



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE DE NANCY

Année 2015

N°8056

THESE

pour le Diplôme d'État de
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Pierre TASSETTI

Né le 8 novembre 1989 à Aix-en-Provence (Bouches-du-Rhône)

**COMPLICATIONS ORALES DES
MÉDICATIONS NEUROLEPTIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le 20/11/2015

Examineurs de la Thèse :

Pr. J.M. MARTRETTE
Dr. É. MORTIER
Dr. D. DESPREZ-DROZ
Dr. S. JAGER

Professeur des Universités
Maître de Conférences des Universités
Maître de Conférences des Universités
Maître de Conférences des Universités

Président
Directeur
Juge
Juge

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURVAUX – Pr. A. FONTAINE – Pr. G. JACQUART – Pr D. ROZENOWICZ – Pr M. WYER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maîtres de conférences CLM MERITO : Dr C. ARCHEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme Mme M. Mlle Mlle M.	DROZ Dominique (Desprez) JAGGER Stéphanie PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali LAUVRAY Aïco MERCIER Thomas	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistante * Assistante Assistante *
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	FILLEUL Marie-Pierre EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	CLEMENT Céline CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences * Assistante * Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	AMBROSINI Pascal BISSON Catherine JOSEPH David PENAUD Jacques BOLONI Eszter PAOLI Malhalie	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistante Assistante *
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle Mlle M. Mlle M.	GUILLET-THIBAUT Julia BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérangère BALZAN N. Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences * Maître de Conférences Maître de Conférences * Assistante Assistant Assistante * Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M.	YASUKAWA Kazutoyo MARTRETTE Jean-Marc	Maître de Conférences * Professeur des Universités *
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	MORTIER Éric AMOITY Christophe BALTHAZARD Rémy ENGELS-DEUTSCH Marc BON Gaëlle MUNARO Perrine VIRGENT Marin	Maître de Conférences * Maître de Conférences Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant Assistante Assistant *
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. Mme Mme M. M. M. M. Mlle	DE MARCH Pascal SCHOUVER Jacques VAILLANT Anne-Sophie CORNE Pascale HILTZ Pierre LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Dorothée	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences * Assistante * Assistant * Assistant Assistant Assistants
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Oculodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mme Mme M. M.	STRAZIELLE Catherine MORBY Vanessa (St.Lizmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant Associé

Souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.09.2015

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy

Chef de Service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des Recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie).

Vous nous faites l'honneur de présider et de juger cette thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles tout au long de nos études

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Éric MORTIER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Physique-Chimie des Matériaux et de la Matière - Université Henri-Poincaré

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Sous-section : Odontologie Conservatrice – Endodontie

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail avec votre patience, votre rigueur et votre disponibilité.

Je vous remercie également pour votre enseignement tout au long de ces années d'étude.

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Dominique DESPREZ-DROZ

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable de la Sous-section : Pédodontie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie également pour votre enseignement et vos conseils pour la prise en charge des « petits » tout au long de ces années d'étude.

Ces conseils se sont souvent avérés également valables pour les « grands ».

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE JUGE Madame le Docteur Stéphanie JAGER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Sous-section : Pédodontie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie également pour votre écoute, votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils tout au long de ces années de clinique.

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MES PARENTS

**COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICATIONS
NEUROLEPTIQUES**

SOMMAIRE

1. Introduction

2. Historique

3. Classification des neuroleptiques

3.1. Classification selon les effets cliniques

3.1.1. L'effet sédatif

3.1.2. L'effet antiproductif

3.1.3. L'effet antidéficitaire

3.2. Classification selon la structure chimique

3.2.1. Les neuroleptiques de première génération

3.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération

4. Pharmacologie des neuroleptiques

4.1. Le domaine dopaminergique

4.1.1. La dopamine

4.1.2. Les récepteurs dopaminergiques

4.1.3. Les voies de la dopamine

4.2. Le domaine sérotoninergique

4.2.1. La sérotonine

4.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques

4.2.3. Les voies de la sérotonine

4.3. Le système cholinergique

4.3.1. Les récepteurs nicotiques

4.3.2. Les récepteurs muscariniques

4.4. Pharmacocinétique des neuroleptiques

4.4.1. Les paramètres pharmacocinétiques

4.4.2. L'absorption

4.4.3. La distribution

4.4.4. La métabolisation

4.4.5. L'élimination

5. Indications du traitement antipsychotique

5.1. Les troubles psychotiques

5.1.1. La schizophrénie

5.1.2. Délires paranoïaques ou troubles délirants

5.2. Troubles du comportement

5.2.1. Chez l'enfant

5.2.2. Chez la personne âgée

5.3. Troubles bipolaires

6. Les effets indésirables des neuroleptiques sur l'appareil odonto-stomatologique

6.1. L'hyposialie

6.1.1. Rappel sur la sécrétion salivaire

6.1.2. Physiopathologie

6.1.3. Complication de l'hyposialie

6.1.4. Les tests diagnostiques

6.1.5. Traitement

6.2. Dysphagie

6.2.1. La déglutition

6.2.2. Physiopathologie

6.2.3. Complication de la dysphagie

6.2.4. Prise en charge

6.3. Les troubles temporo-mandibulaires

6.3.1. Rappel anatomique

6.3.2. Physiopathologie

6.3.3. Tableau clinique

6.3.4. Prise en charge

6.4. Le bruxisme

6.4.1. Définition

6.4.2. Tableau clinique

6.4.3. Etiologie

6.4.4. Prise en charge

6.5. *Binge eating* et diabète

6.5.1. Le *binge eating*

6.5.2. Le diabète

7. Conclusion

1. Introduction

De nombreuses études ont mis en exergue l'état bucco-dentaire délabré des patients traités au long cours par des molécules antipsychotiques. Ces médicaments sont principalement prescrits dans le domaine psychiatrique pour la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie, de troubles bipolaires, de dépressions sévères, de troubles du spectre autistique ou encore pour calmer l'agitation psycho-motrice dans le cadre de certains comportements agressifs. Ces molécules qui ont révolutionné la prise en charge des patients psychotiques présentent malheureusement de nombreux effets secondaires. Le chirurgien-dentiste omnipraticien va devoir faire face à de nombreuses problématiques chez ces patients ainsi traités, parmi lesquelles se trouvent l'hyposialie, le bruxisme, les troubles temporo-mandibulaires et les dyskinésies tardives caractérisées entre autres par des mouvements involontaires mandibulaires.

Les étiologies sont nombreuses, dominées majoritairement par les propriétés antagonistes dopaminergiques et anticholinergiques des antipsychotiques.

Cette thèse propose de faire le point sur cette classe de médicaments apparue récemment sur le marché, de passer en revue les différents effets secondaires sur le plan bucco-dentaire et lorsque cela est possible de proposer une prise en charge.

Le chirurgien-dentiste doit connaître les risques de ces médicaments afin de prendre des précautions et des mesures particulières pour le traitement des patients sous traitement neuroleptique.

2. Historique

Pendant de nombreux siècles, les malades mentaux ont été exclus et marginalisés. Rejeté durant la période médiévale car considéré comme hérétique ou possédé par le diable, le malade mental s'est vu enfermé de manière systématique au même titre que les criminels à partir de 1656, date de la fondation de l'Hôpital général. Au cours de cette époque appelée « grand renfermement » par Michel Foucault et décrite dans son ouvrage « l'histoire de la folie à l'âge classique », les malades mentaux ne bénéficient pas de soins, ils sont simplement enfermés et enchaînés (Falkum, 1999). Ce n'est qu'à partir de la révolution française, grâce à Philippe Pinel affirmant que les fous peuvent être soignés, que le concept de maladie mentale voit le jour et que sont créés des hôpitaux spécifiquement dédiés à ces malades séparant criminels à condamner et aliénés à soigner (Tan et Yeow, 2004). C'est au XIX^e siècle qu'on commence à répertorier les différents troubles mentaux avec notamment les travaux d'Emil Kraepelin (1856-1926), psychiatre allemand considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne qui distingue la schizophrénie appelée à l'époque « demantia praecox » caractérisée par une psychose chronique, des psychoses maniaco-dépressives (Decker, 2004). Il faudra attendre les années 1950 avant de voir apparaître les premiers médicaments dans le traitement des maladies mentales ouvrant alors la voie à l'ère thérapeutique de la psychiatrie. Laborit et Huguenard travaillant sur un cocktail lytique destiné à faciliter les interventions chirurgicales sous anesthésie locale, découvrent l'effet sédatif, hypnotique et anxiolytique de la phénothiazine jusqu'alors utilisée comme antihistaminique (Kunz, 2014). Quelques années plus tard, le laboratoire Rhône-Poulenc met au point la chlorpromazine à partir du noyau de phénothiazine qui induit un état d'apaisement et de neutralité. En effet, les résultats des études de la molécule à l'hôpital Saint-Anne à Paris rapportent une action sédatrice, anti-hallucinatoire et anti-dépressive (Ban, 2007). La chlorpromazine est alors commercialisée en 1952 sous le nom de Largactil®. En 1958 le laboratoire Janssen développe une nouvelle molécule appelée Halopéridol appartenant à la classe des butyrophénones aux propriétés antipsychotiques (Granger et Albu, 2005). Il s'agit à ce moment-là d'une véritable révolution de la psychiatrie car le patient va désormais pouvoir réintégrer son foyer et ainsi participer à nouveau à la vie en société. Grâce à ces nouvelles thérapeutiques, un processus d'externalisation et de désinstitutionnalisation a été entrepris. Cependant on constate rapidement l'apparition d'un syndrome extrapyramidal caractérisé par des

tremblements, des mouvements involontaires et des dyskinésies invalidantes ainsi qu'un syndrome de sécheresse buccale chez les malades traités par la chlorpromazine et l'halopéridol (Casey, 1997). Ces deux médicaments sont les chefs de file des antipsychotiques dits conventionnels ou de 1^{re} génération qui aux yeux des cliniciens présentent de trop nombreux effets indésirables. La psychiatrie assiste alors dans les années 1980, parallèlement à une meilleure connaissance des neurotransmetteurs cérébraux, au développement de nouvelles molécules neuroleptiques plus spécifiques avec moins d'effets indésirables dites de « seconde génération » ou « atypiques » (Lôo et coll., 1993). Cependant les avantages de ces nouveaux antipsychotiques sont aujourd'hui soumis à controverse (Hartling et coll., 2012). Avec l'avènement de la biologie moléculaire nous pouvons espérer voir apparaître dans les années à venir de nouvelles molécules efficaces sur les symptômes psychotiques et délirants mais présentant des effets secondaires moins néfastes sur la santé du patient et notamment sur la santé bucco-dentaire.

3. Classification des neuroleptiques

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, de ce fait la classification de ces médicaments est une tâche sibylline. De plus, une même molécule peut avoir plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose. Cependant on peut les classer selon plusieurs critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure chimique. Néanmoins on considère que le second critère est le plus pertinent dans la mesure où les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur profil d'action sur les différents récepteurs même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets thérapeutiques d'un médicament.

3.1 Classification selon les effets cliniques

De nombreuses classifications des neuroleptiques ont été proposées avec notamment celle de Lambert et Revol en 1960 qui classe les neuroleptiques selon leurs effets sédatifs et incisifs (antipsychotiques) (Franck et Thibaut, 2005). Plus tard en 1972 Bobon et son équipe ont réalisé une classification permettant d'évaluer dans six domaines les effets d'un neuroleptique donné, à une posologie donnée. Les résultats obtenus sont présentés sous la forme d'une étoile à six branches dont les longueurs correspondent aux effets suivants : antiautistique, antidéirant, adrénolytique, antimaniaque, ataraxique (sédatif) et extrapyramidal (Franck, 2005). Deniker et Ginester en 1976 ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur. Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur (Olié et coll., 2012) :

- les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatif, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires

- les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Téméntil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques

Actuellement pour plus de simplicité, on distingue trois effets : sédatifs, antiproductifs et antidéficitaires (désinhibiteurs).

3.1.1. L'effet sédatif

La société française d'anesthésie réanimation a défini en 2001 la sédation comme étant « l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinée à assurer le confort physique et psychique du patient et à faciliter les techniques de soins » (Mantz et coll., 2001). Certains neuroleptiques vont permettre de calmer le patient en induisant un état d'indifférence psychomotrice diminuant l'initiative motrice et provoquant une neutralité émotionnelle utile dans les phases aiguës des psychoses afin de tempérer l'agitation du patient. L'effet sédatif va être particulièrement recherché au cours des schizophrénies et des états maniaques. On pourra constater chez le patient un état de passivité et de somnolences due aux effets antihistaminiques de la molécule.

3.1.2. L'effet antiproductif

L'effet antiproductif des neuroleptiques traduit leur efficacité sur les activités délirantes ou hallucinatoires particulièrement recherché dans le cadre de troubles paranoïdes. On constate dans la littérature que les neuroleptiques présentant un profil antiproductif marqué comme notamment les antipsychotiques de seconde génération sont responsables de troubles extrapyramidaux prononcés (Boettger et coll., 2014).

3.1.3. L'effet antidéficitaire

Les symptômes déficitaires ou négatifs qui peuvent apparaître au cours des psychoses sont classiquement l'indifférence, la pauvreté des expressions, le repli sur soi, la perte d'initiative et l'émoussement affectif. Le patient présente souvent une difficulté à terminer une tâche ou planifier des projets à long terme, une apparence physique négligée et un désintérêt pour sa toilette corporelle et

buccale. Les antipsychotiques typiques et atypiques montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs (Tsapakis et coll., 2015).

3.2 Classification chimique

La structure chimique des molécules permet, quant à elle, de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures. Dans la catégorie des neuroleptiques de première génération on retrouve les phénothiazines, constituées d'un noyau tricyclique dont le noyau central présente un atome de soufre et un atome d'azote opposé qui est porteur d'un radical variable qui déterminera des sous-classes. Ce radical peut être aliphatique, pipéridiné (contenant un atome d'azote entouré de plusieurs atomes de carbones) ou pipéraziné (contenant deux atomes d'azotes dans un cycle saturé). La géométrie de la chaîne latérale conditionne les effets hypnotiques et sédatifs de la molécule (Kremer, 1985).

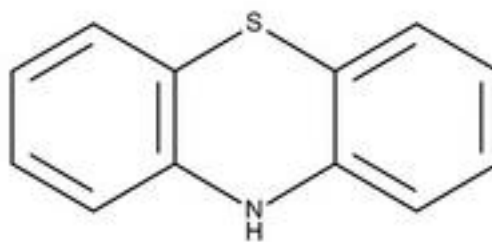


Figure1 : schéma représentant la molécule de phénothiazine dont dérivent les éléments de la famille des phénothiazines.

source : <http://www.merckmillipore.com/>

Les thioxanthènes sont dérivées des phénothiazines, elles présentent également une structure tricyclique de type phénothiazine mais à la place de l'atome d'azote se trouve un atome de carbone porteur d'une chaîne latérale variable (Dierick et coll., 2003). Les butyrophénones sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne soit pipéridinée comme l'halopéridol soit une chaîne diphenylbutylpipéridine présentant une meilleure affinité pour les

récepteurs dopaminergiques (Franck, 2005). Les benzamides dérivés du Primpéran® quant à eux présentent une structure plus complexe à part avec un cycle benzénique relié à plusieurs chaînes latérales dont un radical pipéridiné. Les neuroleptiques de seconde génération synthétisés plus tardivement et dans l'objectif de diminuer les effets secondaires appartiennent aux classes principales suivantes (Franck et Thibaut, 2005):

- Les dibenzodiazépines qui regroupent trois molécules commercialisées : la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, qui comportent chacune une structure tricyclique proche de celles des phénothiazines avec un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne latérale variable reliée au noyau heptagonal.
- Les benzisoxazoles qui présentent une structure bicyclique sont apparentées aux butyrophénones et possèdent des effets sur la symptomatologie négative de certaines maladies psychotiques chroniques comme la schizophrénie
- Les imidazolidinones

3.2.1. Les neuroleptiques de première génération

Il s'agit des premiers neuroleptiques qui ont été mis au point à partir des années 1950. Le premier neuroleptique a été la chlorpromazine commercialisée sous le nom de Largactil® par le laboratoire Rhône-Poulenc. La chlorpromazine qui à l'origine avait été synthétisée dans le but d'induire un état de détachement psychologique s'est avérée efficace sur les patients schizophrènes. Au cours des années suivantes, de nombreuses molécules dérivées de la famille des phénothiazines ont été créées. Les neuroleptiques agissent sur les neurones et plus spécifiquement sur les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal nerveux et ainsi la communication inter-neuronale. Le neurotransmetteur le plus visé par les premiers neuroleptiques mis au point est la dopamine entraînant une diminution de l'intensité des émotions permettant ainsi de réduire les symptômes psychotiques en luttant contre la désorganisation des pensées. En effet, il s'est avéré que les neuroleptiques classiques entraînent un blocage de la dopamine et notamment les récepteurs D2 (Lehmann et Ban, 1997). Si le blocage des récepteurs D2 de la dopamine permet de supprimer les symptômes

hallucinatoires, il est également à l'origine de troubles moteurs généraux invalidants que l'on regroupe sous le terme de « syndrome extrapyramidal » caractérisé par des tremblements et des mouvements désordonnés involontaires touchant aussi bien les membres supérieurs et inférieurs que la tête, le cou et la mâchoire. Ce syndrome dit également « parkinsonien » est provoqué en outre par l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques (Greenbaum et Lerer, 2015). Ces mouvements intempestifs, notamment de la mandibule, provoquent des pathologies oro-faciales telles que le bruxisme et des dysphagies altérant significativement la qualité de vie du patient (Clark et Ram, 2007) (Chaumartin et coll., 2012).

