, une sécrétion accrue de dopamine avec une diminution des symptômes négatifs. A une posologie plus élevée, la voie dopaminergique mésolimbiques est bloquée par l'inhibition des récepteurs D2 post synaptiques, avec un effet favorable sur les symptômes positifs.

3.2.2- Caractéristiques des antipsychotiques atypiques

- Réduction des symptômes négatifs (effet primaire mais aussi secondaire à la diminution des EPS)
- Améliorent les symptômes affectifs
- Diminuent le taux de suicide
- Améliorent les symptômes cognitifs
- Meilleur fonctionnement psychosocial
- Efficacité similaire pour les symptômes positifs comparée aux NL classiques

- Moins de drop out, meilleure compliance
- Efficacité plus élevée pour la schizophrénie résistante comparée aux NL classiques
- Efficacité pratique plus grande que celle théorique
- Sélectivité pour la voie dopaminergique mésolimbiques, antagonisme D2-/5HT2, antagonisme des récepteurs D2 présynaptiques, agonisme dopaminergique partiel

3.2.3- Effets secondaires

- Prise de poids : clozapine (Léponex ®) > olanzapine (Zyprexa ®) > quétiapine (Seroquel ®) > rispéridone (Risperdal ®) > amisulpride (Solian ®).
- Elévation de la prolactine : amisulpride (Solian ®) > rispéridone (Risperdal ®) > olanzapine (Zyprexa ®) > quétiapine (Seroquel ®) > clozapine (Léponex ®).
- Sudation clozapine (Leponex ®).
- Insomnie, agitation rispéridone (Risperdal ®).
- Agranulocytose. clozapine (Leponex ®).
- Hypotension, vertiges, problèmes cardiaques (prolong. QTC) clozapine (Leponex ®).
- Effets anticholinergiques, extrapyramidaux (neuroleptiques classiques).
- Diabète, hyperlipidémie olanzapine (Zyprexa ®) et clozapine (Leponex ®).

Hypothèses de « l'atypicalité » au niveau de la pharmacologie moléculaire :

• Hypothèse 1

Les neuroleptiques (NL) atypiques ont une moindre affinité pour D2.

• Hypothèse 2

Les neuroleptiques (NL) atypiques bloquent les récepteurs dopaminergiques et

sérotoninergiques dans une proportion variable (SDA). Ce ratio 5HT2/D2 fait partie du concept d'atypicalité, mais il n'explique pas complètement leurs propriétés (ex. amisulpride (Solian ®)).

L'affinité pour 5HT2 peut avoir des effets bénéfiques sur la cognition et l'humeur.

• Hypothèse 3

Affinité pour les récepteurs D4.

• Hypothèse 4

Les neuroleptiques (NL) atypiques ont surtout une rapide dissociation de D2. C'est le facteur « d'atypicalité » le plus important Kapur[17].

Les NL atypiques ont une synergie des mécanismes pharmacologiques multiples.

Implication clinique : un patient peut ne pas répondre à un NL atypique, et répondre à un autre.

En résumé : les neuroleptiques atypiques permettent « d'avoir le beurre et l'argent du beurre » dans le sens où le blocage de la dopamine remporte la bataille de la libération de dopamine là où précisément elle doit gagner afin de traiter les symptômes positifs (c'est à dire au niveau de la voie mésolimbique). Pourtant l'inverse se produit simultanément au niveau mésocortical sous l'action des neuroleptiques atypiques, car à ce niveau, la dopamine remporte une victoire sur le blocage de la dopamine, ce qui améliore les symptômes négatifs.

Contrairement aux neuroleptiques classiques qui eux les aggravent.

De plus, lors de l'administration de neuroleptiques atypiques, la sécrétion de dopamine l'emporte sur le blocage de la dopamine au niveau des voies nigrostriée et tubéro-infundibulaire, et ceci suffisamment pour réduire les syndromes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie.

Les effets indésirables des neuroleptiques atypiques sont donc largement moindres que ceux qui sont induits par les neuroleptiques classiques. Cet enchaînement d'éléments favorables semble reposer largement sur les différences existant entre les antagonismes sérotoninergiques et dopaminergiques de différentes régions cérébrales, de telle sorte que le blocage simultané des récepteurs D2 et 5HT2A par le même médicament provoque presque des effets opposés chez le même sujet et au même moment ! Bien que de toute évidence d'autres facteurs interviennent en plus de cette explication simple, il s'agit d'un point de départ pour saisir l'action pharmacologique des neuroleptiques atypiques en tant que classe médicamenteuse.

Méthodologie

IV- Méthodologie

1- Cadre d'étude

Cette étude a été menée dans le service de Psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire du Point-G dans le district de Bamako.

Le service de soins psychiatriques du point G [18]

C'est le 1^{er} service de psychiatrie et c'est le 3^e niveau de référence au Mali. Les bâtiments sont situés au sud-Est dans la cour du C.H.U du point G jusqu'au fond.

➤ Les bâtiments :

Schématiquement ces bâtiments se divisent en trois blocs :

- un bloc pour les consultations, l'administration interne du service.
- un bloc composé de case pour les malades nouvellement hospitalisés.
- un bloc pour les malades chroniques.

➤ Structure de Fonctionnement :

Les consultations ont lieu tous les lundi, mardi et mercredi de 7H 30 à 16H00 par des médecins qui se relaient entre le C.H.U du point G et le Centre de Santé Mentale (CE.SA.ME).

Après 16H00, un médecin, un interne, un assistant médical, un technicien de surface assurent la permanence du service.

Dans son fonctionnement, c'est un service ouvert, communautaire associant la famille.

C'est un service hospitalo-universitaire ayant des activités :

- de consultation et d'hospitalisation,
- d'enseignement; formation théorique et pratique des étudiants
- de recherche; en matière de santé mentale.

- 1 Concernant l'*Hospitalisation* , elle est décidée par un médecin après une consultation approfondie qui est notée sur un dossier et après le malade est confié au chef d'unité.
- 2 Une supervision quotidienne par les internes et les médecins généralistes pour dépister d'éventuelles maladies. Ils suivent également l'évolution quotidienne de la maladie spécialisée.
- 3 Une supervision hebdomadaire est effectuée par l'ensemble du personnel médical.
- 4 Un groupe hebdomadaire est organisé en présence du psychologue, des médecins, des malades et de leurs parents.
- 5 Le Kotéba est mis en scène théâtrale Bambara adaptant le psychodrame MORENIEN et il est organisé toutes les semaines le vendredi.

➤ Personnel médical:

Il est composé :

- Trois Professeurs, en psychiatrie ;
- Deux Médecins assistants ;
- P.H (praticien hospitalier) ;
- Un médecin généraliste ;
- Un psychologue ;
- Sept assistants médicaux ;
- Un infirmier d'Etat ;
- Un infirmier du 1^{er} cycle ;
- Deux infirmiers auxiliaires ;
- Un technicien de développement communautaire (assistance sociale) ;
- Un groupe d'animateurs en art dramatique ;
- Des étudiants en médecine pour des stages ;

- Une secrétaire ;
- Trois techniciens de surface ;
- Des étudiants en médecine dont quatre faisant fonction d'internes associés aux étudiants des différentes écoles en santé (CSTS, ESS et EIPC).

2- Période de l'étude

L'étude s'étendra sur une période de 12 mois, de janvier 2006 à Décembre 2006.

3- Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les dossiers d'hospitalisation du 01/01/2006 au 31/12/2006

4- Population d'étude

Tous patients hospitalisés dans l'unité Un du service de psychiatrie.

5- Echantillonnage : Il a concerné 86 patients

5.1- critères d'inclusion :

- Patients ayant été hospitalisés
- Dossiers médicaux complets ;
- Groupes d'affection précisée.