3.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération

Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, ces derniers ont été développés à partir des années 1970 afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants même si la littérature scientifique semble ne pas poser de consensus. Cette nouvelle génération de médicaments est réputée être plus spécifique et plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes (Marder et coll., 1991). Les neuroleptiques de seconde génération agissent tout comme les neuroleptiques de première génération sur le système dopaminergique mais également sur le système sérotoninergique (Okubo et Sahara, 2001). Contrairement à leurs prédécesseurs dont l'action antagoniste dopaminergique s'effectue sur l'ensemble des récepteurs de la dopamine du cerveau, ces molécules vont agir à différents niveaux et cibler des groupes de neurones permettant ainsi de contrôler de manière plus spécifique les effets (Kessler et coll., 2006). Leur profil de liaison privilégie d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT de la sérotonine, les récepteurs H1 de l'histamine, les récepteurs noradrénergiques et les récepteurs à l'acétylcholine (Deng et coll., 2010). Même si nous connaissons à l'heure actuelle les différentes cibles de ces molécules, le mécanisme d'action neurobiologique exact reste obscur car le blocage de ces récepteurs engendre des mécanismes de régulation et des cascades de réactions complexes.

4. Pharmacologie des neuroleptiques

4.1 Le domaine dopaminergique

4.1.1 La dopamine

La dopamine a été découverte par Arvid Carlsson en 1952 ; il s'agit d'un neurotransmetteur de formule brute $C_8H_{11}NO_2$ appartenant aux catécholamines, issu de l'acide aminé tyrosine synthétisé et libéré au niveau du système nerveux central, qui active les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (Thibault et coll., 2010). La réaction de synthèse est catalysée par deux enzymes : la tyrosine hydroxylase qui permet la transformation de la tyrosine en Dihydroxyphénylalanine appelé également L-DOPA, et la décarboxylase des acides aminés aromatiques qui aboutit à la dopamine. Après avoir été synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons pré-synaptiques, la dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques provenant du bourgeonnement de l'appareil de Golgi. Ces vésicules se dirigent progressivement vers l'extrémité de l'axone puis sont libérées dans la fente synaptique par exocytose. Les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique sous l'effet de l'augmentation de la concentration de l'ion calcium et les neurotransmetteurs vont alors pouvoir interagir avec les récepteurs (Ganong, 2003).

4.1.2. Les récepteurs dopaminergiques

Nous savons aujourd'hui grâce à l'avènement de la génétique moléculaire qu'il existe cinq gènes codant pour les récepteurs de la dopamine. Ces derniers peuvent être classés en deux groupes, de type D_1 (récepteurs D_1 et D_5), couplés à l'activation de l'adénylate cyclase par une protéine G et du type D_2 (D_2 , D_3 et D_4) couplés à l'inhibition de l'adénylate cyclase. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G servant dans la signalisation intracellulaire. Ils sont caractérisés par la présence de sept fragments protéiques transmembranaires qui interagissent avec la dopamine par l'intermédiaire de leur groupement NH_2 terminal extracellulaire déclenchant une cascade de réactions internes aboutissant à l'activation de la protéine G. En l'absence de signal, cette protéine qui est située au contact du récepteurs et qui est constituée de trois sous-unités α , β et γ , est liée à une molécule de GDP. La fixation de la dopamine

sur le récepteur active la libération du GDP et son remplacement par une molécule de GTP entraînant une libération de la sous-unité α qui va se lier à l'adénylate cyclase soit en l'activant soit en l'inhibant selon le type du récepteur dopaminergique avec comme conséquence la régulation de l'expression génique. La sous-unité α , liée à l'adénylate cyclase hydrolyse ensuite le GTP en GDP et le phosphate issu de la réaction provoque l'extinction du signal. La sous-unité α se détache de l'adénylate cyclase et se réassocie avec les sous-unités β et γ reformant la structure initiale de la protéine G. Les récepteurs de type D_1 associés à une activation de l'adénylate cyclase permettent une dépolarisation tandis que les récepteurs de type D_2 associés à une inhibition provoquent une hyperpolarisation de la membrane du neurone post-synaptique avec pour conséquence une diminution de la libération de neurotransmetteurs (Sokoloff et coll., 1993).

4.1.3 Les voies de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur qui agit principalement au niveau du système nerveux central sur les neurones dopaminergiques. Elle permet la régulation de nombreuses fonctions telles que le comportement, la cognition, les fonctions motrices, la motivation, le plaisir, le sommeil ou la mémorisation. Les corps cellulaires de ces neurones sont essentiellement situés dans le tronc cérébral au niveau du mésencéphale et dans une moindre mesure dans l'hypothalamus. L'action antagoniste des neuroleptiques s'exerce par l'intermédiaire de trois voies dopaminergiques.

4.1.3.1. La voie nigro-striatale

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques partent de la substance noire qui est un noyau du système nerveux situé au niveau du mésencéphale. Les axones se projettent dans le striatum constitué du noyau caudé et du putamen. Cette voie intervient dans le phénomène de contrôle des fonctions motrices (Ang, 2006). Cette voie est très largement impliquée dans la maladie de Parkinson puisque cette pathologie est caractérisée par une dégénérescence des neurones de la substance noire induisant une akinésie, c'est-à-dire un ralentissement de l'initiation d'un mouvement, une bradykinésie, d'une hypokinésie ainsi qu'une rigidité et des tremblements de repos (Beitz, 2014). L'action des neuroleptiques sur cette voie est

susceptible d'entraîner des symptômes extrapyramidaux se manifestant sous la forme d'un syndrome parkinsonien (Susatia et Fernandez, 2009).

4.1.3.2. La voie méso-cortico-limbique

Le corps cellulaire des neurones dopaminergiques sont situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et leurs axones se projettent sur la région ventrale du striatum où se trouve le noyau accubens qui joue un rôle central dans le circuit de la récompense. Les axones se projettent également sur le système limbique constitué de l'amygdale qui est impliquée dans l'expression des émotions et l'hippocampe qui est une structure cérébrale impliquée dans la mémoire (Young et coll., 2011).

4.1.3.3. La voie tubéro-infundibulaire

La dopamine joue également un rôle de neuro-hormone sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Albanese et coll., 1986). Des neurones situés dans l'hypothalamus font synapse dans l'hypophyse libérant de la dopamine qui exerce un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. Les neuroleptiques entraîne au niveau de cette voie une levée de l'inhibition de la sécrétion de prolactine pouvant conduire à l'apparition d'une hyperprolactémie avec pour conséquences possibles une aménorrhée et/ou une galactorrhée chez la femme et une impuissance chez l'homme (Haddad et Wieck, 2004). Certains auteurs rapportent également une diminution de la densité osseuse chez les patients schizophrènes sous traitements antipsychotiques induit par l'hyperprolactinémie (Meaney et coll., 2004).

4.2. Le domaine sérotoninergique

4.2.1. La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine de formule brute $C_{10}H_{12}N_2O$, issue du tryptophane. La sérotonine se distribue principalement dans les cellules entérochromaffines du tube digestif (95%), dans le système nerveux central, en particulier dans le tronc cérébral et dans le cortex où elle y joue le rôle de neurotransmetteur et dans les plaquettes. La réaction de synthèse est catalysée par deux enzymes : la tryptophane hydroxylase ainsi que la 5-hydroxytryptophane décarboxylase qui est une décarboxylase non spécifique qui intervient également

dans la synthèse de la dopamine. La sérotonine synthétisée dans le cytoplasme est ensuite stockée dans les vésicules pré-synaptiques issues de l'appareil de Golgi par des transporteurs communs aux diverses monoamines. L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison synaptique provoque l'exocytose des vésicules dans la fente synaptique par fusion des vésicules avec la membrane plasmique du neurone. La sérotonine va alors interagir avec les récepteurs sérotoninergiques du neurone post-synaptique ou subir une recapture en activant des autorécepteurs situés sur la membrane du neurone présynaptique (on les appelle des autorécepteurs car ils sont reconnus par le neuromédiateur synthétisé dans les neurones qui les portent) (Voet et Voet, 2004).

4.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques

Tout comme les récepteurs dopaminergiques, les récepteurs sérotoninergiques sont des récepteurs couplés à des protéines G. Parmi ces récepteurs on distingue : les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1C} et 5-HT₂. Il est à noter que dans le cadre d'une médication antipsychotique par des neuroleptiques de seconde génération ce sont les récepteurs 5-HT₂ qui sont majoritairement impliqués (Mocci et coll., 2014). Selon le sous-type de récepteurs, la protéine G va activer soit une phospholipase C soit l'adénylate cyclase. Ces récepteurs sont constitués d'une protéine unique comportant sept domaines hydrophobes localisés dans la membrane plasmique sous forme d'hélices α . L'extrémité N-terminale est située à l'extérieur de la cellule tandis que l'extrémité C-terminale est intracellulaire et participe à la reconnaissance de la sous-unité α des protéines G (Nichols et Nichols, 2008). La stimulation des autorécepteurs pré-synaptiques provoque une inhibition de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques constituant alors un frein à la libération de 5-HT, ainsi plus il y aura de sérotonine émise par le neurone, plus il y en aura de recaptée par les autorécepteurs pour freiner toute nouvelle libération. On a donc un mécanisme de rétroaction négative. La sérotonine est impliquée dans la régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou le contrôle moteur. Les neuroleptiques de seconde génération ont un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ constituant leur caractéristique centrale (Melzer et coll., 2003).

4.2.3. Les voies de la sérotonine

Le corps cellulaire des neurones sérotoninergiques se trouvent dans les noyaux médians du raphé du tronc cérébral. Leurs axones se projettent sur certaines régions de l'hypothalamus, sur le néocortex, sur le système limbique et sur la moelle épinière (Zarrindast et coll., 2014). Certaines fibres descendantes se projettent sur la corne postérieure afin d'inhiber la transmission des signaux douloureux. Afin d'illustrer le rôle de la sérotonine et son intérêt dans le traitement des psychoses, il convient de prendre l'exemple du LSD (acide lysergique diéthylamide). Cette molécule, dérivée d'alcaloïde, est très largement connue pour ses propriétés hallucinogènes qui induisent une forte altération de la pensée et des perceptions sensorielles. Le LSD agit sur les synapses des neurones sérotoninergiques en se liant aux récepteurs 5HT_{2A} (Halberstadt et Geyer, 2013). Il s'agit donc d'un agoniste sérotoninergique. Comme nous avons pu le voir précédemment, les neuroleptiques atypiques sont des antagonistes de la sérotonine, qui en bloquant les récepteurs 5HT₂ permettent de contrôler les symptômes hallucinatoires chez les patients souffrant de délires chroniques notamment dans le cas des patients schizophrènes.

4.3. Le système cholinergique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur de formule brute : C₇ H₁₆ O₂ N, présentant une fonction ester et une fonction ammonium quaternaire. La charge positive sur l'azote qui donne un ammonium quaternaire est un pôle cationique important pour la liaison aux récepteurs. La fonction ester (-COO) joue également un rôle dans la liaison avec le récepteur, mais elle intervient surtout dans l'hydrolyse de l'acétylcholine par la cholinestérase pour l'arrêt du signal, d'où l'action fugace de l'acétylcholine. Cette molécule joue un rôle important à la fois dans le système nerveux central, où elle intervient dans l'apprentissage et la mémoire, mais également au niveau du système nerveux autonome, notamment dans les fonctions végétatives comme la salivation. L'acétylcholine est produite par l'enzyme choline acétyltransférase à partir de l'acétyl-coenzyme A qui est une molécule issue du métabolisme du glucose. Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action de l'acétylcholine sont qualifiés de cholinergiques et sont classés en deux types : les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques (Page et coll., 1997).

4.3.1. Les récepteurs nicotiques

Ils appartiennent à la « superfamille » canaux ioniques et sont localisés sur les muscles striés squelettiques au niveau de la jonction neuro-musculaire. On les retrouve également sur les neurones centraux et périphériques, notamment au niveau des corps cellulaires des neurones postganglionnaires des voies sympathiques et parasympathiques. Ce sont des protéines pentamériques transmembranaires constitués de plusieurs sous-unités différentes α , β , γ et δ . Au niveau de la jonction neuro-musculaire, la fixation de l'acétylcholine au récepteur nicotinique de la fibre musculaire déclenche une augmentation de la concentration d'ion sodium Na^+ , provoquant ainsi une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation aboutit à un potentiel d'action qui se propage le long du sarcolemme (membrane musculaire) en libérant des ions calcium Ca^{2+} présents dans les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. La fixation des ions calcium au niveau de la Troponine C permet la mise en place des ponts actine-myosine générant une contraction musculaire (Sherwood, 2006). Les récepteurs nicotiques musculaires jouent un rôle pivot dans l'initiation de la contraction musculaire, tandis que les récepteurs nicotiques neuronaux exercent plutôt une influence modulatrice sur le système nerveux central. Ils peuvent être présents du côté pré-synaptique où ils jouent un rôle de contrôle et de modulation de la libération de divers neurotransmetteurs. Lorsque l'acétylcholine se fixe sur les récepteurs nicotiques neuronaux, cela provoque une entrée d'ions sodium Na^+ dans la cellule, à l'origine d'un potentiel post-synaptique excitateur. Cette dépolarisation membranaire se propage le long de l'axone du neurone sous forme de potentiel d'action axonal entraînant une ouverture des canaux calciques. L'entrée des ions calcium Ca^{2+} intracellulaire permet une exocytose des neurotransmetteurs contenus dans les vésicules pré-synaptiques (Le Novère et coll., 1993).

4.3.2. Les récepteurs muscariniques.

Ce sont des récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G. Le site de liaison de l'acétylcholine est situé au cœur des hélices transmembranaires. On distingue cinq récepteurs différents : M1, M2, M3, M4 et M5, qui vont soit activer une phospholipase C, soit inactiver l'adénylate cyclase (Ishii et Kurachi, 2006). Les récepteurs muscariniques sont localisés au niveau des neurones parasympathiques

post-ganglionnaires qui interviennent dans la régulation du fonctionnement des différents organes (Tobin et coll., 2009). Ils permettent l'activation des pompes H^+ / K^+ ATPases au niveau de l'estomac, un myosis par contraction du sphincter irien, une diminution de la vitesse de conduction électrique auriculo-ventriculaire ralentissant le rythme cardiaque et diminuant la force contractile, une bronchoconstriction, une contraction de l'urètre et un relâchement du sphincter vésical permettant la miction. Sur le plan digestif, les récepteurs muscariniques une fois activés provoquent une augmentation du péristaltisme et un relâchement sphinctérien accélérant le transit. D'autre part, ils augmentent les sécrétions du tube digestif et des glandes annexes, notamment celles des glandes salivaires (Brooker, 2001).

4.4 Pharmacocinétique des neuroleptiques

La pharmacocinétique est une sous-discipline de la pharmacologie qui a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Cette discipline permet de définir la voie d'administration la plus adaptée du médicament et d'optimiser le schéma posologique. Elle comprend schématiquement quatre phases de la vie du médicament une fois ingérée : son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et son élimination (Landry, 2012).

4.4.1. Les paramètres pharmacocinétiques

La pharmacocinétique repose sur l'étude de la variation de la concentration plasmatique du médicament qui constitue l'un des seuls paramètres véritablement accessibles. Cependant pour évaluer le devenir du médicament on utilise fréquemment d'autres paramètres.

4.4.1.1. La biodisponibilité

C'est la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle est particulièrement intéressante à connaître dans la mesure où la dose administrée n'est pas forcément égale à la dose qui va effectivement agir. Dans un souci de sélectivité on recherche toujours des biodisponibilités élevées, c'est-à-dire proche de 100% afin d'éviter des interactions conduisant à des surexpositions inattendues (Toutain et Bousquet-Melou, 2004). En ce qui concerne les neuroleptiques, les valeurs de biodisponibilité sont très variables

d'une molécule à l'autre et éminemment variable d'un sujet à l'autre d'où la nécessité d'adapter la posologie en fonction de chaque patient (Scarff et Casey, 2011).

4.4.1.2. La demi-vie plasmatique

Notée $T_{1/2}$, il s'agit du temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié. Elle permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament. A titre d'exemple, les produits dont la demi-vie est longue comme l'haloperidol (entre 12 et 38 heures) autorise des prises uniques tandis que certaines molécules comme la pipotiazine (entre 7 et 12 heures) nécessitent plusieurs prises quotidiennes (Franck et Thibaut, 2005).

4.4.1.3. La clairance

C'est le volume plasmatique totalement épuré de la substance par unité de temps.

4.4.2. L'absorption

Il s'agit de l'étape qui conduit le produit administré de son site d'administration à la circulation générale. Caractérisée par la biodisponibilité, elle permet de déterminer la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Cette phase dépend majoritairement du mode d'administration et de la forme galénique du médicament. Les neuroleptiques sont pratiquement tous administrables per os. Seulement quelques-uns sont administrables par voie intramusculaire comme l'Haldol® afin d'augmenter la durée d'effet, améliorer l'observance et prévenir les rechutes (Samalin et coll., 2014). Dans le cas d'un neuroleptique administrable per os, ce dernier après avoir été ingéré, arrive dans l'estomac où il commence à se désagréger sous l'effet du pH gastrique. Une partie du principe actif traverse la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine tandis que l'autre partie continue sa route dans le duodénum. Une fois arrivé dans l'intestin, le neuroleptique doit ensuite franchir la muqueuse digestive constituée d'un épithélium prismatique. Pour traverser la double couche lipidique membranaire des cellules intestinales, plusieurs mécanismes interviennent faisant appel à des canaux, des transporteurs, un gradient de concentration ou simplement une diffusion passive. Le mécanisme de traversée de la membrane dépendra de la taille de la molécule, de sa lipophilie ou de ses propriétés d'ionisation mais dans le cas des neuroleptiques il s'agit principalement d'une diffusion trans-épithéliale passive. Lorsque la molécule a franchi la barrière des

entérocytes, elle se retrouve dans la veine porte qui conduit le sang provenant des organes digestifs vers le foie afin d'y être plus ou moins métabolisée avant son arrivée dans la circulation générale. On appelle ce phénomène « l'effet de premier passage hépatique » qui généralement diminue la biodisponibilité du médicament et peut donc entraîner une diminution de l'effet thérapeutique. Le médicament quitte le foie par la veine hépatique qui se jette dans le système cave pour atteindre le cœur et se distribuer dans la circulation générale.

4.4.3. La distribution

Il s'agit du processus de répartition de la substance active dans l'ensemble des tissus et organes. Dans le plasma, le médicament absorbé se retrouve sous deux formes : soit une forme inactive liée aux protéines (albumine, lipoprotéines, gammaglobulines), soit une forme active libre et diffusible pouvant exercer son action thérapeutique. La fixation protéique exprimée en pourcentage de la dose administrée est un phénomène variable en fonction de la nature du principe actif. Elle est par exemple de 17% pour l'amisulpride qui appartient à la classe des benzamides tandis qu'elle est de 90% pour la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) (Mauri et coll., 2014) . C'est donc la forme libre du neuroleptique qui va franchir la barrière hémato-encéphalique du cerveau pour agir sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

4.4.4. La métabolisation

Une fois que le neuroleptique a agi, il va être dégradé avant d'être éliminé. En effet, les neuroleptiques étant des molécules liposolubles, ils ne peuvent pas être excrétés par voie urinaire à l'état natif sans subir de biotransformation préalable. La majorité des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 mais il faut cependant noter qu'ils ont déjà subi une dégradation partielle au niveau intestinal avant de rejoindre la circulation générale (Dima, 2009). Les biotransformations ont lieu dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes par des réactions d'hydroxylation (aromatique, acyclique et alicyclique), de sulfoxydation, de désamination, de désalkylation et d'oxydation. Il en résulte de nombreux métabolites dont la majorité sont inactifs, les autres, quant à eux, sont souvent responsables des effets indésirables anticholinergiques ou adrénolytiques. Le métabolisme des neuroleptiques est variable qualitativement et quantitativement selon l'âge et le sexe

et la présence ou non d'association thérapeutique. De plus, l'alimentation ou certaines habitudes de vie peuvent influencer l'activité du cytochrome P450 comme une consommation élevée de jus de pamplemousse qui inhibe le cytochrome P450 entraînant une augmentation du taux du médicament (Hyunmi et coll., 2006). Au contraire, le tabagisme augmente l'activité du cytochrome P450 et, par conséquent, accroît la dégradation du médicament d'où la nécessité d'augmenter les doses des neuroleptiques chez les fumeurs (Schein, 1995).

4.4.5. L'élimination

Après avoir subi les biotransformations nécessaires pour les rendre hydrosolubles, les neuroleptiques sont principalement éliminés d'une part, par voie hépatique et d'autre part, par voie rénale par filtration du plasma à travers les capillaires glomérulaires par sécrétion et réabsorption tubulaire (Dahl, 1990). La filtration glomérulaire ne concerne que la fraction libre des neuroleptiques, et fait intervenir un mécanisme de diffusion passive. La sécrétion tubulaire concerne surtout la fraction ionisée hydrosoluble de la forme libre, alors que la réabsorption tubulaire se charge uniquement de l'élimination de la forme non ionisée liposoluble. L'auto-épuration du médicament se caractérise par la clairance et prend en compte les trois modes d'éliminations précédemment décrits.

5. Les indications du traitement neuroleptique

5.1. Les troubles psychotiques

Le terme de « psychose » désigne des états psychiques caractérisés par une altération profonde de la conscience du sujet et de son rapport avec la réalité (Besançon, 1993). On distingue d'une part, les psychoses aiguës caractérisées par un début brutal comme les bouffées délirantes aiguës où le délire éclot de manière soudaine et d'autre part, les psychoses chroniques qui, elles, sont caractérisées par une durée supérieure à six mois et qui s'installent plus lentement avec l'apparition de symptômes prodromiques comme un isolement ou un retard d'apprentissage. Nous nous focaliserons d'avantage sur les troubles psychotiques chroniques car leur traitement nécessite une médication au long cours plus révélatrice des effets secondaires.

5.1.1. La schizophrénie

La croyance populaire associe la schizophrénie à un dédoublement de la personnalité ou à un trouble de la personnalité multiple : il convient d'emblée de préciser que cette croyance est erronée. Comme les autres psychoses, la schizophrénie se manifeste par une perte de contact avec la réalité. C'est Eugène Bleuler, psychiatre suisse, qui en 1911 a employé pour la première fois le terme de « schizophrénie », du grec *schizein* : fendre et de *phrên* : esprit, littéralement « esprit fendu » afin de remplacer le terme de « démence précoce » autrefois utilisé pour désigner les patients souffrants de psychoses chroniques (Azorin et coll., 2008). Il s'agit d'un trouble sévère neuropsychiatrique chronique qui implique une profonde perturbation psychopathologique de la cognition, des émotions, de la perception et d'autres aspects du comportement. La maladie est caractérisée par plusieurs symptômes : des symptômes dits positifs comme la présence d'idées délirantes, d'hallucinations, d'un comportement ou d'un discours désorganisé et de symptômes dits négatifs comme un repli sur soi, une perte de volonté, un apragmatisme ou un émoussement affectif (Schultz et coll., 2007). Il en résulte un appauvrissement des relations interpersonnelles et des difficultés dans la vie professionnelle. « Aucun symptôme isolé n'est pathognomonique de la schizophrénie ; le diagnostic implique la reconnaissance d'une constellation de signes et de symptômes associés à une altération du fonctionnement social ou des activités » (American psychiatric

association, 2000). La prévalence de la maladie s'élève à 1% et n'épargne aucun lieu géographique, elle débute à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune (entre 18 et 25 ans) et touche autant les hommes que les femmes. Malgré les avancées de la science, l'étiopathogénie reste obscure. Cependant plusieurs théories ont vu le jour. L'une d'entre elle semble particulièrement intéressante et fait intervenir une dérégulation des neurotransmetteurs cérébraux dont notamment la dopamine (Yin et coll., 2012). Malheureusement, la littérature scientifique présente à ce sujet de nombreux résultats contradictoires et il est à ce jour encore impossible de déterminer avec exactitude l'origine de cette maladie.

5.1.2. Délires paranoïaques ou trouble délirant

Il s'agit d'un ensemble de troubles psychopathologiques se manifestant par une altération de la perception de la réalité associée à une conviction inébranlable. Contrairement à la schizophrénie, les sujets atteints conservent une certaine adaptation sociale et ne sont pas complètement marginalisés. Dans la 4^e édition du manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-IV), ouvrage de référence dans le milieu de la recherche psychiatrique, élaboré par l'*American Psychiatry Association*, le trouble délirant se définit par la présence d'idées délirantes et l'absence d'hallucinations. L'âge d'apparition est situé entre 30 et 50 ans. Les thèmes sont divers et peuvent faire intervenir la passion, on parlera dans ce cas de délire érotomaniaque, lorsque le patient est persuadé d'être aimé par quelqu'un souvent d'un rang social plus élevé (Cipriani et coll., 2012). On peut citer également le délire de filiation où le patient est persuadé d'une ascendance illustre ainsi que le délire hypochondriaque où le patient croit fermement être atteint par une maladie. Le type de délire le plus répandu est celui de persécution où le patient a l'impression d'être humilié, suivi, espionné et tourmenté pouvant parfois le conduire à la violence. La prise en charge de ces patients est très délicate dans la mesure où le patient n'a pas forcément conscience de sa pathologie. Ainsi le thérapeute ne doit pas s'opposer au délire mais au contraire faire preuve d'empathie et établir une véritable relation thérapeutique pour amener le patient à accepter un traitement médicamenteux neuroleptique (Franck, 2012).

5.2. Les troubles du comportement

5.2.1. Chez l'enfant

Certaines pathologies affectent profondément le comportement de l'enfant dont notamment les troubles envahissants du développement (TED). La classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation Mondiale de la Santé, référence dans le domaine médical, définit les TED comme étant : « un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations ». Il convient de noter que l'autisme, trouble développemental de l'enfant le plus connu, appartient aux TED. La prise en charge des problèmes de comportement chez les enfants intellectuellement handicapés ou atteint de pathologies comme les troubles du spectre autistique peut s'avérer difficile. Le manque de compréhension de ces enfants peut parfois aboutir à des gestes d'agressivité. Dans le cadre du syndrome d'Asperger qui constitue un désordre neurodéveloppemental appartenant au spectre autistique, il n'est pas rare que les patients atteints présentent des troubles psychotiques (Deb et coll., 2014), en plus des symptômes traditionnels d'isolement et de retard de communication. Certains médicaments antipsychotiques peuvent être prescrits pour leurs effets sédatifs afin que l'enfant montre moins d'irritabilité comme c'est le cas de l'aripiprazole (Hing et Pringsheim, 2012).

5.2.2. Chez la personne âgée hospitalisée

L'avancée en âge peut parfois s'accompagner d'une modification du comportement avec l'apparition d'une opposition ou d'une agressivité aussi bien physique que verbale. Elle se traduit généralement par une volonté de reprendre une part de contrôle face à une situation de dépendance. Il peut s'agir également d'une manière de communiquer un malaise lorsque le patient n'arrive plus à l'exprimer. Il n'est pas rare d'observer chez la personne âgée hospitalisée une agitation, de l'anxiété et des psychoses lorsqu'elle est atteinte de démence. Ces psychoses se traduisent généralement par des hallucinations, des illusions et des troubles de l'identification, en rapport avec la détérioration globale des fonctions cognitives. L'agressivité et l'agitation sont des troubles fréquents dans les établissements hospitaliers pour personnes âgées dépendantes avec une prévalence moyenne de 81% chez les

patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Jost et Grossberg, 1996) et constituent un véritable obstacle à la relation thérapeutique. L'agitation légère peut être contenue par une attitude calme, ferme mais non hostile. En revanche, l'approche médicamenteuse est indispensable dans le cas d'une agitation sévère. Dans les médicaments prescrits on retrouve le tiapridal et l'halopéridol qui restent les molécules les plus utilisées. Cependant depuis quelques années, de nombreuses études ont mis en exergue la survenue d'effets indésirables graves liés à l'utilisation des neuroleptiques chez la personne âgée démente avec un risque majoré de chutes (Douglas Ian et Smeeth, 2008), d'accidents vasculaires cérébraux et de décès par rapport à la personne âgée démente qui ne prend pas de neuroleptiques (Shin et coll., 2013).

5.3. Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires ou psychose maniaco-dépressive se caractérisent par une alternance entre épisodes dépressifs et maniaques. Les épisodes dépressifs sont marqués par des sentiments de tristesse et de désespoir, d'incapacité à éprouver du plaisir et par une impression de solitude tandis que les épisodes maniaques sont marqués par une hyperactivité physique et psychique, une euphorie, une perte de l'inhibition ainsi qu'un intérêt soudain pour des activités sortant de l'ordinaire (Vacheron-Trystram et coll., 2004). Si la pathologie bipolaire n'est pas correctement prise en charge, elle peut évoluer de manière sévère avec des symptômes beaucoup plus prononcés pouvant conduire à des pratiques à risques comme un abus de substances psychoactives illicites, de tentatives de suicides voir de suicides. En effet, 80% des patients souffrants de troubles bipolaires ont eu des pensées suicidaires ou réalisé une tentative de suicide au cours de leur vie (Valtonen et coll., 2005). Il n'est pas rare de rencontrer chez ces patients des idées délirantes que l'on qualifie de congruentes à l'humeur c'est-à-dire en rapport avec l'état psychologique du patient. En phase dépressive, le patient peut présenter des délires de culpabilité, de possession ou de damnation. En phase maniaque, les délires seront plutôt à thème de grandeur ou d'immortalité. Les mécanismes des délires sont interprétatifs ou hallucinatoires. Les médicaments prescrits sont généralement des thymorégulateurs comme le lithium ou la carbamazépine mais on peut y adjoindre des antipsychotiques en phase maniaque comme l'aripiprazole ou la risperidone (Fountoulakis et coll., 2011).

6. Les effets indésirables des neuroleptiques sur l'appareil odonto-stomatologique

6.1. L'hyposialie

Il est nécessaire de faire la distinction entre la sécheresse buccale ou xérostomie, qui est une sensation subjective, et l'hyposialie qui est un déficit fonctionnel des glandes salivaires (Navazesh, 2002). La présence de manifestations cliniques objectives est obligatoire pour poser ce diagnostic.

6.1.1. Rappel sur la sécrétion salivaire

La salive est un liquide biologique sécrété par les glandes salivaires qui assure de multiples fonctions dans la cavité buccale. Elle permet l'élocution en lubrifiant la cavité buccale, la digestion par la formation du bol alimentaire et la protection de la muqueuse buccale et des dents en maintenant un pH buccal constant grâce à son pouvoir tampon et ses propriétés antimicrobiennes.

On distingue les glandes salivaires principales qui sont au nombre de six, trois paires symétriques de chaque côté (les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sublinguales), des glandes salivaires accessoires de petites tailles et très nombreuses, dispersées dans le chorion de la muqueuse buccale, excepté au niveau des gencives. Les glandes salivaires sont constituées de plusieurs lobules, eux-mêmes formés de plusieurs acini entourés de cellules myoépithéliales dont la contraction permet l'éjection de la salive. Il existe des acini séreux sécrétant des grains contenant des enzymes comme le lysozyme ou l' α -amylase, des acini muqueux responsables de l'aspect visqueux de la salive et des acini mixtes. La salive sécrétée par les acini est collectée par des canaux qui s'ouvrent dans la cavité buccale au niveau d'un ostium. Le débit total moyen est de 750ml à 1,5 L/24h et est très variable d'un moment à l'autre : le débit devient quasi nul pendant le sommeil. En ce qui concerne la composition et les caractéristiques générales de la salive, il s'agit d'un liquide fortement aqueux (99% d'eau), très hypotonique par rapport aux autres fluides biologiques (en particulier le plasma), dont le pH moyen est de 6 en l'absence de toute stimulation. On retrouve de très nombreuses protéines comme l' α -amylase qui intervient dans la digestion en attaquant les liaisons α 1-4 de l'amidon en produisant du maltose et du glucose ; des mucines qui constituent un mucus recouvrant les aliments facilitant leur passage dans le tube digestif ; des immunoglobulines qui se combinent avec les bactéries du milieu buccal pour leurs

interdire toute fixation épithéliale. A côté de ces différents éléments protéiques, on rencontre également des éléments inorganiques comme du sodium, du potassium, du calcium, des phosphates et des bicarbonates qui interviennent dans le pouvoir tampon. La diffusion de ces ions dans la couche superficielle de l'émail, comme le calcium, le phosphore, le magnésium, et le fluor, en augmente la dureté de surface, diminue sa perméabilité, et augmente sa résistance à la carie (De Almeida et coll., 2008).

6.1.2. Physiopathologie

Le contrôle de la sécrétion salivaire est sous la dépendance des deux divisions, ortho- et parasympathique, du système nerveux autonome. Si ces deux systèmes déclenchent habituellement des effets physiologiques antagonistes au niveau des organes qu'ils innervent, leur action est complémentaire au niveau des glandes salivaires. L'acétylcholine qui représente le principal médiateur de la production aqueuse et ionique de la salive, est affectée par la prise d'antipsychotiques. L'effet anticholinergique des neuroleptiques crée une diminution de la quantité de production salivaire en bloquant les récepteurs cholinergiques muscariniques des neurones parasympathiques post-ganglionnaires. Il semblerait également que les médicaments antipsychotiques puissent avoir une action destructrice indirecte sur les cellules épithéliales des acini glandulaires en provoquant une atteinte axonale dégénérative des nerfs à destinée sécréto-trophique (Beuvon et coll., 2007).

En effet, ces médicaments partagent tous un effet atropinique à l'origine d'une inhibition de la sécrétion salivaire en se fixant sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine au niveau du système nerveux par un mécanisme antagoniste compétitif.

6.1.3. Complications de la xérostomie

La diminution de la sécrétion salivaire est particulièrement mal ressentie par les patients. Elle est à l'origine d'un véritable handicap, gênant la phonation, la mastication, la déglutition et favorisant les caries, les parodontopathies et les infections buccales (Saleh et coll., 2015).