5.2- Critères de non inclusion

Ont été exclus de l'étude

- Les dossiers externes ;
- Tout patient dont le diagnostic ne nous a pas permis de le rattacher à un groupe d'affection nosographique ;
- Dossiers médicaux incomplets.

6- Saisie et analyse des données

Elles ont été faites à l'aide des Logiciels Microsoft Word, et SPSS

Résultats

V- Résultats

TABLEAU I: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.

Sexe	Fréquence absolue	Pourcentage
Masculin	80	93,0
Feminin	6	7,0
Total	86	100

Une nette prédominance masculine était observée avec 93,0% contre 7% de femmes.

TABLEAU II: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE

Age	Fréquence absolue	Pourcentage
0-20 ans	10	11,6
21-40 ans	60	69,8
41-60 ans	14	16,3
61-80 ans	2	2,3
Total	86	100

La tranche d'âge de 21- 40 ans était la plus représentée avec 69,8% suivi de 41-60 ans avec un pourcentage de 16,3%

TABLEAU III: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROFESSION.

Profession	Fréquence absolue	Pourcentage
Cultivateur	12	14,0
Étudiant	4	4,7
Élève	7	8,1
fonctionnaire	9	10,5
Menagère	6	7,0
commerçant	7	8,1
Chauffeur	7	8,1
Autre	34	39,5
Total	86	100

Les cultivateurs sont les plus touchés avec un taux de 14,0%, 39,5% représente la population indéterminée (sans profession ou sans information)

TABLEAU IV: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA RELIGION

Réligion	Fréquence absolue	Pourcentage
musulmane	80	93,0
Chrétienne	4	4,6
animiste	1	1,2
Autre	1	1,2
Total	86	100

La religion musulmane était la plus représentée avec 93% .

TABLEAU V: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA RESIDENCE

Résidence	Fréquence absolue	Pourcentage
Bamako	39	45,3
Kayes	13	15,1
Koulikoro	15	17,4
Sikasso	5	5,8
Segou	6	7,0
Mopti	3	3,5
tombouctou	2	2,3
Gao	3	3,5
Total	86	100

La résidence à Bamako était la plus représentée avec 45,3%, région de Kidal était non représentée

TABLEAU VI: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ETHNIE

Ethnie	Fréquence absolue	Pourcentage
Bambara	29	33,7
peulh	15	17,4
Sonrhäï	2	2,3
Soninké	18	20,9
Malinké	6	7,0
Maure	1	1,2
Senoufo	3	3,5
Bozo	3	3,5
Autre	9	10,5
Total	86	100

Les bambara représentaient l'ethnie la plus fréquente avec 33,7%.

TABLEAU VII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA SITUATION

MATRIMONIALE.

Situation matrimoniale	Fréquence absolue	Pourcentage
Célibataire	54	62,8
marié(e)	25	29,1
divorcé(e)	5	5,8
veuf(ve)	1	1,2
Sans info	1	1,2
Total	86	100

Les célibataires étaient les plus fréquents avec 62,8%.

TABLEAU VIII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU SOCIO-

EDUCATIF.

Niveau socio-éducatif	Fréquence absolue	Pourcentage
non scolarisé(e)	28	33,7
Primaire	29	34,9
Secondaire	16	19,3
Superieur	10	12,1
Total	83	100

33,7% représentaient les non scolarisés.

TABLEAU IX: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ANTECEDENT.

Antécédents	Fréquence absolue	Pourcentage
médicochirurgicaux	4	6,8
psychiatriques	34	57,6
Père	4	6,8
Mère	3	5,1
Collatéraux	14	23,7
Total	59	100

L'antécédent psychiatrique était le plus représenté avec 57,6%

TABLEAU X : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES HOSPITALISATIONS ANTERIEURES

Hospitalisation antérieures	Fréquence absolue	Pourcentage
oui	29	49,2
Non	28	47,4
sans info	2	3,4
Total	59	100

49,2% ont eu à faire une hospitalisation antérieure.

TABLEAU XI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NOMBRE
D'HOSPITALISATION

Nombre d'hospitalisation	Fréquence absolue	Pourcentage
1 fois	24	45,3
2 fois	19	35,8
3 fois	7	13,2
4 fois	1	1,9
>4 fois	2	3,8
Total	53	100

45,3% de nos patients n'ont fait qu'une seule hospitalisation.

TABLEAU XII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOTIF DE LA
DEMANDE D'HOSPITALISATION

Motif de la demande d'hospitalisation	Fréquence absolue	Pourcentage
Agitation	13	16,5
Hétéroagressivité	37	46,8
Errance	2	2,5
Insomnie	18	22,8
Fugue	4	5,1
Soliloquies	5	6,3
Total	79	100

46,8% de nos patients ont été hospitalisés pour hétéro agressivité.

TABLEAU XIII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT

TRADITIONNEL

Traitements traditionnels	Fréquence absolue	Pourcentage
Oui	58	70,7
Non	24	29,3
Total	82	100

70,7% ont eu à faire un traitement traditionnel.

TABLEAU XIV : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'HABITUDE EXO TOXIQUE

Habitudes exo toxiques	Fréquence absolue	Pourcentage
Néant	17	27,9
Alcool	3	4,9
Tabac	18	29,5
Cannabis	19	31,1
Héroïne	2	3,3
Autre	2	3,3
Total	61	100

Le cannabis représentait l'habitude exo toxique la plus fréquente avec 31,1%.

TABLEAU XV : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DIAGNOSTIC RETENU.

Diagnostic retenu	Fréquence absolue	Pourcentage
schizophrénie	22	25,9
psychose hallucinatoire chronique	14	16,5
bouffée délirante aiguë	20	23,5
toxicomanie	15	17,6
Paranoïa	9	10,7
accès maniaques	3	3,4
psychose maniaco-dépressive	2	2,4
Total	85	100

La schizophrénie était le diagnostic le plus représenté avec 25,9% suivi de la bouffée délirante aiguë avec 23,5% et toxicomanie 17,6%.

TABLEAU XVI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC LES DIFFERENTES CLASSES DES NEUROLEPTIQUES.

traitement	Fréquence absolue	Pourcentage
neuroleptiques classiques	84	98,8
neuroleptiques atypiques	1	1,2
Total	85	100

Les neuroleptiques classiques étaient les plus utilisés avec 98,8%.

TABLEAU XVII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC
LES PHENOTHIAZINES

Phénothiazines	Fréquence absolue	Pourcentage
Chlorpromazine(Largactil®)	46	54,1
lévomépromazine(Nozinan®)	35	41,2
cyamémazine(Tercian®)	3	3,5
perciazine(Neuleptil®)	1	1,2
Total	85	100

La chlorpromazine(Largactil®) a été la phénothiazine la plus utilisée soit 54,1%.

TABLEAU XVIII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC
LES butyrophénones

Butyrophénones	Fréquence absolue	Pourcentage
halopéridol(Haldol)	83	100

TABLEAU XIX: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC
LES BENZAMIDES SUBSTITUEES

Benzamides substituées	Fréquence absolue	Pourcentage
sulpiride(Dogmati®)	3	33,3
amisulpride(Solian®)	2	22,3
tiapride(Tiapridal®)	4	44,4
Total	9	100

Le tiapride a été la benzamide la plus utilisée soit 33,3%.

TABLEAU XX: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC
NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Neuroleptiques atypiques	Fréquence absolue	Pourcentage
Rispéridone(Risperdal®)	3	60,0
amisulpride(Solian®)	2	40,0
Total	5	100

La rispéridone(Risperdal®) a été le neuroleptique atypique le plus utilisé soit 60,0%.