6.1.3.1. La carie dentaire

La carie dentaire est un processus pathologique résultant de la dissolution acide d'origine externe des tissus minéralisés de la dent. Cette dissolution se propage de manière centripète vers l'intérieur de la dent, de la surface de l'émail ou du cément vers la dentine en direction pulpaire. Les quatre facteurs fondamentaux responsables de la carie sont : la flore bactérienne, une alimentation riche en sucre, le terrain individuel, le temps et la fréquence d'exposition des aliments ingérés. La baisse des défenses salivaires (Lysozyme et IgA sécrétoire), une diminution du pouvoir tampon ainsi que l'absence de nettoyage physiologique permettent une prolifération de la plaque bactérienne (Dowd, 1999). La lésion carieuse démarre par une longue plage de déminéralisation amélaire contigüe à une zone d'accumulation de la plaque dentaire. Cette dernière est constituée en majorité par des streptocoques, des actinomyces et des lactobacilles qui en métabolisant les sucres ingérés, produisent des acides responsables de la déminéralisation. Chez les patients souffrant d'hyposialie les caries se développent en particulier sur le site 3 dans la classification SiSta, elles sont appelées caries serpentineuses. Le processus se propage en direction de la dentine en suivant l'orientation des prismes d'émail. La déminéralisation se poursuit le long des tubuli dentinaires en direction de la pulpe faisant apparaître un phénomène de cavitation provoqué par la protéolyse du collagène de la matrice organique dentinaire. L'évolution du processus carieux délabre la dent et la rend plus fragile, et lorsque la lésion carieuse atteint le parenchyme pulpaire, des douleurs spontanées intenses apparaissent. A ce stade, le chirurgien-dentiste devra procéder à une pulpectomie puis à une obturation tridimensionnelle étanche du réseau canalaire endodontique de la dent afin d'éradiquer la sensation douloureuse et prévenir l'extension de l'infection au tissu de soutien de la dent. Si le traitement endodontique n'est pas réalisé à temps, les bactéries issues de la lésion carieuse peuvent coloniser le parodonte apical et provoquer un abcès apical avec des douleurs au contact occlusal très intense. Dans le cadre d'une sécheresse buccale induite par des neuroleptiques, la carie apparaît le plus souvent au niveau du collet des dents puis se propage au reste de la dent (Vucićević-Boras et coll., 2002).



Figure 2 : photo intra-buccale révélant la présence
de lésions carieuses cervicales au décours
d'une hyposialie

source : <http://www.moderndentistry.com.au/main-blog-2014-09-04-from-drooling-to-dry-mouth-and-everything-in-between>

6.1.3.2. Les parodontopathies

On regroupe sous ce terme l'ensemble des maladies infectieuses et inflammatoires des tissus de soutien de la dent (le parodonte) liées à la présence de germes bactériens inclus dans le biofilm dentaire. Le premier stade de la maladie parodontale est la gingivite : il s'agit d'une inflammation touchant l'épithélium et le tissu conjonctif gingival sans atteinte de l'os alvéolaire ou de l'attache épithéliale. La gencive est rouge, inflammatoire, plus ou moins hypertrophiée et le saignement gingival est habituel, même après un traumatisme local léger ou le brossage. Si la gingivite n'est pas soignée, l'inflammation va s'étendre aux tissus parodontaux profonds et provoquer une migration apicale de l'attache épithéliale le long de la racine, ainsi qu'une résorption de l'os alvéolaire : c'est le stade de parodontite. Le patient qui souffre de sécheresse buccale ne bénéficie pas du potentiel antimicrobien de la salive ni de son effet de chasse qui perturbe l'adhésion des bactéries aux tissus dentaires et parodontaux (*American Dental Association, 2002*). La présence des bactéries de la plaque dentaire induit la libération de différents médiateurs inflammatoires comme l'histamine ou les dérivés de l'acide arachidonique entraînant une vasodilatation responsable de la congestion de la gencive. Les cellules fibroblastiques du tissu conjonctif gingival libèrent des métalloprotéases matricielles responsables de la destruction tissulaire parodontale. Il se forme alors des poches

parodontales, caractéristiques du stade de parodontite, qui lorsqu'elles ne sont pas traitées aboutissent à la perte prématurée de la dent par manque de soutien osseux (*American Academy of Periodontology, 2004*).

6.1.3.3. Les candidoses buccales

C'est le nom générique des maladies provoquées par des champignons unicellulaires blastosporés appartenant aux levures du genre *Candida*. Seul *Candida albicans* est un saprophyte exclusif des muqueuses buccales qui sous l'influence de facteurs favorisants comme l'hyposialie, passe de l'état saprophyte à l'état parasitaire (Cannon et Chaffin, 1999). En effet, *Candida albicans* prolifère plus facilement en milieu acide car l'hyposialie provoque une acidification du pH buccal. Sur le plan clinique la candidose se manifeste par une stomatite érythémateuse diffuse qui s'accompagne de douleurs à type de cuisson, de goût métallique et de gêne à la mastication (Ng, 2013). A l'examen, la muqueuse apparaît desséchée et rouge. La langue est plus ou moins dépapillée et l'érythème peut toucher également la voute palatine et les joues. Les plages érythémateuses sont progressivement recouvertes par un enduit blanchâtre qui se détache facilement au grattage. Il s'agit d'un signe caractéristique de la candidose aiguë membraneuse. Le diagnostic est généralement facile mais en cas de doute, un prélèvement peut être effectué afin de mettre en évidence les formes mycéliennes des levures. Les candidoses buccales sont souvent douloureuses et perturbent la déglutition du patient qui éprouve alors des difficultés à s'alimenter normalement. Si elle n'est pas traitée, la candidose devient chronique avec apparition de plaques blanches bleutées ou grisâtres, parakératosiques, plus ou moins épaisses, associées à une sensibilité aux aliments épicés ainsi que des brûlures linguales.

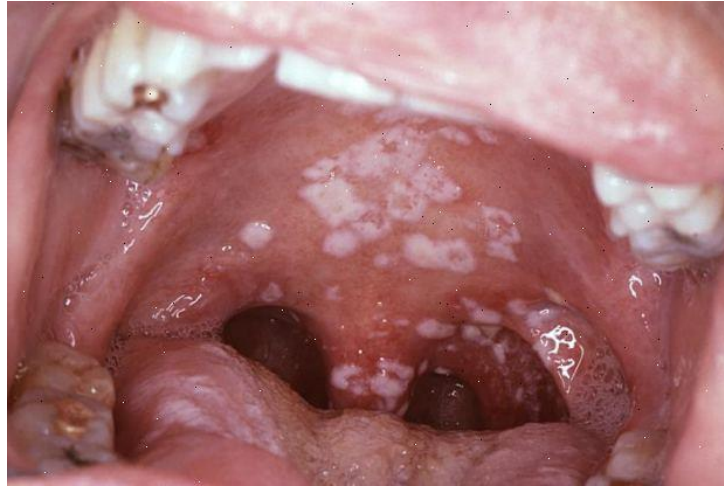


Figure 3 : photo intra-buccale mettant en évidence des lésions leucoplasiques palatines typiques d'une candidose buccale

source : <http://www.fascicules.fr/image-medicale-dermatologie-photographie-candidose-buccale-muguet-267.html?PHPSESSID=fdaec5e25afab05b7de22b24161d1022>

6.1.3.4. L'altération de la rétention des prothèses

Chez le patient porteur d'une prothèse amovible, l'hyposialie va altérer considérablement la rétention des prothèses, surtout chez les patients porteurs de prothèses amovibles complètes. En effet, lors de la réalisation des prothèses amovibles complètes, le praticien enregistre le futur joint périphérique de la prothèse en réalisant une empreinte anatomo-fonctionnelle du complexe ostéo-muqueux grâce à un porte-empreinte individuel et à un matériau à empreinte. L'obtention d'un joint périphérique, va permettre d'emprisonner un film de salive entre d'une part la muqueuse et d'autre part la résine prothétique. Ce film salivaire joue un rôle essentiel dans la rétention de la prothèse de par ses propriétés physico-chimiques comme l'adhésion, la cohésion, la tension superficielle et la mouillabilité (Marton et coll., 2004). De plus, en cas de xérostomie, la salive ne joue plus son rôle de lubrification et de protection de la muqueuse buccale, rendant le port des prothèses amovibles difficilement tolérable. Ainsi l'hyposialie favorisera les lésions traumatiques de la muqueuse buccales en rendant instables les éléments prothétiques amovibles.

6.1.3.5. L'élocution et la phonation

La salive a une activité importante de lubrification qui provient des propriétés des mucines qu'elle contient. En quantité insuffisante, le patient ressentira un désagrément lors de la prise de parole par une difficulté à mouvoir la langue pour articuler les sons (Roh coll., 2006). L'instabilité des prothèses, la présence d'ulcérations traumatiques ou d'infections candidosiques peuvent aggraver les troubles de l'élocution.

6.1.3.6. Troubles de la perception du goût

La salive est l'agent solubilisant des saveurs leur permettant un meilleur contact avec les papilles gustatives. De plus, la salive contient des molécules telles que la gustine (anhydrase carbonique IV) qui avec les ions Zn^{2+} contribue à la perception du goût (Fabian et coll., 2015). A long terme, une dysgueusie médicamenteuse affecte grandement la qualité de vie du patient. En effet, les troubles du goût ne sont pas une affection à prendre à la légère car ils peuvent entraîner des carences alimentaires et alourdir certaines pathologies comme l'hypertension ou le diabète. Certains neuroleptiques comme la rispéridone, la fluphénazine et la trifluopérazine peuvent induire des dysgueusies en inhibant la transmission neuronale des récepteurs gustatifs (Martel et Gagnon, 2002).

6.1.4. Les test diagnostiques

Nous présenterons dans cette partie les tests principaux permettant de diagnostiquer une hyposialie même si la clinique reste la clé de l'orientation diagnostique.

6.1.4.1. Le test du morceau de sucre

Il s'agit d'un examen très simple à mettre en œuvre qui consiste à placer un morceau de sucre sur la face dorsale de langue et à attendre qu'il se dissolve. Chez le sujet sain le morceau de sucre doit se dissoudre entre approximativement 3 à 4 minutes. Au-delà de 4 minutes, on peut diagnostiquer une hyposialie.

6.1.4.2. La sialométrie

Ce procédé consiste à récolter la salive du patient pendant 10 minutes dans un récipient et à en mesurer le contenu. Il est admis dans la littérature que le débit salivaire moyen au repos (sans stimulations gustatives ou olfactives) est de 0,5

mL/min et qu'on est en présence d'une hyposialie lorsque le débit moyen est inférieur à 0,1 - 0,5mL/min (Humphrey et Williamson, 2001). Il est cependant important de remarquer qu'il existe une variation inter-individuelle et intra-individuelle. En effet, le débit salivaire varie en fonction du cycle circadien, de l'âge et du stress.

6.1.4.3. La sialographie

La sialographie est l'étude des canaux des glandes salivaires. C'est une technique d'imagerie qui consiste à radiographier une glande salivaire et son canal excréteur après les avoir opacifiés grâce à un produit de contraste. En pratique, le radiologue stimule la sécrétion salivaire au niveau de l'ostium avec du citron, puis il introduit un fin cathéter dans le canal pour injecter le produit de contraste qui remontera jusqu'à la glande. Plusieurs clichés radiographiques sont ensuite réalisés. Le produit de contraste le plus fréquemment utilisé est à base d'iode. La sialographie a pour but essentiellement de visualiser une lithiase, c'est-à-dire un calcul salivaire dans un des canaux excréteurs : le canal de Wharton, pour la glande sous-maxillaire et le canal de Sténon, pour la glande parotide. La sialographie peut également être pratiquée quand il existe une sécheresse buccale. En effet, dans le cas d'une xérostomie, la sialographie montrera une absence d'opacification parenchymateuse. Cependant la sialographie conventionnelle tend progressivement à être remplacée par la sialo-IRM, moins invasive, qui explore l'hyper signal spontané des structures liquidiennes stagnantes avec extinction des tissus environnants sur des séquences à forte pondération T2 (Tassart et coll., 2003).

6.1.5. Traitement

Le patient, chez qui le diagnostic de xérostomie est posé, doit conserver une hygiène bucco-dentaire irréprochable afin de prévenir l'apparition de caries dentaires, de parodontopathies et des autres complications précédemment décrites. Afin de prévenir les caries rampantes, il est fortement recommandé d'utiliser des gouttières thermoformées contenant du fluorure de sodium à 1,1% neutre durant 5 minutes quotidiennement (Mravak-Stipetic, 2012). Le port des gouttières est conseillé durant un moment « rituel » de la journée, comme pendant le rasage chez les hommes ou le maquillage chez les femmes afin d'éviter les oublis. La mastication de gomme à mâcher sans sucre peut diminuer le risque d'attaque carieuse en augmentant la sécrétion salivaire et en neutralisant la production d'acide. Les personnes atteintes

de xérostomie devront s'hydrater régulièrement afin de conserver une certaine humidité de la muqueuse buccale. L'efficacité de cette mesure dépend de la fréquence du rinçage et non de la quantité ingérée. Les substituts salivaires peuvent être envisagés pour pallier le manque de salive et à l'inconfort causés par la xérostomie. Cependant l'usage de substituts salivaires médicamenteux semble, d'après la littérature, être une mesure peu efficace car ils ne parviennent pas à remplacer complètement toutes les fonctions salivaires (Villa et coll., 2015). En effet, rares sont les substituts salivaires qui renferment des molécules antibactériennes qui sont à la base présentes dans la salive (lactoferrine, lysozyme et isothiocyanate). Lorsqu'il persiste une sécrétion salivaire résiduelle, il est possible de prescrire au patient souffrant de xérostomie des sialagogues, molécules capables par leur action agoniste cholinergique de stimuler la synthèse de salive. On retrouve dans cette catégorie de médicaments la pilocarpine, la cevimeline et le bethanechol. Ces trois molécules ont montré une augmentation significative du flux salivaire et une réduction des symptômes (Chainani-wu et coll., 2006). Par son action parasymphomimétique, la pilocarpine peut induire plusieurs effets indésirables comme de l'incontinence urinaire et fécale, de la tachycardie et de l'hyperacidité gastrique.

6.2. Dysphagie

La dysphagie est une sensation de gêne ou d'obstacle à la progression du bol alimentaire survenant au cours de la déglutition. Deux types de dysphagie sont décrits : la dysphagie oropharyngée (difficulté à initier la déglutition) et la dysphagie œsophagienne (sensation de blocage ou de gêne à la progression du bol alimentaire). La présence de toux lors des repas, une modification de la voix et des difficultés à respirer lors de la prise alimentaire sont des symptômes types (Sneha Sree, 2014). Ces symptômes sont rarement rapportés par les patients et souvent sous-estimés par les professionnels de santé. La dysphagie est une complication fréquente parmi les patients souffrants de désordres psychiatriques et il est maintenant admis que les neuroleptiques peuvent engendrer ou aggraver une dysphagie (Chaumartin et coll., 2012).

6.2.1. La déglutition

6.2.1.1. Physiologie de la déglutition

La déglutition est une fonction sensori-motrice semi-automatique permettant le passage du bol alimentaire dans l'œsophage. Elle débute très tôt chez le fœtus aux alentours de la 12^e semaine *in-utero* avec la déglutition du liquide amniotique. Chez le nouveau-né, elle est immature en raison de l'absence de développement des arcades dentaires. La déglutition est constituée d'un temps buccal, d'un temps pharyngien et d'un temps œsophagien. Au cours du temps buccal, le muscle orbiculaire des lèvres se contracte, le bol alimentaire est placé sur le dos de la langue et est maintenu dans cette position par contraction du muscle mylo-hyoïdien. Dans le cas d'une déglutition mature, la pointe de la langue se place en arrière des incisives centrales maxillaires puis afin de stabiliser la mandibule, les muscles masséters se contractent. La langue exerce alors une pression déclenchant une onde péristaltique. Le palais mou se contracte et remonte, fermant ainsi la séparation entre la cavité buccale et les fosses nasales. Le temps buccal est volontaire, c'est à dire que l'on peut à tout moment arrêter le processus mais cependant sans modifier la chronologie des contractions musculaires. Dès que le bol alimentaire atteint l'isthme du gosier, la déglutition ne peut plus être arrêtée, c'est à partir de là que débute le temps pharyngien. L'onde péristaltique se propage sur la paroi pharyngée de l'oropharynx pour diriger le bol vers le méso-pharynx. A partir de ce stade, le sphincter œsophagien commence à se relâcher. L'os hyoïde se déplace vers le haut et l'avant pendant que le voile du palais se décontracte progressivement. La respiration est alors bloquée d'une part grâce à la contraction des muscles aryténoïdiens, et d'autre part grâce à la bascule horizontale de l'épiglotte permettant ainsi de diriger le bol alimentaire vers l'œsophage et d'éviter les fausses routes alimentaires. Le bol alimentaire arrive au niveau du sphincter œsophagien ouvert et est projeté dans l'œsophage par un phénomène d'aspiration dû à la différence de pression entre le pharynx et l'œsophage. Une fois le bol alimentaire dans l'œsophage, l'onde péristaltique disparaît, les muscles se relâchent et les voies aériennes se libèrent (Massey, 2006).

6.2.1.2. Commande neurologique de la déglutition

Les influx qui déclenchent les mécanismes nerveux de la déglutition voyagent le long des fibres motrices et sensibles de six paires de nerfs crâniens. Des informations

sensitives et sensorielles sont conduites aux noyaux crâniens correspondants, situés principalement au niveau du bulbe rachidien, dans le tronc cérébral. En réponse aux informations qu'ils reçoivent, les noyaux crâniens envoient des « messages » aux muscles et aux glandes qu'ils contrôlent.

Les six paires de nerfs crâniens qui interviennent dans la déglutition sont :

- Le V (nerf trijumeau)
- Le VII (nerf facial)
- Le IX (nerf glossopharyngien)
- Le X (nerf pneumogastrique ou nerf vague)
- Le XI (nerf accessoire)
- Le XII (nerf hypoglosse)

Le nerf trijumeau permet l'innervation motrice des muscles masticateurs, pendant que le nerf facial intervient dans la mise en tension des lèvres et des joues. Le nerf hypoglosse est responsable de l'innervation de seize des dix-sept muscles que la langue comporte et permet ainsi des mouvements verticaux, latéraux et antéro-postérieurs de la langue. La fermeture vélopharyngée et l'occlusion laryngée sont assurées par le nerf pneumogastrique, tandis que l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage est assurée par le nerf glossopharyngien. Lorsque le bol alimentaire franchit l'isthme du gosier, la déglutition passe alors sous le contrôle du système nerveux autonome par le biais des fibres végétatives du nerf vague. En effet, les muscles lisses de l'œsophage sont innervés par le système nerveux autonome qui comprend une innervation sympathique et parasympathique. Leur constriction dépend du système parasympathique tandis que l'inhibition de la constriction peut être le fait du système sympathique (Dulguerov, 2009).

6.2.2. Physiopathologie

Les neuroleptiques constituent la classe de médicament à l'origine du plus grand nombre de dysphagies iatrogéniques. La dysphagie induite par les neuroleptiques peut être consécutive à différents effets indésirables. Il peut s'agir de la xérostomie, de dystonie du sphincter œsophagien ou de dyskinésie tardive à l'origine de mouvements anormaux de la langue et d'un dysfonctionnement du péristaltisme lingual (Stoschus et Allescher, 1993). Les neuroleptiques altèrent surtout la phase

orale en perturbant la coordination des mouvements de la langue par leur action anti-dopaminergique sur la voie nigro-striée. Ce sont les symptômes extra-pyramidaux qui sont à l'origine de cette perturbation de la coordination motrice (Sokoloff et Pavlakovic, 1997). Le ralentissement des réflexes oro-pharyngés, appelé bradykinésie, est également une cause fréquente de dysphagie. En effet, il convient de noter que leur action sédatrice est responsable souvent d'une diminution de la perception des stimuli oropharyngés avec pour conséquence un retard délétère à l'initiation du temps pharyngé de la déglutition. Tous les antipsychotiques peuvent provoquer de tels effets indésirables mais à des degrés variables. Il semble tout de même que les neuroleptiques de seconde génération soient mieux tolérés.

6.2.3. Complication de la dysphagie

Les complications des troubles de la déglutition sont nutritionnelles (dénutrition, déshydratation) et respiratoires (obstruction laryngée, broncho-pneumopathies, encombrement bronchique). De plus, la dysphagie peut engendrer des difficultés à prendre correctement un traitement médicamenteux et ainsi avoir de lourdes conséquences chez le patient souffrant d'une maladie chronique. Mais la complication la plus délétère reste la « fausse route » (Rhalimi et Mangerel, 2012).

6.2.3.1. Dénutrition

Le patient peut ressentir de l'anxiété dans le cadre des repas et une perte de plaisir à s'alimenter. Il aura donc tendance à manger de moins en moins entraînant ainsi des complications redoutables. La dénutrition se caractérise par une diminution de la masse maigre qui s'accompagne fréquemment d'une immunodépression. Des carences en micronutriments, notamment en fer, folates, vitamines B12 et en cuivre peuvent entraîner des atteintes des lignées sanguines comme des anémies, thrombopénies ou des leucopénies. Le nombre de lymphocytes T ainsi que les sécrétions muqueuses d'immunoglobulines A diminuent considérablement. La dénutrition est la première cause d'immunodépression dans le monde. Celle-ci se manifeste par des pathologies plus fréquentes et plus sévères notamment des infections respiratoires, des bactériémies, des infections du site opératoire (abcès de paroi, abcès profonds intra-péritonéaux, péritonites généralisées), des infections des voies veineuses, ou encore des infections urinaires. Il est important de noter qu'une dénutrition a un impact non négligeable sur la pharmacocinétique des médicaments

par modification du volume de distribution et par diminution du taux de protéines de liaison. Les traitements médicamenteux sont alors moins bien tolérés (Antoun et coll., 2010).

6.2.3.2. Déshydratation

La déshydratation se caractérise par une perte excessive de la teneur en eau de l'organisme et par un déficit du volume liquidien par déséquilibre du bilan hydrosodé. Elle se traduit par une diminution du tonus musculaire, une sécheresse de la muqueuse buccale (qui va aggraver les troubles de la déglutition existant), une oligurie, une somnolence et des troubles de la vigilance. La déshydratation augmente de manière significative le risque d'infections urinaires et peut conduire jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë. Tout comme la dénutrition, la déshydratation a un impact sur la pharmacocinétique des médicaments en modifiant la concentration des médicaments.

6.2.3.3. Pneumopathies d'inhalation

Les pneumopathies d'inhalation sont des atteintes du parenchyme pulmonaire liées à l'altération du réflexe glottique permettant le passage du contenu oropharyngé dans le larynx. L'inhalation de contenu oropharyngé colonisé par des bactéries pathogènes est le mécanisme physiopathologique prédominant. D'ailleurs il a été suggéré qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire majorerait le risque de développer une pneumopathie et cela en lien direct avec la quantité de plaque dentaire. Le contrôle de plaque dentaire permet de réduire le nombre de pneumopathogènes potentiels dans les sécrétions orales et de réduire ainsi le risque de pneumonie (Scannapieco et Shay, 2014). L'agression pulmonaire est liée à la pénétration de certains agents pathogènes dans les poumons et à l'activation des macrophages alvéolaires. Ces phénomènes activent des cascades inflammatoires locales et systémiques impliquant des agents chimiotactique, des facteurs du complément et des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-8. L'apparition d'une réaction inflammatoire liée à l'afflux de polynucléaires infiltrant les alvéoles et l'interstitium pulmonaire provoque une dégradation des cellules épithéliales bronchiques et un œdème pulmonaire (Chatellier et coll., 2009). Les bactéries d'origine oropharyngée le plus souvent rencontrées au détour d'une pneumopathie d'inhalation sont *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp*, et *Staphylococcus*

aureus. Mais on rencontre également *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* (Goto et Kumaqai, 2015). Lorsque les sécrétions oropharyngées, suite à une dysphagie, passent dans l'arbre trachéo-bronchique et arrivent dans les poumons, il s'ensuit une inflammation pulmonaire aiguë en réponse à l'inoculation bactérienne. Sur le plan clinique on constate une polypnée, une toux, des expectorations et des douleurs latéro-thoraciques.

6.2.3.4. Fausses routes

Lors d'une fausse déglutition, le bol alimentaire ingéré passe dans les voies respiratoires au lieu d'aller dans le tube digestif. Le corps étranger peut obstruer complètement les voies aériennes, plus particulièrement le larynx. Cette fausse déglutition se manifeste sous la forme d'un syndrome de pénétration : la victime ne peut plus parler et porte les mains à sa gorge en gardant la bouche ouverte sans que l'air n'entre ni ne sorte. Il s'agit d'une urgence vitale pouvant conduire à l'asphyxie. Il faut dégager les voies aériennes en enlevant les éventuelles prothèses dentaires amovibles et effectuer cinq claques « vigoureuses » entre les deux omoplates avec le plat de la main ouverte et éventuellement alterner avec la manœuvre de Heimlich en se plaçant derrière le patient et en tirant brusquement vers soi en remontant les mains placées sous le sternum. Si le patient est inconscient et présente un arrêt ventilatoire, il faut appliquer des compressions thoraciques en procédant comme pour un massage cardiaque externe et pratiquer des insufflations, puis vérifier dans la cavité buccale la présence des matières obstructives (Centre d'Enseignement des Soins d'urgence Meurthe-et-Mosellan, 2013).

6.2.4. Prise en charge

L'objectif thérapeutique est double : assurer une nutrition et une hydratation dans des conditions de sécurité optimales, et améliorer la qualité de vie du patient. Il est nécessaire de souligner l'importance du travail d'équipe et de l'interdisciplinarité dans l'évaluation et le traitement de la dysphagie ou des troubles de déglutition. Parmi les professionnels impliqués dans la prise en charge du patient dysphagique nous pouvons citer le médecin, le chirurgien-dentiste, le diététicien, l'orthophoniste, le psychomotricien et pour les patients hospitalisés, les infirmiers et aides-soignants. Il ne faut pas oublier d'impliquer également le patient et son entourage afin de limiter

les répercussions psychosociales (Bouin, 2006). En effet, il convient de procéder à une véritable éducation thérapeutique. Il faut expliquer au patient que la flexion du cou vers l'avant permet de protéger naturellement les voies respiratoires et d'inciter le patient à déglutir dans cette position afin de réduire le risque de « fausse déglutition ». En cas de dysphagie, certains aliments et textures sont à privilégier plutôt que d'autres. L'alimentation doit être adaptée aux facultés de la personne. Les aliments à éviter sont :

- les aliments de petites tailles comme les petits pois et les raisins secs,
- les aliments fibreux comme l'ananas et les asperges,
- les aliments saupoudrés de sucre ou de cacao,
- les fruits avec des petits pépins comme le kiwi, les framboises, le raisin,
- les aliments gluants ou collants,
- le pain aux céréales et aux graines.

En revanche, les aliments à privilégier sont :

- les aliments qui permettent de stimuler la sensibilité buccale comme les aliments poivrés, épicés, acides, salés ; les boissons gazeuses et/ou aromatisées permettent également de stimuler les récepteurs sensoriels buccaux,
- les aliments faciles à mastiquer comme la viande hachée,
- les aliments « humides » (plats en sauces).

Il est conseillé, afin de boire sans risque de fausse déglutition, de modifier la consistance des liquides à l'aide d'une poudre épaississante instantanée vendue en pharmacie. En cas de fausse route, il ne faut surtout pas taper dans le dos du patient, ni le faire boire. Il faut demander à la personne de bloquer sa respiration quelques instants, puis d'inspirer légèrement par le nez et de tousser, bouche ouverte, le plus fort possible. Il faut ensuite désobstruer la cavité buccale soit manuellement, soit avec un matériel d'aspiration. Si la marche à suivre précédente n'a pas abouti, il faut pratiquer alors la manœuvre de Heimlich (De Gieter, 2013).

Lorsque le temps pris pour une déglutition est supérieur à dix secondes, le maintien d'une alimentation orale exclusive est improbable, qu'il y ait ou non inhalation.

6.3. Les troubles temporo-mandibulaires

Les patients présentant des pathologies psychiatriques sont plus fréquemment susceptibles de développer des désordres temporo-mandibulaires, et plus particulièrement les patients schizophrènes en raison de leur santé orale déficiente, de la prise de médicaments antipsychotiques et de la présence d'autres problèmes généraux de santé (De Araujo et coll., 2014). Les patients schizophrènes ne sont généralement pas préoccupés par leur santé bucco-dentaire et présentent une hygiène orale inadéquate qui contribue à l'aggravation des symptômes, notamment des maladies parodontales, érosions, abrasions cervicales et cancers oraux dus à un tabagisme excessif observé chez ces individus (Tani et coll., 2012).

6.3.1. Rappel anatomique

L'articulation temporo-mandibulaire est une diarthrose bicondylienne à ménisque interposé, mobilisée de manière quasi permanente. Elle fait intervenir au niveau du crâne la cavité glénoïde et le tubercule articulaire de l'os temporal et le condyle de la mandibule.

6.3.1.1. L'os temporal

L'os temporal est un os pair situé dans la région de la tempe, dans la partie latérale du crâne. Il s'articule avec l'os occipital en arrière, la grande aile du sphénoïde et l'os zygomatique en avant, l'os pariétal en haut et le condyle mandibulaire par le biais de l'articulation temporo-mandibulaire. L'os temporal est schématiquement constitué de trois parties : l'écaille qui présente une forme circulaire, le rocher qui présente une forme pyramidale et la région mastoïdienne qui est située au niveau de la partie postéro-inférieure. La cavité glénoïde, appelée également « fosse mandibulaire », est divisée en deux parties par la fissure pétro-tympano-squameuse : une antérieure articulaire squameuse, formée par l'écaille du temporal, l'autre postérieure non articulaire tympanique, se confondant avec la paroi antérieure du méat acoustique externe. Cette cavité accueille la tête du condyle mandibulaire en position de fermeture buccale. Au cours d'un mouvement d'ouverture de la bouche, la tête du condyle mandibulaire glisse vers le bas et l'avant jusqu'à buter contre l'éminence articulaire de l'os temporal (Alomar et coll., 2007).

6.3.1.2. Le condyle mandibulaire

C'est une saillie ellipsoïde appartenant à la branche de la mandibule, séparée du processus coronoïde par l'incisure mandibulaire. Le versant antérieur et la crête sont tapissés de cartilage articulaire. En situation physiologique de fermeture buccale, la tête du condyle est coiffée par le disque articulaire et vient s'opposer à la partie antérieure de la cavité glénoïde.

6.3.1.3. Le disque articulaire ou ménisque

Il s'agit d'un fibrocartilage en forme de lentille concave vers le bas situé entre les deux surfaces articulaires convexes. Cette lame fibreuse discale est épaissie à ses deux extrémités, amincie à sa partie centrale et adhère par son bord antérieur à la capsule articulaire. En situation normale, le ménisque s'interpose entre le condyle mandibulaire et l'éminence articulaire de l'os temporal, que ce soit bouche ouverte ou bouche fermée. Il sépare l'articulation en deux cavités virtuelles : une temporo-discale et une disco-mandibulaire. Sa face supérieure épouse le relief du temporal et sa face inférieure se moule sur la tête condylienne. Latéralement, il est solidement relié par des ligaments aux pôles du condyle mandibulaire, ce qui le rend totalement dépendant de ce condyle lors du mouvement de translation d'où la notion du complexe condylo-discal. Il est important de noter que le chef inférieur et le chef supérieur du muscle ptérygoïdien latéral permettent de tracter le condyle mandibulaire vers le bas, l'avant et le dedans. Mais aucune entité musculaire, tendineuse ou ligamentaire ne permet de tracter le disque vers l'arrière. Ainsi lorsque le disque est positionné trop en avant de la tête condylienne, notamment dans le cadre d'une luxation, il ne reviendra que difficilement à sa position initiale (Herb et coll., 2006).

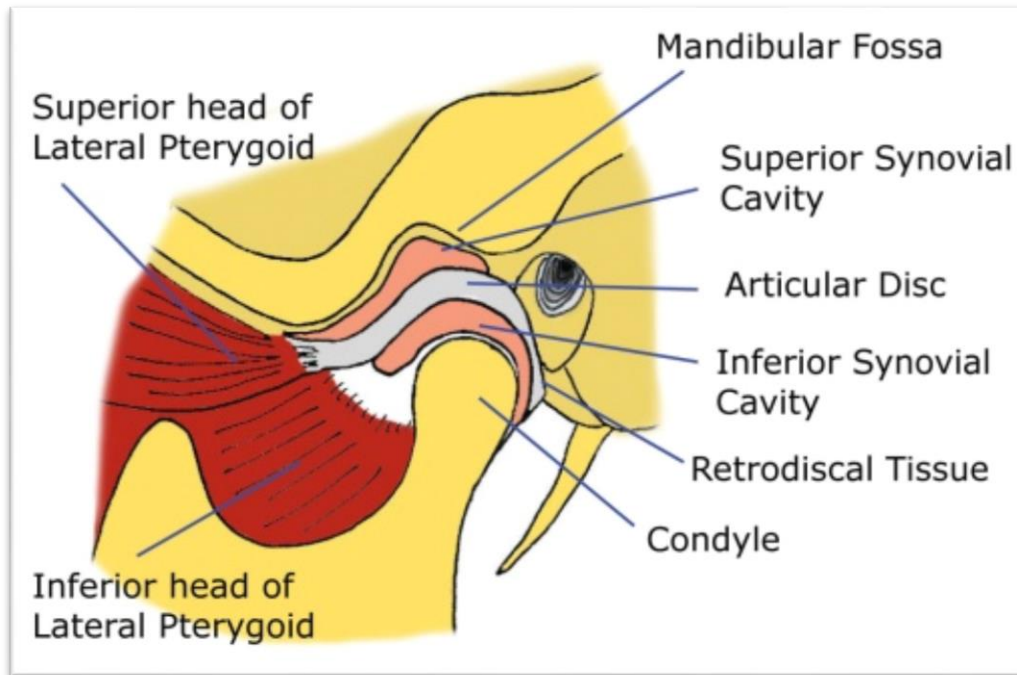


Figure 4 : schéma représentant l'articulation temporo-mandibulaire

source : http://www.physio-pedia.com/TMJ_Anatomy

6.3.1.4. Les muscles manducateurs

L'ensemble des mouvements masticatoires sont réalisés par deux grands groupes de muscles : d'une part les muscles abaisseurs de la mandibule et, d'autre part, les muscles éleveurs de la mandibule (Netter, 2007).