TABLEAU XXI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT AVEC
LES NEUROLEPTIQUES A ACTION PROLONGEE

Neuroleptiques à action prolongée	Fréquence absolue	Pourcentage
haldol décanoas	30	61,2
Modécate	17	34,7
Piportil	2	4,1
Total	49	100

Haldol décanoas était le neuroleptique à action prolongée le plus fréquent avec 61,2% suivi de Modécate avec 34,7%.

TABLEAU XXII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES EFFETS
INDESIRABLES OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT.

Effets indésirables observés	Fréquence absolue	Pourcentage
Neurologiques	37	55,2
Psychiatriques	13	19,4
Neurovégétatifs	3	4,5
Endocriniens	5	7,5
prise de poids	9	13,4
Total	67	100

Les effets indésirables neurologiques étaient les plus représentés avec 55,2% suivis des effets psychiatriques avec un taux de 19,4%.

TABLEAU XXIII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES REMEDES UTILISES POUR LES EFFETS INDESIRABLES.

Remèdes pour les effets indésirables	Fréquence absolue	Pourcentage
artane 2mg ou 5mg	35	72,9
yohimbine houdé	4	8,3
Benzodiazepines	6	12,5
Heptaminol	3	6,3
Total	48	100

L'artane était le plus représenté avec 72,9% comme correcteur des effets neurologiques.

TABLEAU XXIV : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOTIF DE READMISSION

Motif	Fréquence absolue	Pourcentage
rupture thérapeutique	22	75,9
Diminution de la dose	7	24,1
Total	29	100

75,9% de nos patients ont été réadmis pour rupture thérapeutique contre 24,1%.

TABLEAU XXV : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA FORME DES NEUROLEPTIQUES AU DEBUT DU TRAITEMENT.

Forme au début du traitement	Fréquence absolue	Pourcentage
Injectable	86	100

TABLEAU XXVI: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES FORMES DES NEUROLEPTIQUES AU TRAITEMENT.

Formes au traitement	Fréquence absolue	Pourcentage
Comprimé	23	27,7
solution buvable	54	65,1
Injectable	6	7,2
Total	83	100

La solution buvable était la plus utilisée avec 65,1%.

TABLEAU XXVII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DUREE DE L'HOSPITALISATION.

Durée de l'hospitalisation	Fréquence absolue	Pourcentage
1-10 jours	11	12,8
11-20 jours	41	47,7
3 semaines	18	20,9
21-30 jours	8	9,3
plus de 1 mois	8	9,3
Total	86	100

47,7% ont eu à faire une durée d'hospitalisation de 11-20 jours.

Commentaires

et

Discussion

VI- Commentaires et discussion

Cette étude hospitalière, rétro prospective dans le service de psychiatrie du Point-G de Janvier 2006 à Décembre 2006 donne un aperçu général sur la fréquence, la manifestation des troubles mentaux dans cet établissement hospitalo-universitaire.

Le nombre de malades hospitalisés pendant la période de l'étude était de 86 dans l'unité I. Parmi lesquels, il y avait 25,9% de cas de schizophrénie; 23,5% de bouffée délirante aiguë; 17,6% de toxicomanie ; 16,5% de cas de psychose hallucinatoire chronique; 10,7% de cas de paranoïa ; 3,4% de cas d'accès maniaque ; et 2,4% de cas de psychose maniacodépressive.

La prédominance de la schizophrénie s'explique par le fait que cette psychose débute à l'âge jeune (15-25 ans), appelé habituellement psychose de l'adulte jeune. C'est ainsi que dans notre étude cette population jeune est la plus touchée.

Ce résultat concorde avec celui de BABY.M [18] qui a trouvé les moments féconds de schizophrénie : 30,2% des cas.

Notre résultat est comparé à celui de COULIBALY. B [19] qui a trouvé 10 cas de paranoïa et 16 cas d'état dissociatif sur un total de 199 malades.

Ces données concordent avec celui de MENET GACEBE YLS[20] qui a trouvé 22,5% de cas de schizophrénie.

1- Données sociodémographiques

Elles sont les suivantes :

1.1- Pour le sexe

Près de 93% de nos patients hospitalisés dans l'unité I du service, sont de sexe masculin contre 7% de sexe féminin.

Il semble que la plus grande fréquence d'hospitalisation masculine soit un phénomène sociologique dont il convient d'élucider certaines raisons:

- Une hypothèse peut être avancée, les femmes se marient beaucoup plus jeunes et pourraient être de ce fait protégées par leur statut familial.
- Par ailleurs les femmes peuvent continuer à remplir les tâches ménagères tant que les troubles sont modérés.
- Cette différence entre homme et femme est difficile à interpréter et nous pouvons nous demander si les obstacles socioculturels ne sont pas plus importants pour la femme que pour l'homme en milieu traditionnel ou de nombreux " interdits" retiennent la femme et la limitent dans ses actes et ses relations avec les structures extérieures.
- Lorsque les troubles chez la femme sont modérés, peut-être que certains médecins éviteraient tant que possible leur hospitalisation pour ne pas déséquilibrer la famille, vu le rôle de pilier central qu'occupe la femme dans le foyer africain.

Ce résultat est proche de celui de HAIDARA .M [21] qui a trouvé pour un effectif de 617 cas, une prédominance du sexe masculin de 60,78%.

Ce qui est également proche de celui de AWANDE .S [22] qui a noté pour

un effectif de 115 cas d'hospitalisés; 75,5% qui étaient de sexe masculin.

Et proche également de celui de COULIBALY .B [19] qui a trouvé une prédominance du sexe masculin de 77,9% sur un effectif de 199 cas.

1.2- Pour l'âge

La tranche d'âge 21-40 ans a été la plus représentée parmi les patients hospitalisés avec un taux de 39,8% de cas.

Des hypothèses peuvent être émises:

- la conjoncture économique très difficile réduisant la vie à la survie pour la recherche du pain quotidien,
- la facilité d'accès de cette tranche aux soins par ce que responsable et ayant les moyens.

Ce résultat est comparable à celui de PICARD P.G.P [23] qui a trouvé au Sénégal en consultation une prédominance de la tranche d'âge 15 - 34 ans avec un taux de 73%. Ce résultat est également comparable à celui de HAIDARA .M [21] qui a trouvé au Mali une prédominance de la tranche d'âge 25 - 34 ans avec un taux de 33,54% des consultations.

Il est aussi comparable à celui de COULIBALY .B [19] qui a trouvé au Mali une prédominance de la tranche d'âge 25 - 34 ans avec un taux de 37,7% de patients hospitalisés.

1.3- Selon l'ethnie

Malgré que cette distribution puisse être influencée par la composition de la population générale malienne dans ses différentes couches ethniques, il ne nous

est pas possible de faire une comparaison entre ces données dans la mesure où le Gouvernement du Mali avait évité la classification par ethnie dans le

recensement général de la population préférant plutôt une répartition par langue parlée [24].

Ce ci ne répond pas à nos objectifs d'étude pour la raison toute simple que les ethnies chevauchent dans le parlé d'une langue.

De notre répartition très disparate où aucune ethnie n'était épargnée, il est tout à fait hasardeux de conclure à une éventuelle vulnérabilité d'une ethnie par rapport à l'autre.

Dans cette étude, les bambaras dominent avec un taux de 33,7% suivis des soninkés et peulhs avec respectivement 20,9%et 17,4%.

Pourquoi telle ethnie adhère moins bien au traitement par rapport à telle autre ?

Entre autres facteurs pouvant influencer cette distribution nous pouvons citer la situation du service de psychiatrie dans l'aire naturelle d'évolution de ces ethnies dominantes contrairement aux maures, tamasheks, sonrhaï etc.

1.4- Pour la situation matrimoniale

Les célibataires ont été les plus représentés dans notre étude, soit 62,8 %. Il faut constater que la prédominance masculine se rencontre chez les célibataires.