Dans le groupe des muscles éleveurs de la mandibule on retrouve :

- Le muscle masséter qui est organisé en plusieurs faisceaux : un superficiel et un profond. Le faisceau superficiel s'insère sur les 2/3 antérieurs de l'arc zygomatique tandis que le faisceau profond s'insère sur le bord inférieur de l'arc zygomatique. Le faisceau superficiel se termine sur la partie inférieure de la branche montante de la mandibule en recouvrant l'angle mandibulaire, et le faisceau profond se termine sur la face latérale de la branche montante de la mandibule.
- Le muscle ptérygoïdien latéral. Ce muscle à la fois, éleveur de la mandibule, propulseur et diducteur est formé lui aussi de deux faisceaux : un faisceau sphénoïdal et un faisceau ptérygoïdien. Le faisceau sphénoïdal ou chef supérieur, naît du 1/3 supérieur de la face latérale de la lame latérale du processus ptérygoïde et de la crête infra-temporale de la grande aile du sphénoïde. Il se termine sur le bord antérieur du disque articulaire et sur le 1/3

supérieur de la fossette ptérygoïdienne. Le faisceau ptérygoïdien ou chef inférieur, naît au niveau des 2/3 inférieurs de la face latérale de la lame latérale du processus ptérygoïde et sur la face externe du processus pyramidal de l'os palatin.

- Le muscle ptérygoïdien médial. Il s'agit d'un muscle en forme de quadrilatère, épais, en dedans du muscle ptérygoïdien latéral, qui naît de la face médiale de l'aile latérale du processus ptérygoïde, de la face latérale de la lame médiale de ce processus, et de la face postérieure du processus pyramidal de l'os palatin. Il se dirige de manière oblique vers le bas, en arrière et en dehors pour se terminer au niveau de la face médiale de l'angle goniale et de la branche montante de la mandibule. Tout comme le muscle ptérygoïdien latéral, sa contraction unilatérale permet des mouvements de diduction.
- Le muscle temporal, en forme d'éventail, qui étale ses fibres sur l'ensemble de l'écaille temporale. Il descend ensuite dans la coulisse temporale en dedans de l'arcade zygomatique puis s'insère sur toute la hauteur du processus coronoïde de la mandibule. En plus de permettre la fermeture de la cavité buccale, il joue également un rôle de rétropulseur mandibulaire grâce à ses fibres postérieures.

Dans le groupe des muscles abaisseur de la mandibule on retrouve :

- Le muscle digastrique qui est situé dans la partie latéro-supérieure du cou. Ce muscle est constitué de deux ventres : un ventre antérieur et un ventre postérieur réunis par un tendon intermédiaire. Il s'insère au niveau face interne du processus mastoïde sur le versant antéro-latéral de l'éminence mastoïdienne, et se termine dans la région mentonnière sur la fossette digastrique de la mandibule.
- Le muscle mylo-hyoïdien qui s'insère sur toute la longueur de la ligne mylo-hyoïdienne au niveau de la face interne de la mandibule, et qui se termine sur la face antérieure de l'os hyoïde.
- Le muscle génio-hyoïdien : situé au-dessus du muscle mylo-hyoïdien, il prend naissance au niveau de l'épine mentonnière inférieure et se termine sur la face antérieure de l'os hyoïde.

6.3.1.5. La capsule articulaire

La capsule articulaire est un manchon fibreux qui s'insère sur le pourtour de la surface articulaire temporale. Elle est évasée en haut au niveau de l'os temporal, et sur le col du condyle mandibulaire. Elle naît sur la fosse mandibulaire, s'interrompt en avant au niveau de la fissure pétro-tympano-squameuse. En dedans elle s'arrête à la base de l'épine de l'os sphénoïde et en bas, elle s'attache sur le pourtour de la surface articulaire condylienne et descend jusqu'au col du condyle. La face interne de la capsule adhère au pourtour du ménisque articulaire, divisant le volume intracapsulaire en deux cavités : une supérieure temporo-discale et une inférieure disco-mandibulaire.

6.3.2. Physiopathologie

Les troubles temporo-mandibulaires appelés également « syndrome algique de l'appareil manducateur », sont une terminologie regroupant un certain nombre de problèmes cliniques impliquant les muscles manducateurs, l'articulation temporo-mandibulaire et autres constituants associés au système stomatognathique. L'étiologie est plurifactorielle, et affecte principalement les 20-50 ans avec une prévalence plus importante chez les femmes. Les symptômes de ce désordre sont une limitation de l'ouverture buccale et des douleurs au niveau des muscles masséterins et temporaux. Le diagnostic, l'étiologie, le traitement et la pathogénie des troubles temporo-mandibulaires sont encore controversés. Les médicaments comme les neuroleptiques provoquant des symptômes extra-pyramidaux peuvent engendrer des troubles du mouvement qui génèrent des contractions musculaires oro-faciales, linguales, des lèvres, des muscles manducateurs et des déplacements de l'articulation temporo-mandibulaire. Ces mouvements involontaires sont des dyskinésies. Lorsque ces mouvements sont sévères, ils peuvent provoquer d'importantes céphalées, des dommages au niveau de l'ATM, ou créer des difficultés de contrôle moteur de telle sorte que les patients deviennent incapables de s'alimenter normalement (Clark et Ram, 2007). Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie nigro-striée est la principale cause de ces mouvements involontaires ou symptômes extra-pyramidaux. « Le système dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux joue un rôle inhibiteur sur la voie cholinergique impliquée dans le contrôle de la motricité via des projections

corticales. En cas de blocage des récepteurs D2, la voie cholinergique s'emballa du fait de la levée de son frein naturel, ce qui est à l'origine des effets extrapyramidaux » (Lambrey, 2012). Ces symptômes extra-pyramidaux présentent typiquement trois formes : la dystonie, l'akathisie et le parkinsonisme. Les réactions dystoniques consistent en des contractions toniques et involontaires des muscles squelettiques. L'akathisie est un trouble subjectif caractérisé par le désir d'être continuellement en mouvement et d'être dans l'incapacité de s'asseoir (Munetz et Cornes, 1983). Le parkinsonisme se présente sous la forme d'un syndrome associant tremblements de repos, hypertonie et bradykinésie. La sévérité de tous ces symptômes dépend du temps d'exposition au médicament, de la durée d'administration et du potentiel antagoniste dopaminergique de la molécule. Ainsi les antipsychotiques de seconde génération semblent induire moins de symptômes extra-pyramidaux que les antipsychotiques conventionnels. En effet, les neuroleptiques atypiques agissent à plus faible dose que ceux requis pour induire des effets cliniques.

6.3.3. Tableau clinique

Le diagnostic de trouble temporo-mandibulaire requiert les plaintes du patient et prend en considération l'évaluation clinique des muscles des mâchoires, de la cavité buccale, des os, des ligaments, du ménisque, de la fonction articulaire ; le tout associé aux comportements spécifiques du patient. Dans l'évaluation des troubles temporo-mandibulaires, le signe clinique le plus commun est le bruit articulaire et la douleur. Cette douleur qui peut être unilatérale ou bilatérale, est typiquement pointée du doigt par le patient en regard de la zone pré-auriculaire. Toutefois, il arrive parfois que la douleur soit perçue dans d'autres structures anatomiques comme dans les muscles manducateurs ou dans l'oreille. Les douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire sont typiquement décrites comme des douleurs lancinantes, aiguës, vives ou irradiantes. Ces douleurs sont déclenchées ou exacerbées par les mouvements mandibulaires fonctionnels ou para-fonctionnels, et par les contraintes articulaires. Les symptômes associés rapportés sont la limitation des mouvements d'ouverture buccale, des maux de tête, l'impression d'avoir l'oreille pleine ainsi que des douleurs cervicales. Les spasmes et les contractures des muscles manducateurs finissent par avoir un retentissement sur les structures ligamento-capsulaires de l'articulation, entraînant un relâchement progressif des éléments qui maintiennent en place le ménisque articulaire. En effet lorsque les spasmes du muscle ptérygoïdien

latéral perdurent, ils s'accompagnent progressivement d'une désunion condylo-discale et d'un déplacement discal antérieur. Ce déplacement discal se traduit par un claquement lors de l'ouverture et la fermeture de la cavité buccale lorsque le condyle mandibulaire rencontre le disque articulaire. Ce claquement est caractéristique des sub-luxations et des luxations dites réductibles. Avec le temps, le disque se déplace de plus en plus en avant jusqu'à ce qu'il finisse par ne plus rencontrer le condyle mandibulaire. Le claquement devient de plus en plus tardif puis disparaît, et la limitation douloureuse de l'ouverture buccale apparaît. C'est le stade de luxation irréductible. L'absence d'interposition du disque entre le condyle mandibulaire et l'os temporal finit par aboutir à une érosion des surfaces articulaires : c'est l'ostéoarthrose temporo-mandibulaire. Les spasmes des muscles manducateurs, provoqués par les symptômes extra-pyramidaux, peuvent également conduire à une dislocation de l'articulation en déplaçant le condyle en avant de l'éminence articulaire de l'os temporal (Undt et coll., 1996). Le patient se retrouve alors incapable de fermer la bouche correctement. La manœuvre de Nelaton est utilisée dans le but de réduire cette luxation mandibulaire. Le patient est installé assis dos contre le mur ; l'opérateur se positionne face au patient et saisit les branches horizontales de la mandibule, les pouces appuyant vers le bas sur les molaires inférieures et les autres doigts empoignant le bord inférieur de la mandibule. L'opérateur exerce alors une pression vers le bas et vers l'avant afin de désenclaver les condyles. La mandibule est poussée vers l'arrière tout en continuant de pousser vers le bas, permettant ainsi de glisser le condyle mandibulaire sous l'éminence articulaire du temporal. « La perception d'un ressaut signe la réintégration des condyles dans les cavités glénoïdes ainsi que la possibilité pour le patient de fermer à nouveau la bouche » (Martinez et coll., 2013).

6.3.4. Prise en charge

La prévention primaire consiste à empêcher la pathologie d'apparaître. En ce qui concerne les troubles temporo-mandibulaires induits par les médicaments antipsychotiques, elle consiste en l'utilisation de la dose minimale efficace de neuroleptiques afin de réduire le risque de développer un syndrome extra-pyramidal. Les neuroleptiques de seconde génération sont préférés à ceux de première génération car ils sont moins pourvoyeurs de symptômes extrapyramidaux (Iskandar, 2012). La prévention secondaire est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé

comme étant un ensemble de mesures visant, une fois la maladie dépistée, à interrompre un processus morbide en cours, pour prévenir de futures complications et séquelles. Il est recommandé de prescrire des médicaments antiparkinsoniens dès l'apparition des premiers symptômes extra-pyramidaux induits par un traitement neuroleptique afin de soulager le patient (Burgyone et coll., 2004). Parmi ces médicaments, la benzotropine est communément prescrite pour le traitement des syndromes parkinsoniens d'origine iatrogène. Cependant les agents anticholinergiques comme la benzotropine devraient être prescrits avec parcimonie et seulement pour une courte durée car ils peuvent provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque, des pertes de mémoire, de la rétention urinaire et de la constipation (Saltz et coll., 2004).

La tétrabénazine, qui est un dérivé synthétique de la benzylquinolizine, permet une déplétion en dopamine au niveau du système nerveux central. Son principal métabolite : la dihydrotétrabénazine traverse la barrière hémato-encéphalique et bloque de façon réversible le transporteur des monoamines présent sur les vésicules synaptiques. Son action se fait essentiellement au niveau du striatum qui est une structure nerveuse impliquée dans l'initiation des mouvements volontaires ou automatiques. Dans une étude d'Ondo et coll. en 1999, menée sur 22 patients atteints de dyskinésie tardive, il a été démontré que la tétrabénazine était bien tolérée et que suite à son administration les patients présentaient une diminution significative des mouvements involontaires. L'évaluation clinique des mouvements involontaires s'est faite à l'aide de l'*Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). Il s'agit d'un outil d'évaluation basé sur une échelle de 0 à 4 permettant d'estimer l'intensité de ces mouvements. L'AIMS se décline en 12 items ; les 4 premiers items évaluent la région oro-faciale, les items de 5 à 7 évaluent les dyskinésies de l'extrémité des membres et du tronc, les items 8 à 10 évaluent la sévérité globale, l'impact de la dyskinésie sur la vie du patient, la conscience du patient de ces mouvements anormaux et la détresse associée. Les deux derniers items sont des questions concernant les éventuels problèmes dentaires et/ou des prothèses. En France la tétrabénazine est principalement utilisée dans la prise en charge de la maladie de Huntington afin d'atténuer les mouvements choréiques, mais elle présente de manière générale une indication pour la prise en charge des mouvements anormaux involontaires. La tétrabénazine, commercialisée par le

laboratoire EUSA Pharma S.A.S. sous l'appellation XENAZINE®, se présente sous la forme de comprimés sécables de 25mg, et s'administre à raison de 2 à 3 comprimés par jour. Le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient. La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de dépression mal contrôlée. En interrogeant la base de données *Cochrane* sur les traitements des dykinésies, il apparaît que rares sont les médicaments ayant fait leurs preuves. En effet, nous pouvons seulement noter d'une part que la vitamine E pourrait prévenir l'aggravation de la dyskinésie tardive mais aucune preuve n'indique que la vitamine E améliore les symptômes de cette maladie (Soares-Weiser et coll., 2011) et d'autre part que la vitamine B6 pourrait avoir une action bénéfique dans la réduction de la sévérité des symptômes de la dyskinésie tardive chez les patients schizophrènes sous traitement antipsychotique (Adelufosi et coll., 2015). De plus, il ne semble pas avoir d'effets secondaires attribuables à la pyridoxine à la dose de 100mg par jour (Lerner et coll., 1999). Le niveau de preuve apporté par ces essais est évalué comme faible.

Enfin, la prévention tertiaire consiste en une prise en charge de la pathologie déclarée. Certains auteurs recommandent la réduction des doses du traitement antipsychotique ou le changement de molécule (Burns et coll., 2002). Dans une situation de stabilité clinique de la pathologie psychiatrique, la première démarche consiste en une réduction du traitement neuroleptique, avant d'envisager si possible son interruption. En cas de psychose active associée à l'apparition de mouvements anormaux, de nombreux psychiatres optent pour la prescription d'une autre molécule (Cohen et Bisson, 1996). Parmi les molécules susceptibles d'intervenir en relais du traitement initial nous pouvons citer la Clozapine, qui à faible dose agit efficacement sur le syndrome extra-pyramidal induit par les neuroleptiques chez les patients souffrant de schizophrénie réfractaire (Spivak et coll., 1997). Dans une étude de Navarro Pacheco et coll. en 2003, menée sur 3 patients souffrant de troubles mentaux, traités par des neuroleptiques, et présentant chacun une dyskinésie oro-linguale, la quétiapine à une dose de 400mg par jour pendant 4 mois, a permis d'observer une diminution de l'AIMS. Les douleurs faciales associées aux troubles de l'articulation temporo-mandibulaire et aux structures adjacentes peuvent être atténuées par des injections ciblées de toxine botulique. La toxine botulique s'est en effet avérée efficace dans le traitement des douleurs oro-faciales dues aux troubles

musculaires (Sunil Dutt et coll., 2015). Dans une étude prospective de Sidebottom et coll. en 2013, sur 62 patients souffrant de douleurs faciales au niveau des muscles masticateurs, traités par des injections de toxine botulique, 79% d'entre eux ont présenté une diminution de plus de 25% de la douleur. Parmi eux, 30% rapportent une diminution de plus de 90%.

L'étiologie exacte du trouble temporo-mandibulaire est souvent difficile à mettre en évidence. Par conséquent, dans la majorité des cas, le traitement reste symptomatique. Le *National Institute of Dental and Craniofacial Research* nord-américain recommande la mise en place de traitements réversibles, et les plus conservateurs possibles. Cela signifie que les traitements ne doivent pas impliquer les tissus de la face, des maxillaires et de l'articulation. La chirurgie est proscrite. Les traitements doivent être réversibles, et ne pas générer des changements de position ou de structure des mâchoires ou des dents. Il convient d'informer le patient de l'impact du traitement antipsychotique et de ses effets secondaires sur le complexe condylo-disco-temporal. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène à raison de 3 prises de 400mg par jour peut être envisagée à court terme pour la prise en charge des douleurs (Türp, 2012).

6.4. Le bruxisme

6.4.1. Définition

Le bruxisme est une déviation du système manducateur qui est caractérisée, entre autres, par le serrement ou le grincement des dents pendant le sommeil ou pendant l'état d'éveil. Il s'agit d'un phénomène controversé, mais la plupart des scientifiques s'accordent sur l'aspect multifactoriel de son étiologie (Lobbezoo et Naeije, 2000).

6.4.2. Tableau clinique

Le diagnostic du bruxisme est relativement simple à établir car il s'appuie en grande partie sur des signes dentaires. En effet, les conséquences majeures du bruxisme sont l'attrition, l'hypersensibilité et la fracture des dents. De plus, il n'est pas rare de rencontrer des dents présentant un haut grade de mobilité chez les patients bruxomanes. Des douleurs au niveau de l'articulation tempo-mandibulaire et plus particulièrement dans la région temporale, ainsi que des douleurs au niveau des muscles manducateurs et cervicaux sont également fréquentes. D'autres signes sont

parfois retrouvés comme une *linea alba* proéminente, une limitation de l'ouverture buccale, une hypertrophie des muscles masséters et des récessions gingivales (Murali et coll., 2015). Certains auteurs rapportent la présence d'une déglutition atypique associée au bruxisme nocturne. Chez les patients qui usent plus nettement les dents antérieures par rapport aux dents postérieures, ce phénomène serait systématiquement associé à une déglutition atypique (Launay, 2014).