Le célibat peut paraître comme une conséquence de la maladie mentale car dans notre société, la maladie mentale rend impossible le mariage et dans la plupart des cas en Afrique l'éclosion d'une maladie mentale dans un mariage amène tôt ou tard la rupture du contrat. Et pourtant le mariage par son facteur stabilisant devrait être protecteur contre la maladie mentale dans la majorité des sociétés africaines.

Ce résultat est proche de celui de HAIDARA .M [21] qui a trouvé au Mali une prédominance masculine chez les célibataires, soit 65,86%. Ce résultat peut-être comparé à celui de PICAD P.G.P [23] qui a trouvé au Sénégal que les hommes célibataires forment le groupe le plus important avec 65% des consultations.

Beaucoup de sujets, principalement les femmes se trouvent déjà mariés avant même l'apparition de l'épisode psycho morbide.

Force est de reconnaître que dans bien des cas, la survenue de la maladie peut être source de frustrations d'un conjoint et aboutir à des situations de divorce.

1.5- Niveau scolaire

Cette répartition rend compte du faible niveau d'instruction de nos malades, comme d'ailleurs celui de la population malienne en général [24]

Selon l'EDSM II [24], globalement, tous âges confondus à partir de 6 ans, moins d'un homme sur 3 (29%) et moins d'une femme sur 5 (19%) avait fréquenté l'école et à l'âge d'étude au niveau secondaire, le taux était de 14% pour ensuite diminuer de moitié (7%) dans le supérieur.

Dans notre étude, plus bas était ce niveau (niveau primaire et non scolaire).

On aurait l'impression que la gravité de l'état psychiatrique est mal appréhendée par les sujets de faible niveau d'instruction (niveau primaire et non scolaire), contrairement à ceux du niveau supérieur.

1.6- La résidence (urbaine ou rurale)

En Europe, on avait déjà observé au siècle passé que le taux de « folie » était plus grand dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales [25] et que la prévalence était directement proportionnelle à la densité de la population. Ce phénomène était attribué à la plus grande tension due au mode de vie compétitif de la ville [26].

Dans notre étude, le centre de référence sise à Bamako a 45,3%.

1.7- Usage de drogues

Ici, cette étude est à nuancer car dans bien des cas il s'agissait de prises occasionnelles à un moment donné de l'histoire du sujet et laissant pas augurer une véritable toxicomanie.

Pourquoi certains s'adonnaient –ils à la consommation de stupéfiant ?

Cette situation pouvait être tout simplement la conséquence du dysfonctionnement mental ou être l'expression d'une difficulté d'adaptation de certaines personnes car dans une société où de moins en moins de gens trouvent leur place, la toxicomanie apparaît de plus comme le moyen le plus radical d'assouvir une recherche de plaisir et de repli sur soi pour échapper au monde [27].

Des constats similaires sont aussi repris par SISSOKO M [28].

Quoi qu'il en soit, il s'agit là d'un problème très sensible et qui entame dans bien des cas la coopération de la famille en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique.

En effet, beaucoup de parents ont tendance à culpabiliser le patient sous

prétexte qu'il aurait « acheté » son mal.

VOGEL. S et HUGUELET. P retrouvaient jusqu'à 24% des admissions liées à la consommation des drogues [29]

2- Données cliniques et pharmacologiques

2.1- Pour les motifs de consultations

L'hétéroagressivité avec 46,8 %, l'insomnie avec 22,8 % et l'agitation avec 16,5% ont été les motifs de consultation et de demande d'hospitalisation les plus fréquentes dans notre étude.

Ces troubles du comportement sont très mal tolérés et très dérangeants pour l'entourage du sujet. Ils motivent une recherche de solution rapide non seulement pour la stabilité du sujet mais aussi de son entourage.

Ce résultat est proche de COULIBALY B. [19] qui a trouvé que l'agitation et l'agressivité étaient les motifs de demande d'hospitalisation les plus évoqués.

2.2- Selon le facteur déclencheur

Une mauvaise observance thérapeutique n'est pas nouvelle et est pas le propre des réadmissions car de tout temps, les médecins ont su que leurs prescriptions n'étaient pas bien suivies et Hippocrate signalait à ce sujet : « le médecin devrait savoir que les patients mentent fréquemment lorsqu'ils disent avoir pris les médicaments prescrits » [30].

Aussi, lorsque l'arrêt était brutal (comme c'était parfois le cas avec nos patients souvent), ce taux de rechute était trois fois plus élevé [31].

Avec 29 sur 86 cas de réadmission, la mauvaise observance thérapeutique était dans notre étude l'élément déterminant de la rechute.

Quels pourraient en être les facteurs influençant ?

2.3- Ordonnance

Le schéma posologique, la qualité de rédaction de l'ordonnance influence l'adhésion.

Au delà de 3 médicaments différents, le traitement avait peu de chance d'être suivi correctement [30,32].

Trois prises par jour seraient un maximum à ne pas dépasser et une prise conduirait à une meilleure adhésion.

La qualité de l'observance serait aussi altérée par le temps car dans une étude de CURSON [33] portant sur une période de 7 ans, 40% des patients schizophrènes traités par un neuroleptique d'action prolongée avaient présenté un problème d'observance à un moment donné du suivi.

2.4- Les effets indésirables

Les effets indésirables (surtout neurologiques) des médicaments étaient aussi des raisons d'abandon de traitement chez les patients.

2.5- L'information

L'information du malade et son entourage contribuerait à améliorer le niveau d'adhésion. Une information sur la maladie améliorerait l'observance de 8% , une information sur les effets secondaires du traitement l'améliorait de 12% selon SCHMITT et ESPILTIER [34,35]. Ici au Mali, beaucoup de rechutes sont le fait d'un faible pouvoir d'achat des médicaments, si ceux-ci sont disponibles car parfois même à Bamako il y a rupture

d'approvisionnement.

Mais, cet aspect n'est pas le propre du Mali dans la mesure où dans d'autres études [36], il a été noté que malgré la fourniture d'excellents soins de santé, la non satisfaction avec les finances avait exercé une influence sur le risque de la réadmission.

A Dakar, 63% des rechutes seraient dues à l'absentéisme durant la période de la post -cure [37].

Il faut par ailleurs noter qu'en dehors de la mauvaise adhésion au traitement, il est posé le problème suivant : quand le médecin doit-il arrêter la cure de neuroleptiques ?

2.6- Selon le type de prise en charge extrahospitalier

Ici encore, il est fait allusion au mauvais suivi des patients après leur sortie de l'hôpital car la grande majorité ne venait plus correctement au rendez vous de leur médecin traitant et arrêtaient même le traitement.

Au plus, nous pourrions dire que la faible représentativité de ceux s'investissant dans le circuit traditionnel est en deçà de la réalité car AWANDE. S retrouva dans sa thèse que 69% d'hommes et 78% de femmes avaient recours à la phytothérapie avant, pendant ou après leur hospitalisation.

Les marabouts ou les prêtres recevaient 76% d'hommes et 63% de femmes [38].

Dans notre étude 70,7% des patients ont eu à faire un traitement traditionnel sans succès dans la mesure où le même auteur (AWANDE S) signala qu'avec

le traitement traditionnel, seulement 1% de stabilisation était obtenu contre 46% d'échec chez les hommes et 70% d'échec chez les femmes.

Aucune guérison n'était en outre enregistrée.

2.7- Selon le régime de traitement (monothérapie ou association médicamenteuse)

On a constaté que plus il y a de médicaments, plus grand est le risque de rechute.

C'est ainsi qu'il est reporté, voire conseillé de toujours tendre vers la prescription la plus simple possible [39].

Les références médicales opposables (RMO) sur la prescription des neuroleptiques et de leurs correcteurs (1995) signalent ceci :

✓ il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques à visée antipsychotique [39].

2.8- Selon la prise en charge régulière et la monothérapie exclusive avec la chlorpromazine, la lévomepromazine ou les NAP, nous voulions de ces produits et plus précisément la chlorpromazine beaucoup utilisée dans le service à cause du coût moindre comparativement à plusieurs molécules telle que la rispéridone.

Les neuroleptiques atypiques sont très peu utilisés avec un taux de 1,2%, ceci est dû au coût de ces produits et la commercialisation de ces produits sur le marché du Mali

Dans notre étude, c'est la rispéridone qui est la plus utilisée suivi de l'amisulpride.

Pour le traitement d'entretien, l'haldol Décanoas est plus utilisé avec 61,2% suivi de la fluphénazine Décanoate (34,7%) ; le piportil L4 est moins utilisé (4,1%).

La résorption des neuroleptiques :

Administrés per os, les neuroleptiques sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle. Cette résorption dépend de la liposolubilité du produit (les phénothiazines les plus liposolubles sont les plus rapidement résorbées), de la fixation protéique dans la lumière intestinale et de la dégradation éventuelle au niveau de l'intestin grêle.

Les rendements d'absorption par voie orale sont très variables d'un neuroleptique à un autre (faibles pour la chlorpromazine : 10 à 30%, plus élevés pour l'halopéridol : 40 à 70%) et pour un même neuroleptique, ils varient d'un sujet à un autre. Les solutions sont souvent mieux absorbées que les comprimés.

Pour leur fixation sur les protéines plasmatiques (albumine, lipoprotéine), seule la fraction libre est pharmacologiquement active et elle dépend du PH plasmatique. Le pourcentage de fixation varie d'un produit à l'autre (90% pour l'halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine).

Au-delà de toutes ces considérations, il faut retenir aussi que les concentrations plasmatiques de ces produits sont plus faibles chez les patients traités depuis longtemps [39].

Conclusion

et

Recommandations

VII- Conclusion et Recommandations

1- Conclusion

L'utilisation pharmacologique des neuroleptiques rend compte de toute la difficulté d'une prise en charge correcte de la pathologie psychiatrique.

Au vu de nos résultats, il apparaît clairement que les rechutes de la pathologie psychiatrique ne sont l'apanage ni d'un sexe, ni d'une ethnie encore moins d'une aire géographique précise.

Cependant notre étude nous a permis de définir certains éléments du profil de patients à haut risque de rechute due à une mauvaise utilisation des neuroleptiques.

Les facteurs déclencheurs, par leur polymorphisme dépassent le cadre du malade seul pour consterner également le médecin prescripteur et par delà toute la société rappelant que l'homme est un être à la fois biologique, physiologique et social.

De ce fait, il nous apparaît essentiel d'identifier et d'agir sur les facteurs modifiables de risque d'hospitalisation, principalement la mauvaise adhésion au traitement.

Les neuroleptiques à action prolongée (NAP) trouvent ici aussi leurs meilleures indications dans tous les cas de rechutes répétées par arrêt de traitement, chez des patients peu confiants et distants[40] .

La technique dite des fenêtres thérapeutiques pourrait aussi améliorer l'adhésion au traitement encore que Prien et Coll (1973) ont montré qu'à long terme, le traitement des psychoses chroniques pouvait être réduit à trois journées de traitement hebdomadaires (trois journées pendant lesquelles on prescrit ce que

l'on prescrivait au préalable chaque jour ; les autres jours de la semaine ne comportent pas de traitement) sans incidence notable sur le taux de rechute [41].

Au-delà de toutes ces considérations, il est à noter qu'un suivi thérapeutique régulier n'est nullement synonyme d'état d'exemption aux rechutes, des chimiorésistances étant aussi documentées .

Dans tous les cas, il apparaît clairement que malgré tous les efforts déployés jusqu'alors, beaucoup reste encore à faire si nous ne voulons pas voir grossir davantage le lot de malades errant, voire tout simplement abandonnés les siens totalement désemparés.

2- Recommandations

C'est dans cet élan que nous préconisons de :

- ❖ Privilégier la notion de continuité des soins par la formation et/ou la mise à la disposition de tous les centres sociosanitaires du pays des personnels qualifiés ainsi qu'un approvisionnement en produits pharmaceutiques.

Ceci aurait l'avantage d'assurer de la post-cure de qualité afin de prévenir les rechutes.

A titre comparatif, il existait encore en France en 1989 un nombre de

psychiatres égal à 9245[42].

- ❖ La création d'organisme de santé mentale tels « les centres d'accueil » afin de permettre le reclassement social de ces sujets.

En France, ces centres ont pour objectifs de faciliter la réadaptation sociale des malades sortis des hôpitaux et de leur procurer un emploi[43] .

- ❖ Amélioration de l'image du service de psychiatrie du CHU du Point-G, car les malades chroniques errant par ci par là sont le reflet extérieur de notre impuissance vis-à-vis de la pathologie mentale.

Cela n'entame t-il pas les espoirs de la population et partant de l'adhésion au traitement si efficace soit-il ?

Il nous semble intéressant de rappeler que certaines études ont pu montrer qu'enfin de compte, la crédibilité d'un thérapeute était avant tout affecté par le décor, bien plus que la technique thérapeutique qu'il proposait[44] , ou encore que le prestige d'une institution peut influencer le comportement comme l'a montré Milgram[45] .

- ❖ Une mise à niveau de nos moyens thérapeutiques avec l'espoir que ceux-ci soient utilisés à bon escient.

Cela permettra de venir à bout de nombre de cas résistants de notre cocktail habituel : neuroleptiques mieux adaptés.

Aussi vrai que la médecine est universelle, aussi vrai obtiendrons nous le meilleur résultat avec tout cet arsenal thérapeutique qui a fait la preuve de son efficacité sous d'autres cieux.

- ❖ Avoir un plus grand élan de solidarité envers ces malades.

Sinon comment comprendre que les confrères et consœurs de la pathologie psychiatrique dite « social ». (Tuberculose et lèpre) puissent jouir d'une prise en charge thérapeutique intégrale durant toute la durée du suivi ?

Nous pensons que cela améliorera à coût sûr la suivie thérapeutique déjà précaire par faute de moyens.

- ❖ Des campagnes de sensibilisation assorties d'un renforcement de lutte contre la

toxicomanie, ou du moyen d'usage des stupéfiants amélioreront le taux d'admission et de réadmission lié à ces situations.

- ❖ Le dernier point est en réalité un message d'espoir lancé à l'attention de tous ceux qui considèrent ces malades comme condamnés pour le restant de leur vie.

Cet espoir est en effet autorisé par de nombreux travaux consacrés à l'existence de guérisons tardives des maladies mentales, y compris les cas qui ont été précédemment considérés comme désespérés [46, 47,].

VIII- Références bibliographiques :

[1] H. Allain, O. Zekri. www.each.be

[2] Service de pharmacologie clinique(Pr. Philippe Lechat 2005. Université de Paris VI Pierre et Marie Curie. Faculté de médecine Pitié Salpêtrière.

[3] EMC-psychiatrie 2(2005) 282-299 ;
[http //France.elsevier.com/direct/EMCPS](http://France.elsevier.com/direct/EMCPS).

[4] Sthahl. SM selecting and atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical.

[5] Laborit. H, Huguenard P, AlluaumeR. Un stabilisateur neurovégétatif.

[6] Deniker P, Genistet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. Confront psychiatr 1975.

[7] Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective(4560RP).Ann. Méd. psychol(Paris) 1952 ; 110 :112-7.