6.4.3. Etiologie

Le bruxisme est considéré comme étant une pathologie multifactorielle. Le bruxisme nocturne a été associé par certains auteurs, à des interférences occlusales et à des troubles psychosociaux comme le stress et l'anxiété (Shetty et coll., 2010). L'idée princeps de la théorie occlusale qui est née dans les années 1960, est que le bruxisme avait pour but de supprimer les prématurités ou les interférences qui ne permettaient pas un passage harmonieux de la relation centrée à la position d'intercuspidation maximale (Chapotat et coll., 1999). Cependant, d'autres études plus récentes ont montré qu'il n'y avait pas de relation entre les désordres occlusaux et le bruxisme (Demir et coll., 2004). Les facteurs psychologiques tels que le stress ont fait l'objet d'une attention particulière. Une étude d'Ahlberg et coll. en 2002, portant sur le stress au travail, a mis en évidence que quel que soit l'âge du travailleur, les bruxomanes présentent d'avantage de stress et d'anxiété que les autres employés. Actuellement, les mécanismes dopaminergiques sont envisagés dans la pathogénèse du bruxisme. En effet, la consommation de 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, communément appelé « ecstasy », qui est un psychostimulant dopaminergique et sérotoninergique, serait à l'origine de serremments et de grincements des dents persistant plusieurs heures après son administration (Brand et coll., 2008). Dans le domaine psychiatrique, de nombreux auteurs rapportent des phénomènes de bruxisme comme effets secondaires à l'administration d'un traitement antipsychotique (Amir et coll., 1997). Micheli et coll. mentionnent également en 1993 plusieurs cas de bruxisme nocturne secondaires à l'administration de médicaments antipsychotiques. Le bruxisme pourrait être dû à une altération de la transmission des neurotransmetteurs cérébraux au sein du système nerveux central. Plusieurs classes de substances psychotropes (notamment les antipsychotiques) interfèrent avec les neurotransmetteurs et peuvent potentiellement contribuer à l'apparition d'un bruxisme. Plusieurs études sur les

agonistes dopaminergiques comme les psychostimulants, et sur les antagonistes dopaminergiques comme les antipsychotiques, identifient le rôle de la dopamine dans la pathogénèse du bruxisme (Falisi et coll., 2014). Le développement et l'utilisation de différentes approches d'imagerie cérébrale à grande résolution spatiale permettront sans doute à l'avenir une meilleure compréhension des mécanismes du bruxisme.

6.4.4. Prise en charge

Les demandes de consultation pour le bruxisme vont en s'accroissant. Les traitements proposés par les chirurgiens-dentistes doivent être le moins invasif possible et visent avant tout à en supprimer les conséquences. L'utilisation temporaire d'une orthèse d'avancée mandibulaire a montré une remarquable diminution des épisodes de bruxisme nocturne sans pour autant que les mécanismes exacts de la réduction soient clairement établis (Landry et coll., 2006). Une injection bilatérale de toxine botulique au niveau des muscles masséters et temporaux permet de contrôler le bruxisme nocturne pendant au moins un mois (Shim et coll., 2014). Les gouttières occlusales permettent aux patients d'améliorer leur santé orale et de diminuer les douleurs myo-faciales (Inglehart et coll., 2014). Mais ces gouttières ne permettent pas de traiter le bruxisme nocturne. Cependant, elles permettent de protéger les dents de l'attrition (Macedo et coll., 2007). Ces gouttières occlusales dites de reconditionnement neuromusculaire doivent être préférentiellement thermoformées et réalisées avec des feuilles de vinyle les plus minces possibles pour ne pas gêner le patient. A ce jour, aucun médicament ne semble efficace dans le traitement du bruxisme nocturne (Macedo et coll., 2014).



Figure 5 : exemple d'orthèse d'avancée mandibulaire

source :

http://www.bruxism.org.uk/shop/mandibular_advancement_devices/tomed_somnoquard_ap.php?PHPSESSID=fh91orkb57qibbq7vhofa8d300



Figure 6 : exemple de gouttière occlusale thermoformée

Source : <http://www.a1dental.com.au/services/bruxism-night-guards-splints>

6.5. *Binge eating* et diabète

Il est depuis longtemps admis dans la littérature scientifique que les antipsychotiques induisent une prise de poids (Shams et Müller, 2014). Cependant, les revues et les méta-analyses se limitent le plus souvent aux antipsychotiques de seconde génération et ne prennent pas vraiment en compte la durée du traitement. Or presque tous les antipsychotiques induisent un certain degré de prise de poids après un traitement prolongé, excepté pour l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone (Bak et coll., 2014). Cette prise de poids constitue un facteur de risque important de développer un diabète de type 2.

6.5.1. Le *binge eating*

Les antipsychotiques atypiques olanzapine et clozapine ont été impliqués dans plusieurs études comme responsables d'une prise de poids significative chez 40% à 80% des patients qui prennent ces molécules (Soreni et coll., 2004). Ces deux neuroleptiques peuvent induire des prises alimentaires compulsives. Cependant l'olanzapine est impliqué dans une plus large mesure (Kluge et coll., 2007).

6.5.1.1. Définition

Le *binge eating* est un trouble du comportement alimentaire qui se caractérise par des épisodes d'ingestion compulsive de quantités importantes de nourriture, dans un laps de temps limité et sans comportement de compensation pour empêcher la prise de poids (Reas et Grilo, 2015). L'absence de conduite compensatoire permet de distinguer le *binge eating* de la boulimie qui après les épisodes d'hyperphagie, s'accompagne régulièrement de vomissements, de prise de laxatifs ou d'une pratique sportive excessive. Le *binge eating* appelé également « hyperphagie non boulimique » est le trouble alimentaire le plus fréquent, et est fortement associé avec l'obésité. Il peut être exacerbé par des pathologies psychiatriques.

6.5.1.2. Physiopathologie

La prise de poids est l'un des effets secondaires les plus fréquents associés à la prise d'antipsychotiques. Cependant les mécanismes par lesquels ces médicaments induisent une prise de poids ne sont pas clairement établis. On observe chez le rat une diminution du délai du signal de satiété post-prandial après des administrations chroniques de clozapine et d'olanzapine (Hartfield et coll., 2003). De plus, la

risperidone semble altérer la circulation des neuropeptides Y hypothalamiques et de la leptine par un antagonisme sérotoninergique, perturbant ainsi la régulation de l'appétit (Kursungoz et coll., 2015). En effet, le neuropeptide Y est un stimulateur de la prise alimentaire tandis que la leptine qui est synthétisée par le tissu adipeux, est inhibitrice de la prise alimentaire. (Cusin et Rohner-Jearenaud, 1998).

6.5.2. Le diabète

6.5.2.1. Définition

Le diabète est un trouble métabolique qui se définit par une dérégulation de la glycémie (taux de glucose dans le sang). Il s'agit d'une hyperglycémie chronique : soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises, soit une glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose supérieure ou égale à 11,1 mmol/L. On distingue deux formes :

- Le diabète de type 1 (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante. Son début est généralement brutal, et ce manifeste par un syndrome dit « cardinal » associant polyuropolydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie chez un sujet jeune, mince, avec une cétonurie associée à la glycosurie. Ce type de diabète est induit par une maladie auto-immune dans 90% des cas (10% des cas sont idiopathiques) qui aboutit à une destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ces cellules sont impliquées dans le contrôle de la glycémie en produisant l'insuline, et sont progressivement détruites par des auto-anticorps anti cellules β produit par des lymphocytes T. L'insuline permet la régulation des substrats énergétiques comme le glucose, les acides gras, et les corps cétoniques. En effet, l'insuline a une action hypoglycémisante par stockage du glucose dans les muscles, le foie et le tissu adipeux.
- Le diabète de type 2 (appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Le qualificatif « non insulino-dépendant » a été abandonné, car si au moment du diagnostic et au début de la maladie, l'insulinothérapie n'est pas impérative, elle devient rapidement nécessaire par la suite. Cette forme de diabète est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique. Il

s'agit de la forme la plus fréquente de diabète. Le diabète de type 2 se caractérise par une résistance à l'insuline de l'organisme et une hyperinsulinémie réactionnelle. Au niveau foie, ce phénomène se manifeste par une inhibition de la glycolyse et donc par une hyperproduction de glucose. En réaction, le pancréas fabrique de plus en plus d'insuline jusqu'à l'épuisement et lorsque la quantité d'insuline ne suffit plus à contrer les résistances, le taux de glucose devient anormalement élevé. À la différence du diabète de type 1, les symptômes et complications du diabète de type 2 apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie. Mais il peut parfois être difficile de faire la différence entre ces deux formes notamment chez l'adolescent.

En outre, le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de sécrétion d'insuline ou de l'action de cette dernière. Cette distinction est importante, car leurs stratégies de prise en charge sont différentes. En 2012, le diabète a été la cause directe de 1,5 million de décès (OMS, 2015). L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

6.5.2.2. Physiopathologie

De nombreuses études décrivent l'apparition d'un diabète de type 2 suite à l'instauration d'un traitement neuroleptique (Lambert et coll., 2005). Cependant, rares sont les études qui décrivent le mécanisme avec exactitude. Parmi les mécanismes possibles, nous pouvons citer la sédentarisation due à l'action sédatrice des neuroleptiques, les déséquilibres alimentaires et la prise de poids associée. Une équipe de chercheurs australienne s'est penchée sur le sujet en analysant les récepteurs impliqués. Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont largement exprimés au niveau des cellules β du pancréas et au niveau du cerveau, où ils influencent la sécrétion d'insuline et peuvent réguler la production d'autres hormones via l'innervation vagale du tractus gastro-intestinal (Weston-Green et coll., 2012). Les antipsychotiques de seconde génération perturbent le métabolisme du glucose et peuvent conduire à une insulino-résistance et à un diabète de type 2. En effet, des études ont montré que l'affinité des antipsychotiques de seconde génération vis-à-

vis des récepteurs muscariniques M3 était un facteur de risque de développer un diabète (Weston-Green et coll., 2013). L'olanzapine et la clozapine ont une action antagoniste au niveau des récepteurs M3, et bloquent de ce fait les récepteurs muscariniques pancréatiques impliqués dans la synthèse d'insuline, perturbant ainsi l'homéostasie du glucose.

6.5.2.3. Complications orales

En 2000, une étude transversale de Sandberg et coll., dont le but était d'analyser la santé orale des patients diabétiques a été effectuée dans un district suédois. L'étude inclut 102 patients diabétiques sélectionnés de manière aléatoire et 102 sujets non-diabétiques issus de la même zone géographique, d'âge et de sexe correspondants, et traités dans la même clinique dentaire. L'état bucco-dentaire a été évalué cliniquement et radiologiquement. Les résultats de l'étude montrent que les patients diabétiques souffrent plus souvent de xérostomie que les patients non-diabétiques. De plus, les lésions carieuses initiales ainsi que les lésions parodontales sont plus fréquentes chez les patients diabétiques. En effet, l'une des manifestations orales du diabète la plus fréquemment rapportée reste la prévalence accrue et la sévérité des maladies parodontales. Bien que les parodontopathies du patient diabétique soient cliniquement similaires à celles rencontrées chez les individus non-diabétiques, leur sévérité semble plus importante (Zachariassen, 1991). Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients diabétiques présentent une réaction inflammatoire exagérée par rapport aux patients sains. Le niveau de médiateurs pro-inflammatoires retrouvé dans le fluide crévical des patients diabétiques est plus élevé. Les patients diabétiques ont un taux de prostaglandine E2 et d'interleukine-1 β significativement plus important par rapport aux patients non-diabétiques présentant un état parodontal similaire (Salvi et coll., 1998). Si le diabète représente un facteur de risque de développer une maladie parodontale, il a également été démontré que cette relation est bidirectionnelle car le traitement des maladies parodontales permettrait d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques (Bascones-Martinez et coll., 2014). L'assainissement parodontal entraîne une diminution du taux sérique de médiateurs de l'inflammation. Cette diminution de l'inflammation a d'importantes implications dans le contrôle du diabète et peut expliquer les mécanismes reliant la parodontite et l'augmentation du risque de complication chez les patients atteints de diabète de type 2 (Artese et coll., 2015).

On rencontre également plus fréquemment des troubles du goût, halitoses, chéilites angulaires, *burning mouth syndroms* et des lichens plans dans la population diabétique que dans la population saine (Ravindran et coll., 2015).

6.5.2.4. Implications au cabinet dentaire

Dans la population schizophrène, un patient sur cinq est atteint de maladie diabétique. C'est bien plus que dans la population générale, et cela contribue à la diminution de l'espérance de vie de ces patients. Plusieurs facteurs comme l'environnement et le traitement neuroleptique contribuent à l'augmentation de la prévalence du diabète. Il est capital de mettre d'emblée en place des mesures hygiéno-diététiques comprenant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière. Ces mesures seront complétées au besoin par le médecin d'un traitement antidiabétique oral ou injectable. La prévention des problèmes bucco-dentaires et la promotion de la santé buccale sont des éléments essentiels de la gestion du diabète. L'hyperglycémie favorise la croissance des bactéries de la plaque dentaire mais induit aussi une réponse inflammatoire détruisant du tissu conjonctif et favorisant les parodontites. Il est donc impératif de procéder à une véritable éducation thérapeutique. Un brossage biquotidien avec du dentifrice fluoré et des visites régulières chez le chirurgien-dentiste avec détartrage permettent de réduire considérablement le risque d'atteinte parodontale.

7. Conclusion

Les antipsychotiques sont des médicaments qui permettent d'améliorer de manière considérable l'état psychique des patients souffrant de maladie mentale, et de faciliter ainsi leur adaptation sociale.

Cependant, qu'ils soient de première ou de seconde génération, les antipsychotiques ont des répercussions néfastes sur la santé bucco-dentaire. L'apparition de tremblements et de mouvements involontaires intéressant la sphère oro-faciale, doit alerter le praticien, et le faire suspecter un syndrome extrapyramidal sous-jacent. Le chirurgien-dentiste et le médecin prescripteur peuvent alors, si les conditions psychiatriques du patient sont favorables, envisager une diminution de la posologie afin de faire obstacle à la dégradation orale du patient.

Le chirurgien-dentiste, après un examen clinique circonstancié, doit prendre en charge les séquelles induites par le traitement antipsychotique, par le biais de mesures appropriées. Il est également de son devoir de dispenser au patient des conseils hygiéno-diététiques afin de prévenir l'apparition de certaines complications.

Le perpétuel essor de la biologie moléculaire peut nous laisser espérer voir apparaître prochainement sur le marché de nouvelles classes de molécules antipsychotiques plus spécifiques, aux effets secondaires moins préjudiciables et tout autant efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADELUFOSI A, ABAYOMI O, OJO T. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. [en ligne]. [consulté le 01/06/15] disponible à partir de : http://www.cochrane.org/CD010501/SCHIZ_pyridoxal-5-phosphate-for-neuroleptic-induced-tardive-dyskinesia.
2. AHLBERG J, RANTALA M, SAVOLAINEN A, SUVINEN T, NISSINEN M, SARNA S, LINDHOLM H, KÖNÖNEN M. Reported bruxism and stress experience. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2002, 30(6): 405-8
3. ALBANESE A, ALTAVISTA MC, ROSSI P. Organization of central nervous system dopaminergic pathways. *J Neural Transm*, 1986, 22: 3-17
4. ALOMAR X, MEDRANO J, CABRATOSA J, CLAVERO JA, LORENTE M, SERRA I, MONILL JM, SALVADOR A. Anatomy of the temporomandibular joint. *Semin Ultrasound CT MRI*, 2007, 28(3): 170-183
5. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *Am Acad Ped Dent*, 2004, 36(6): 360-369
6. AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. Do you have dry mouth? *J Am Den Assoc*, 2002, 133: 1455
7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : text revision. 4e éd. Washington: American psychiatric association; 2000. 943 p.
8. AMIR I, HERMESH H, GAVISH A. Bruxism secondary to antipsychotic drug exposure: a positive response to propranolol. *Clin Neuropharmacol*, 1997, 20(1): 86-9
9. ANG SL. Transcriptional control of midbrain dopaminergic neuron development. *Development*, 2006, 133(18): 3499-3506
10. ANTOUN S, BASDEVANT A, BOUTELOUP C, CANO N, CIANGURA C, COLOMB V, CRENN P, HASSELMANN M, HEBUTERNE X, LESCUT D, MELCHIOR JC, PISON C, RAYNAUD-SIMON A, RIGAUD D, ZAZZO JF. Dénutrition : une pathologie méconnue en société d'abondance [en ligne]. 2010 [consulté le 25/06/15]. Disponible à partir de : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf
11. ARTESE HP, FOZ AM, RABELO MDE S, GOMES GH, ORLANDI M, SUVAN J, D'AIUTO F, ROMITO GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128344
12. AZORIN JM, KALADJIAN A, BESNIER N, CERMOLACCE M. Who is called "schizophrenic"? *Thérapie*, 2008, 63(3): 231-5