[8] Steck H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours du

- traitement au Largactil. Ann. psychol (Paris) 1954 ;112 :737-43.
- [9] Colonna L, Petit M, Lépine JP. Dictionnaire des neuroleptiques. Paris : éditions médicales. Specia JB Baillière ; 1989 ; 510P.
- [10] Carlson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3- methoxytyramine in mouse brain. Acta pharmacol toxicol(Copenh) 1963.
- [11] Thibaut F, Petit M, Golzan G, Olié JP. Schizophrénie. In: Décider pour traiter. Paris: édition Rand, 2001. P. 493-504.
- [12] Lambert PA , Revol L. Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques indications thérapeutiques générales dans la psychose. Presse Med 1960 ; 41 :1509-11.
- [13] Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic . Psychiatr Res 1974; 11:65-9
- [14] Costatin J, Petit M, Dollfus S. Les neuroleptiques de la neurologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique. Paris : Ellipses édition ; 1987 ;307p.
- [15] Meltzer H. Y : What's atypical about atypical antipsychotic drugs ? Curs opin pharmacol 2004; 4:53-7.
- [16] Kinon B. J et Lieberman J. A : Mechanism of action of atypical

- antipsychotic drugs : a critical analysis. *Psychopharmacology*, 1996; 124: 2-34.
- [17] Kapur S, Zipursky R.B, Remington G: Chemical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am j psychiatry* 1999; 156: 286-93.
- [18] Baby. M. Les urgences psychiatriques au Mali ;étude épidémio-clinique dans le service de psychiatrie de l'hôpital du Point G. Thèse de médecine 2005.
- [19] Coulibaly B. Approche épidémiologique de la demande de soins psychiatrique au Mali, 1983 N° 83M10.
- [20] Menet Gacebe YLS : demande de soins psychiatriques, données épidémiologiques en milieu hospitalier au CHU du point G. Thèse de Méd. Bamako, 2005 N°05 M-116 :29-54p.
- [21] Haïdara M. Evaluation des activités de consultations au service de psychiatrie de l'hôpital du point G. Thèse de méd
- [22] Awande S. Les statistiques relatives aux consultations dans le service de psychiatrie de l'hôpital du point G sur une période de 12 mois. Thèse de Méd. 1998.
- [23] Picard P. gp : Evaluation des activités de consultations du service de psychiatrie du CHU de Dakar. Thèse Méd. , Dakar 1984, 142p.

- [24] Direction nationale de la statistique et de l'informatique. Enquête démographique et de santé. Bamako ; 1996. 375p.
- [25] Bucknill J.C, Tuke D.H.(1874): A manual of psychological medicine. Containing the Lunacy laws, the nosology, aetiology, statistics, description, diagnosis, pathology and treatment of insanity with appendix of cases. London, Churchill.
- [26] White W.A (1903) : « The geographical distribution of insanity in the united states » J nerv. Ment. Dis, 30-257.
- [27] De Clercq M, Ferrand I et Andre Oli A : Urgences psychiatriques et psychiatrie des urgences. Encycl. Méd. Chir.(Elvier, Paris), psychiatrie,37-678-A-10,1996,13p.
- [28] Sissoko M : Quelques aspects médico-légaux de la pratique psychiatrique au Mali. Thèse méd., Bamako ;1984.
- [29] Vogel S ,Huguelet P : Factors associated with multiple admissions to a public psychiatric hospital. Acta psychiatrica scandinavica, 1997.pp.244-253.
- [30] Schmitt I, Moron P: Observance du traitement en psychiatrie. Editions techniques-Encycl méd. Chir.(Paris-France). Psychiatrie,37860 A 60 , 1992 ,2P.
- [31] Baldessarini R J , Viguera A C : Neuroleptic withdrawal in schizophrenic

- patients. Arch gen psychiatry 1995;52:189-191.
- [32] Blackwell B: Treatment adherence. Br . J. Psychiatry 1976;129:513-531.
- [33] Matilon J, Pasquier J: L'observance médicamenteuse. Pourquoi la plupart des malades ne se conforment-ils pas à l'observance de leur médecin ? Nouv. Press. Méd. 1980 ;9 :989-994 et 1056-1059.
- [34] Curson da, Barnes tr, Bamber r.w et AI : Long term depot maintenance of chronic schizophrenic out patients. The seven year follow up of the medical research council fluphénazine/ PLACEBO TRIAL. Br J. psychiatry 1985; 146: 464-480.
- [35] Schmit L., Espitalier F, Peresson G, Lefranc G, Moron P : Observance médicamenteuse en psychiatrie : l'option du patient. Psychol. Med. 1990, 22, 521-524.
- [36] Schmitt I, Moron P : Observance du traitement en psychiatrie. Editions techniques-Encycl. Med. Chir. (Paris-France), psychiatrie, 37860 A 60 ? 1992 ? 2P
- [37] Mbow F M : Notion de rechute en psychiatrie. A propos de 176 rehospitalisations d'une année à la clinique Moussa DIOP du CHU. De Fann. Thèse med, Dakar,1981.
- [38] Kapsambelis V et Ginestet D : Neuroleptiques. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) psychiatrie, 37- 860-B-10, 1997,22p.

- [39] Dufour H, Baumann P, Bclin T et Souche A : Thérapeutique médicamenteuse en psychiatrie. Editions techniques. Encycl méd. Chir.(Paris-France), psychiatrie, 37-860-A-10, 1994,10p.
- [40] Kapsambelis V. et Ginestet D : Neuroleptiques. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), psychiatrie, 37-860-B-10, 1997, 22p.
- [41] Colonna I, Petit M et Dullfus S : Neuroleptiques Encycl. Chir.(Paris, France), psychiatrie , 37860 B10, 1-1986, 28p.
- [42] Massé G et Mieij C.I: Evolution et devenir des institutions psychiatriques. Editions techniques. Encycl. Med. (Paris-France), psychiatrie, 37-917-A-20, 1955, 8p.
- [43] Deniker.P : Psychopharmacologie. Ellipses, ed, Paris, 1987.
- [44] Bellack. A. S et Hersen M : « Research methods in clinical psychology », pergamon press, 1984, 417p.
- [45] Milgram.S: “Soumission à l’autorité. Un point de vue expérimental », Calmanne-Levy, Paris, 1974.
- [46] Ayme.J : Les guérisons tardives dans les maladies mentales. Etude statistique et clinique à la maison nationale de charenton. Thèse de Paris, 1952.
- [47] Baruk.H : Traité de psychiatrie. Tome II. Paris : masson et cie, 1959.

1570p.

IX- Annexes

Annexe 1 :

FICHE D'ENQUETE

Pharmacologie des neuroleptiques : recherche sur l'utilisation.

Questions 1 : Identification

1-Nom et Prénom :

3-Fratrie :

2-Age :

4-Profession :

Questions 2 : Sexe

1-Masculin /.../

2-Feminin /.../

Questions 3 : Religion

1-Musulmane /.../ 2-Chretienne /.../ 3-Animiste /.../

4-Autres /.../

Questions 4 : Résidence

1-Bamako /.../ 2-Kayes /.../ 3-Koulikoro /.../ 4-Sikasso /.../

5-Ségou /.../ 6-Mopti /.../ 7-Tombouctou /.../ 8-Gao /.../

9-Kidal /.../

Questions 5 : Ethnie

1-Bambara /.../ 2-Peulh /.../ 3-Sonrhai /.../ 4-Soninké /.../

5-Malinké /.../ 6-Kassonké /.../ 7-Dogon /.../ 8-Maure /.../

9-Touareg /.../ 10-Senoufo /.../ 11-Minianka /.../ 12-Bobo /.../ 13-Bozo /.../ 14-Kakolo /.../ 15-Autres /.../

Questions 6 : Situation Matrimoniale

1-Célibataire /.../ 2-Marié(e) /.../ 3-Divorcé(e) /.../ 4-Séparé(e) /.../ 5-Veuf(ve) /.../ 6-Sans info /.../

Questions 7 : Niveau Socio-éducatif

1-Non scolarisé(e) /.../ 2-Primaire /.../ 3-Secondaire /.../ 4-Supérieur /.../

Questions 8 : Antécédents

1-Personnels médicochirurgicaux /.../ 2-Personnels psychiatriques /.../ 3-Père /.../ 4-Mère /.../ 5-Collatéraux /.../

Questions 9 : Hospitalisation(s) psychiatriques(s) antérieure(s)

1-Oui /.../ 2-Non /.../ 3-Sans info /.../

Questions 10 : Motif de la demande d'hospitalisation

1-Agitation /.../ 2-Hétéro agressivité /.../ 3-Errance /.../ 4-Insomnie /.../ 5-Fugue /.../ 6-Tentative de suicide /.../ 7-Soliloque /.../

Questions 11 : Traitements traditionnels

1-Oui /.../ à précisé /...../

2-Non /.../

Questions 12 : Diagnostics évoqués par les tradipraticiens

1-Hakilibana /.../ 2-Dabali /.../ 3-Fah /.../ 4-Kounfing /.../ 5-Mara /.../ 6-Djinèbana /.../ 7-Autres /.../

Questions 13 : Origine de la demande d'hospitalisation

- 1-Famille /.../ 2-Médecin /.../ 3-Forces de l'ordre /.../
4-Patient /.../ 5-Autres /.../

Questions 14 : contact

- 1-Coopérant /.../ 2-Familier /.../ 3-Opposant /.../
4-Indifférent /.../ 5-Méfiant /.../ 6-Instable /.../
7-Agressif /.../ 8-Autres /.../

Questions 15 : Conscience

- 1-Claire /.../ 2- Alternée /.../ 3-Confuse /.../ 4-Autres /.../

Questions 16 : Humeur

- 1-Normale /.../ 2-Triste /.../ 3-Exaltée /.../ 4-Labile /.../ 5-
Autres /.../

Questions 17 : Psychomotricité

- 1-Normale /.../ 2-Inhibition /.../ 3-Catatonie /.../
4-AgitatioN /.../ 5-Catalepsie /.../ 6-Echopraxie /.../
7-Stéréotypie /.../ 8-Négativisme /.../ 9-Ambivalence /.../
10-Automatisme mental /.../

Questions 18 : Productions pathologiques

- 1-Onirisme /.../ 2-Obsessions /.../ 3-Phobies /.../
4-Autres /.../

Questions 19 : Thèmes du délire

- 1-Persécution /.../ 2-Grandeur /.../ 3-Mystique /.../
4-Filiation /.../ 5-Jalousie /.../ 6-Hypochondriaque /.../
7-Autres /.../

Questions 20 : Mécanisme du délire

1-Hallucination /.../ 2-Interprétation /.../ 3-Intuition /.../
4-Illusion /.../
5-Imagination /.../ 6-Autres /.../

Questions 21 : Hygiène corporo-vestimentaire

1-Satisfaisante /.../ 2-Non satisfaisante /.../

Questions 22 : Port d'objet

1-Dangereux /.../ 2-Non dangereux /.../ 3-Autres /.../

Questions 23: Hétéro agressivité

1-Globale /.../ 2-Sélective /.../ 3-Verbale /.../
4-Physique /.../

Questions 24 : Conduite alimentaire

1-Normale /.../ 2-Anorexie /.../ 3-Boulimie /.../
4-Refus alimentaire /.../ 5-Autres /.../

Questions 25 : Sommeil

1-Normal /.../ 2-Insomnie /.../ 3-Hypersomnie /.../ 4-
Autres /.../

Questions 26: Conduite sexuelle

1-Sans particularité /.../ 2-Hétéro /.../ 3-Homo /.../ 4-
Impuissance /.../ 5-Frigidité /.../ 6- Autre /.../

Questions 27: Conduites antisociales

1-Fugue /.../ 2-Vol /.../ 3-Viol /.../ 4-Homicide
5-Incendie /.../ 6-Attentat à la pudeur /.../ 7-Autres /.../

Questions 28: Habitudes exo toxiques

- 1-Néant /.../ 2-Alcool /.../ 3-Tabac /.../ 4-Canabis /.../ 5-
Héroïne /.../ 7-Cocaine /.../ 8-Autres /.../

Questions 29: Diagnostic retenu

- 1-Schizophrénie /.../ 2-Paraphrénie /.../
3-Troubles délirants persistants(paranoïa) /.../
4- Psychose hallucinatoire chronique /.../

Questions 30: Traitement avec

- 1- Les neuroleptiques classiques /.../
2-Les neuroleptiques atypiques /.../

Questions 31: Neuroleptiques classiques utilisés

A préciser
/.....
...../

Questions 32: Neuroleptiques atypiques utilisés

A préciser
/.....
...../

Questions 33: Neuroleptiques à actions prolongée utilisés

A préciser
/.....
...../

Questions 34: Effets secondaires observés au cours du traitement

- 1-/...../
2-/...../
3-/...../
4-/...../
5-/...../

Questions 35: Remèdes des effets secondaires

Noms des produits /...../

Questions 36: Réadmission due au rupture thérapeutique

1-Oui /.../ 2-Non /.../

Questions 37 : Réadmission due à la diminution de la dose d'entretien

1-Oui /.../ 2-Non /.../

Questions 38 : Durée du traitement avec l'association des neuroleptiques

/...../

Questions 39 : Formes des neuroleptiques au début du traitement

1-Comprimé /.../ 2-Solution buvable /.../
3-Solution injectable /.../

Questions 40 : Formes des neuroleptiques au traitement d'entretien

1-Comprimé /.../ 2-Solution buvable /.../
3-Solution injectable /.../

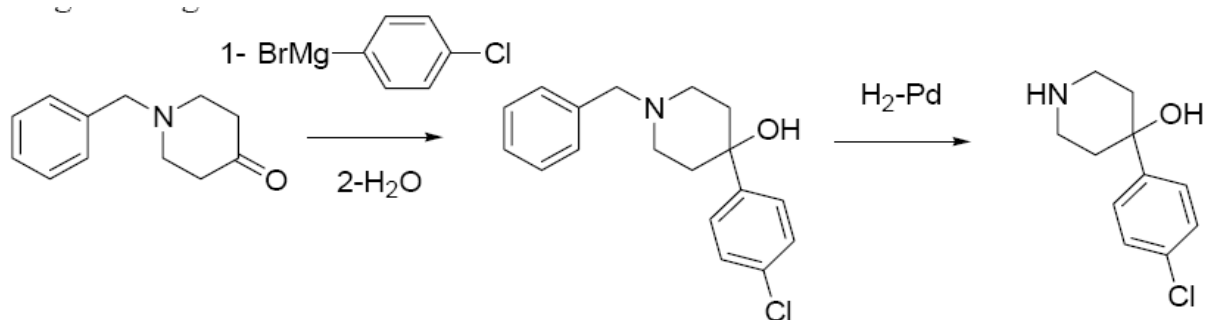
Questions 41 : Modalité de sortie

1-Sortie sur avis médical /.../ 2-Sortie à la demande de parents /.../
3-Evasion /.../ 4-Décès /.../

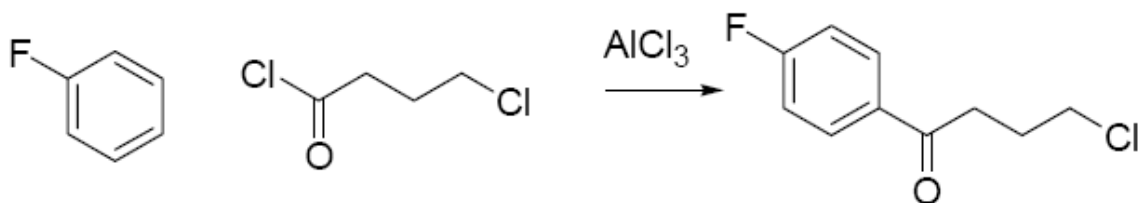
Annexe 2 :

Synthèse de l'halopéridol

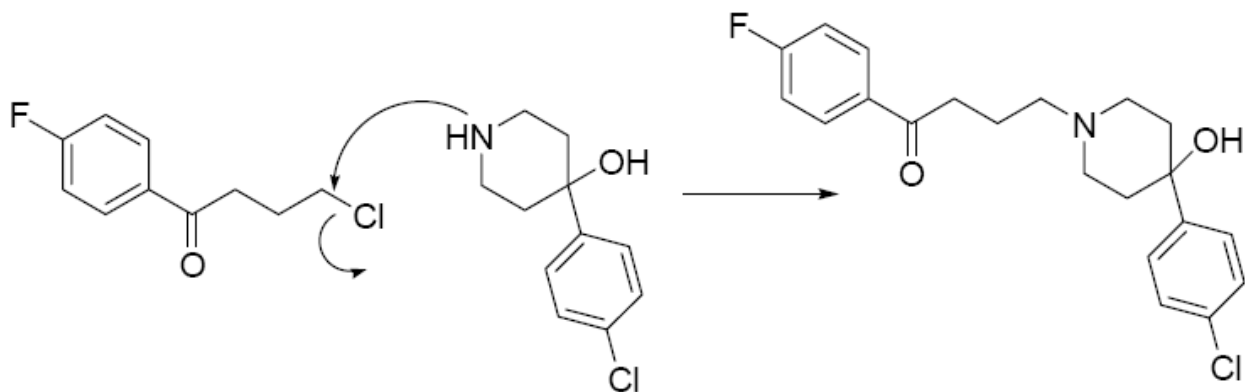
La partie amine est obtenue par réaction d'un organomagnésien sur la pipéridone protégée sur l'atome d'azote par un groupe benzyle afin d'éviter la réaction de l'amine secondaire avec les réactif organo-magnésien :



La cétone est obtenue par réaction d'acylation catalysée par AlCl₃ pour former la cétone chlorée :



Enfin la partie aminée est fixée sur la chaîne à 4 carbones par substitution nucléophile :



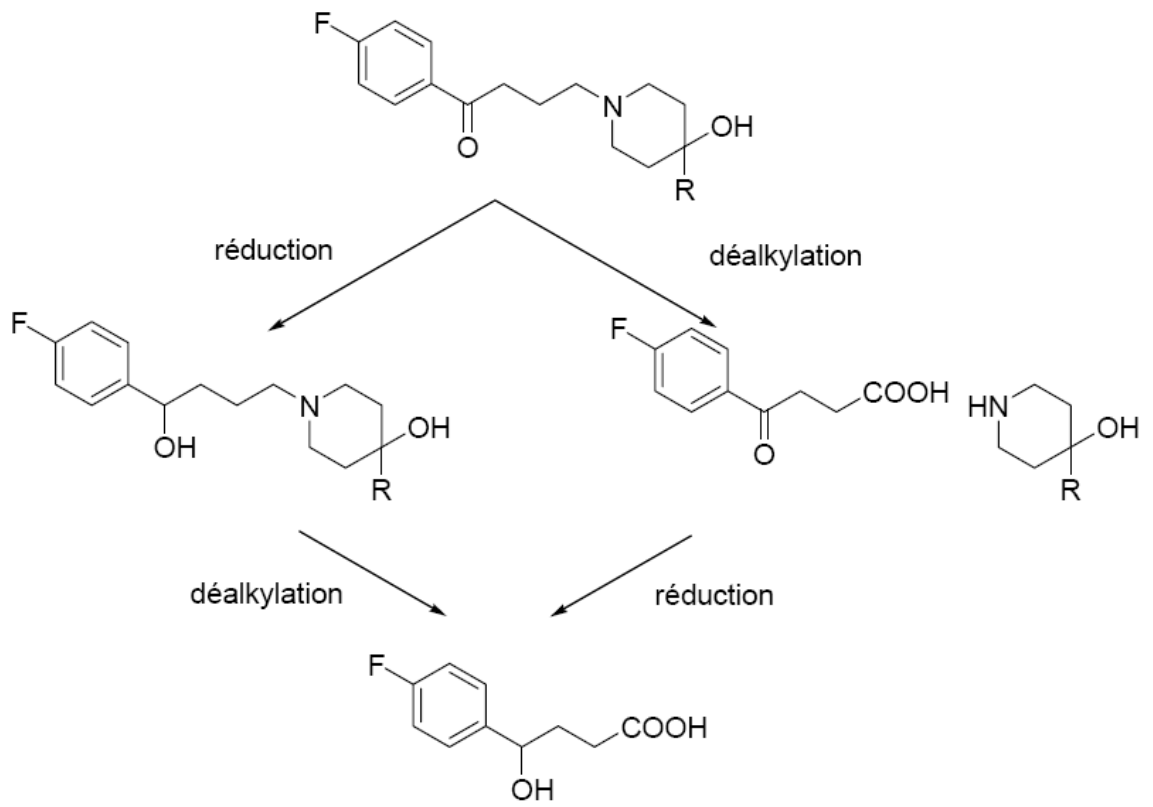
Annexe 3 :

Métabolisme de l'halopéridol

Ces produits sont très lipophiles, ils sont facilement absorbés au niveau du tractus digestif et se concentrent au niveau du foie et du système nerveux central. Ils sont éliminés par la bile et les urines.

Les principaux métabolismes de l'halopéridol sont :

- les produits de réduction A
- de déalkylation B et C



Annexe 4

FICHE SIGNALÉTIQUE :

Nom : DIARRA

Prénoms : Youssouf Diassa

Titre : Recherche sur l'utilisation pharmacologique des neuroleptiques au service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire du point G.

Année universitaire : 2006-2007.

Pays d'origine : Mali.

Ville de soutenance : Bamako.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Structures d'intérêts : Pharmacologie des neuroleptiques-psychiatrie.

Résumé :

Cette étude rétrospective ayant été conduite sur 12 mois, allant du 01/01/06 au 31/12/06 dans le service de psychiatrie du CHU du point G.

L'objectif général était une recherche sur l'utilisation pharmacologique des neuroleptiques au service de psychiatrie.

Le sexe masculin était 93% contre 7% de femmes.

69,8% des patients se situaient entre 21-40 ans.

L'hétéroagressivité(46,8%) et l'insomnie(22,8%) étaient les motifs de la demande d'hospitalisation les plus évoqués.

La schizophrénie(25,9%), bouffée délirante aiguë(23,5%) la toxicomanie(17,6%), psychose hallucinatoire chronique(16,5%), paranoïa(10,7%) étaient les pathologies les plus fréquentes.

98,8% des patients étaient traités avec les neuroleptiques classiques.

La chlorpromazine(54,1%), lévomepromazine(41,2%), cyamémazine(3,5%), perciazine(1,2%) étaient les phénothiazines les plus utilisés.

Presque tous les patients étaient traités avec les butyrophénones(halopéridol).

Les benzamides les plus utilisées étaient tiapride(44,4%), sulpiride(33,3%), amisulpride(22,3%).

Les neuroleptiques atypiques étaient moins utilisés(risperidone et amisulpride).

Haldol décanoas(61,2%) était le neuroleptique à action prolongée le plus utilisé suivi de la modécate(34,7%) et piportil(4,1%).

La rupture thérapeutique (75,9%) était la cause de la réadmission.

Mots clés : utilisation pharmacologique, neuroleptiques, service de psychiatrie, CHU du point G

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

➤ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

➤ D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

➤ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

➤ En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

➤ Que les hommes m'accordent leurs estime si je suis fidèle à mes promesses.

➤ Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque

Je le jure