13. BAK M, FRANSEN A, JANSSEN J, VAN OS J, DRUKKER M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94112
14. BAN TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007, 3(4): 495-500
15. BASCONES-MARTINEZ A, GONZALEZ-FEBLES J, SANZ-ESPORRIN J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent*, 2014, 27(2): 63-7
16. BEITZ JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2014, 6: 65-74
17. BESANÇON G. Manuel de psychopathologie – les psychoses. [en ligne]. [consulté le 01/05/15] disponible à partir de : http://www.geopsy.com/psychologie/manuel_de_psychopathologie_les_psychoses_bda.pdf
18. BEUVON F, LAUMONNIER E, DAUMAS-DUPORT C, CHICHE B, TONNELIER P. Mise au point sur les salivaires en milieu psychiatrique : étude anatomo-pathologique des glandes salivaires. *Bull Acad Natle Chir Dent*, 2007, 50: 37-48
19. BOETTGER S, BOETTGER S, BREITBART W. The phenomenology of delirium : presence, severity, and relationship between symptoms. [en ligne]. [consulté le 07/04/15] disponible à partir de : <http://www.hindawi.com/journals/jger/2014/427042/>
20. BOUIN N. La dysphagie : l'évaluation et la prise en charge. *Le clinicien*. [en ligne]. 2006 [consulté le 18/05/15]: 69-74. disponible à partir de : <http://www.stacomunications.com/journals/leclinicien/2006/Clinicien-decembre06/069-Ladysphagie.pdf>
21. BRAND HS, DUN SN, NIEUW AMERONGEN AV. Ecstasy (MDMA) and oral health. *Br Dent J*, 2008, 204(2): 77-81
22. BROOKER C. Le corps humain. Etude, structure et fonction : le rôle infirmier dans la pratique Clinique. 2^e éd. Bruxelles : De Boeck ; 2001. 562 p.
23. BURGIONE K, ADURI K, ANANTH J, PARAMESWARAN S. The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(18): 2239-48
24. BURN JH. The pharmacology of Chlorpromazine and Promethazine. *Proc R Soc Med*, 1954, 47(8): 617-621
25. CANNON RD, CHAFFIN WL. Oral colonization by candida albicans. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1999, 10(3): 359-83
26. CASEY DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58(10): 55-62

27. CENTRE D'ENSEIGNEMENT DES SOINS D'URGENCE MEURTHE-ET-MOSELLAN. Attestation de formation aux gestes et soins d'urgence. [en ligne]. [consulté le 25/11/15]. Disponible à partir de :
<http://eicn.chu-nancy.fr/cesu>
28. CHAINANI-WU N, GORSKY M, MAYER P, BOSTROM A, EPSTEIN JB, SILVERMAN S Jr. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*, 2006, 26(4): 164-70
29. CHAPOTAT B, LIN JS, ROBIN O, JOUVET M. Bruxisme du sommeil : aspects fondamentaux et cliniques. *JPIO*, 1999, 18 : 277-289
30. CHATELLIER D, CHAUVET S, ROBERT R. Pneumopathies d'inhalation. *Réanimation*, 2009, 18 : 328-333
31. CHAUMARTIN N, MONVILLE M, LACHAUX B. Dysphagia or dysphagias during neuroleptic medication? *Encephale*, 2012, 38(4): 351-5
32. CHING H, PRINGSHEIM T. Aripiprazol for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, DOI: 10.1002/14651858
33. CIPRIANI G, LOGI C, DI FIORINO A. A romantic delusion: de Clerambault's syndrome in dementia. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12(3): 383-7
34. CLARK GT, RAM S. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin North Am*, 2007, 51(1): 225-43
35. COHEN D, BISSON J. Médication neuroleptique et risque de dyskinésie tardive : une enquête auprès de psychiatres et d'omnipraticiens du Québec. *Santé mentale au Québec*, 1996, 22(1) : 263-282
36. CUSIN I, ROHNER-JEANRENAUD. Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine et son altération chez le rongeur obèse. *MS Méd Sci*, 1998, 14(8) : 907-13
37. DAHL SG. *Pharmakokinetik der neuroleptika*. Berlin : Springer ; 1990. 266 p.
38. DE ALMEIDA PDV, GREGIO AMT, MACHADO MAN, DE LIMA AAS, AZEVEDO LR. Saliva composition and functions : a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*, 2008, 3(9): 72-80
39. DE ARAUJO AN, DO NASCIMENTO MA, DE SENA EP, BAPTISTA AF. Temporomandibular disorders in patients with schizophrenia using antipsychotic agents: a discussion paper. *Drug Healthc Patient Saf*, 2014, 6 :21-7
40. DE GIETER M. Les troubles de la deglutition en 10 questions. [en ligne]. [consulté le 06/05/15]. Disponible à partir de :

<https://www.chu-brugmann.be/fr/edu/dysphagia/brochure.pdf>

41. DEB S, FARMAH BK, ARSHAD E, DEB T, ROY M, UNWIN GL. The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behavior in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder: a systematic review. *Res Dev Disabil*, 2014, 35(3): 711-25
42. DECKER HS. The psychiatric works of Emil Kraepel a many-faceted story of modern medicine. *J Hist Neurosci*, 2004, 13(3): 248-76
43. DEMIR A, UYSAL T, GURAY E, BASCIFTCI FA. The relationship between bruxism and occlusal factors among seven- to 19-year-old Turkish children. *Angle Orthod*, 2004, 74(5): 672-6
44. DENG C, WESTON-GREEN K, HUANG XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(1):1-4
45. DIERICK M, ANSSEAU M, D'HAENEN H, PEUSKENS J, LINKOWSKI P. Manuel de psychopharmacothérapie. Gent : Academia Press ; 2003. 686 p.
46. DIMA L. Pharmacokinetic interactions of new antipsychotics with other psychotropic drugs. *Bull Trans Univ Brasov*, 2009, 2(51): 31-38
47. DOUGLAS IAN J, SMEETH L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled cased series study. *British Med J*, 2008, 337(7670): 616-618
48. DOWD FJ. Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am*, 1999, 43(4): 579-97
49. DULGUEROV P. Précis d'audiophonologie et de deglutition : Tome 2, Les voies aero-digestives supérieures. Caen : Solal ; 2009. 488 p.
50. FABIAN TK, BECK A, FEJERDY P, HERMANN P, FABIAN G. Molecular mechanisms of taste recognition: considerations about the role of saliva. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5945-74
51. FALISI G, RASTELLI C, PANTI F, MAGLIONE H, QUEZADA ARCEGA R. Psychotropic drugs and bruxism. *Expert Opin Drug Saf*, 2014,13(10): 1319-26
52. FALKUM E. The history of the asylum: the history of "the great confinement"? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1999, 119(30): 4519-23
53. FOUNTOULAKIS KN, GOUNDA X, VIETA E, RIHMER Z. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelieve. *Ann Gen Psychiatry*, 2011, 10(1): 8

54. FRANCK N. Neuroleptiques [en ligne]. 2005 [consulté le 06/04/15]. disponible à partir de : <http://www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt>
55. FRANCK N, THIBAUT F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC Psychiatrie, 2005:1-12 [Article 37-860-B-10]
56. GANONG WF. Physiologie médicale. 2^e éd. Bruxelles : De Boek ; 2005. 665 p.
57. GOTO H, KUMAQAI S. Susceptibilities of bacteria isolated from patients with lower respiratory infectious diseases to antibacterial agents (2009). *Jpn J Antibiot*, 2015, 68(1): 37-54
58. GRANGER B, ALBU S. The haloperidol story. *Ann Clin Psychiatry*, 2005, 17(3): 137-40
59. GREENBAUM L, LERER B. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced movements disorders as a resource for better understanding Parkinson's disease modifier genes. *Front Neurol*, 2015, 6: 27, DOI: 10.3389/fneur.2015.00027
60. HADDAD PM, WIECK A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 2004, 64(20): 2291-314
61. HALBERSTADT AL, GEYER. Serotonergic hallucinogens as translation models relevant to schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(10): 2165-80
62. HARTFIELD AW, MOORE NA, CLIFTON PG. Effect of clazamine, olanzapine and haloperidol on the microstructure of ingestive behaviour in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003, 167(2): 115-22
63. HARTLING L, ABOU-SETTA AM, DURSUN S, MOUSAVI SS, PASICHNYK D, NEWTON AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012, 157(7): 498-511
64. HERB K, CHO S, STILES MA. Temporomandibular joint pain and dysfunction. *Current Pain and Headache Reports*, 2006, 10(6): 408-414
65. HUMPHREY SP, WILLIAMSON RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prost Dent*, 2001, 85(2): 162-169
66. HYUNMI K, YUN-JUNG Y, JI- HONG S, IN-JUNR C, JAE-GOOK S, KWANG-HYEON L. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Am Soc Pharm Exp Ther*, 2006, DOI: 10.1124/dmd.105.007930
67. INGLEHART MR, WIDMALM SE, SYRIAC PJ. Occlusal splints and quality of life – does patient-provider relationship matter? *Oral Health Prev Dent*, 2014, 12(3): 249-58

68. ISHII M, KURACHI Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(28): 3573-81
69. ISKANDAR H. Les antipsychotiques atypiques à toutes les sauces. *Le Médecin du Québec*, 2012, 47(9) : 63-68
70. JOST BC, GROSSBERG GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer disease: a natural history study. *J Am Geriatr Society*, 1996, 44(9): 1078-1081
71. KESSLER RM, ANSARI MS, RICCARDI P, LI R, JAYATHILAKE K, DAWANT B, MELTZER HY. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by clozapine and quetiapine. *Neuropsychopharmacol*, 2006, 31(9): 1991-2001
72. KLUGE M, SCHULD A, HIMMERICH H, DALAL M, SCHACHT A, WEHMEIER PM, HINZE-SELCH D, KRAUS T, DITTMAN RW, POLLMÄCHER T. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(6): 662-6
73. KREMER J. Les phénothiazines en pharmacologie. *Bull Soc Nat Lux*, 1985, 1(7): 49-53
74. KUNZ E. Henri Laborit and the inhibition of action. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(1): 113-117
75. KURSUNGOZ C, AK M, YANIK T. Effects of risperidone treatment on the expression of hypothalamic neuropeptide in appetite regulation in wistar rats. *Brain Res*, 2015, 1596: 146-55, DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.070
76. LAMBERT BL, CHOU CH, CHANG KY, TAFESSE E, CARSON W. Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14(6): 417-25
77. LAMBREY T. Neuroleptiques : résumé des effets indésirables. [en ligne]. [consulté le 01/03/15]. Disponible à partir de <http://users.skynet.be/bk323595/ES.html>
78. LANDRY ML, ROMPRE PH, MANZINI C, GUITARD F, DE GRANDMONT P, LAVIGNE GJ. Reduction of sleep bruxism using a mandibular advancement device: an experimental controlled study. *Int J Prosthodont*, 2006, 19(6): 549-56
79. LANDRY Y. Initiation à la connaissance du médicament-UE6 PACES. 2^e éd. Paris : Dunod ; 2012. 119 p.
80. LAUNAY Y. Le bruxisme est-il une complication de la déglutition atypique? *Actualités Odonto-Stomato*, 2014, 269 : 22-26
81. LEHMANN HE, BAN TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 1997, 42(2): 152-162

82. LE NOVERE N, BESSIS A, LENA C, PICCIOTO M, ZOLI. Le récepteur nicotinique neuronal de l'acétylcholine : du gène au tabagisme. *Médecine/Sciences*, 1993, 9 : 41-9
83. LERNER V, KAPTSAN A, MIODOWNIK C; KOTLER M. Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case study. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22(4): 241-3
84. LOBBEZOO F, NAEIJE M. Etiology of bruxism: morphological, pathophysiological and psychological factors. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 2000, 107(7): 275-80
85. LÔO H, BROCHIER T, POIRIER MF, OLIE JP. 40 years of neuroleptic drugs. *Ann Med Psychol (Paris)*, 1993, 151(3): 271-6
86. MACEDO CR, MACEDO EC, TORLONI MR, SILVA AB, PRADO GF. Pharmacotherapy for sleep bruxism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD005578.pub2
87. MACEDO CR, SILVA AB, MACHADO MA, SACONATO H, PRADO GF. Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, DOI: 10.1002/14651858.CD0055114.pub2
88. MANTZ J, MERCADIER B, LAFANECHERE A. La sédation et l'analgésie en réanimation [en ligne]. 2001 [consulté le 29/06/15]. disponible à partir de : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca01/html/ca01_38/01_38.htm
89. MARDER SR, WIRSHING WC, VAN PUTTEN T. Drug treatment of schizophrenia. Overview of recent research. *Schizophr Res*, 1991, 4(2): 81-90
90. MARTEL J, GAGNON J. Altération du gout d'origine médicamenteuse. *Pharmactuel*, 2002, 35(3): 122-127
91. MARTINEZ M, MAYAUD L, POZZETTO FERNANDEZ I. La manœuvre de Nélaton. *Ann Fr Med Urgence*, 2013, 3 : 47, DOI:10.1007/s13341-012-0224-7
92. MARTON K, BOROSI, FEJERDY P, MADLENA M. Evaluation of unstimulated flow rates of whole and palatal saliva in healthy patient wearing complete dentures and in patients with Sjogren's syndrome. *J Prosthet Dent*, 2004, 91(6): 577-81
93. MASSEY BT. Physiology of oral cavity, pharynx and upper esophageal sphincter. *GI Mobility online*, 2006, DOI:10.1038/gimo2
94. MAURI MC, PALETTA S, MAFFINI M, COLASANTI A, DRAGOGNA F, DI PACE C, ALTAMURA AC. Review article: clinical pharmacology of atypical antipsychotic, an update. *EXCLI J*, 2014, 13: 1163-1191, ISSN 1611-2156
95. MEANEY AM, SMITH S, HOWES OD, O'BRIEN M, MURRAY RM, O'KEANE V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication

- on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2004, 184(6): 503-8
96. MELTZER HY, LI Z, KANEDA Y, ICHIKAWA J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(7): 1159-72
 97. MICHELI F, FERNANDEZ PARDAL M, GATTO M, ASCONAPE J, GIANNAULA R, PARERA IC. Bruxism secondary to chronic antidopaminergic drug exposure. *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16(4): 315-23
 98. MOCCI G, JIMENEZ-SANCHEZ L, ADELL A, CORTES R, ARTIGAS F. Expression of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex pyramidal neurons projecting to nucleus accumbens. Potential relevance for atypical antipsychotic action. *Neuropharmacology*, 2014, 79 : 49-58, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.10.021
 99. MRAVAK-STIPETIC M. Xerostomia - diagnosis and treatment. *Med Scie*, 2012, 38: 69-91
 100. MUNETZ MR, CORNES CL. Distinguishing akathisia and tardive dyskinesia: a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*, 1983, 3(6): 343-50
 101. MURALI RV, RANGARAJAN P, MOUNISSAMY A. Bruxism: conceptual discussion and review. *J Pharm Bioallied Scie*, 2015, 7(1): 265-270
 102. NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH. Temporomandibular joint disorders. [en ligne]. [consulté le 03/03/15]. Disponible à partir de : <http://www.nidcr.nih.gov/oralhealth/>
 103. NAVARRO PACHECO BV, MONTEJO GONZALEZ AL, MARTIN CARRASCO M. Utility of quetiapine in tardive dyskinesia. *Actas Esp Psiquiatr*, 2003, 31(6): 347-52
 104. NAVAZESH M. Dry mouth: aging and oral health. *Compend Contin Educ Dent*, 2002, 23(10): 41-8
 105. NETTER FH. Atlas d'anatomie humaine. 4^e éd. Philadelphia : Elsevier Masson ; 2007. 548 p.
 106. NG S. Prise en charge des patients atteints de candidose buccale. *J Can Dent Assoc*, 2013, 79: 122
 107. OKUBO Y, SUHARA T. Receptor occupancy and antipsychotic drug action mesured by PET and SPECT. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2001, 103(4) : 329-40
 108. OLIE JP, GALLARDA T, DUAUX E. Le livre de l'interne : psychiatrie. 2^e éd. Paris : Lavoisier ; 2012. 478 p.

109. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Diabète. [en ligne]. [consulté le 02/03/15]. Disponible à partir de : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
110. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [en ligne]. 2010 [consulté le 24/04/15]. disponible à partir de : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
111. ONDO WG, HANNA PA, JANKOVIC J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(8): 1279-81
112. PAGE CP, CURTIS JM, SUTTER MC, WALKER MJ, HOFFMAN BB. Pharmacologie intégrée. Bruxelles : De Boeck ; 1997. 616 p.
113. RHALIMI M, MANGEREL K. Analyse du risque de fausses-routes en gériatrie : Méthode REMED. *Pharmactuel*, 2012, 46(1): 49-53
114. RAVINDRAN R, DEEPA MG, SRUTHI AK, KURUVILA C, PRIYA S, SUNIL S, EDWARD J, ROOPESH G. Evaluation of oral health in type II diabetes mellitus patients. *Oral Maxill Pathol J*, 2015, 6(1): 525-531
115. REAS DL, GRILO CM. Pharmacological treatment of binge eating disorder: update review and synthesis. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(10): 1463-78
116. ROHL JL, KIM HS, KIM AY. The effect of accute xerostomia on vocal function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(5): 542-6
117. SALEH J, FIQUEIREDO MA, CHERUBINI K, SALUM FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(2): 242-55
118. SALTZ BL, ROBINSON DG, WOERNER MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 2004, 6(2): 14-19
119. SALVI GE, BECK JD, OFFENBACHER S. PGE2, IL-1 beta, TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1): 40-50
120. SAMALIN L, ABBAR M, COURTET P, GUILLAUME S, LANCRENON S, LLORCA PM. Recommandations formalisées d'experts de l'AFBPN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*, 2014, 39: 189-203
121. SANDBERG GE, SUNDBERG HE, FJELLSTROM CA, WIKBLAD KF. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diab Reas Clinic Pract*, 2000, 50(1): 27--34

122. SCANNAPIECO FA, SHAY K. Oral health disparities in older adults: oral bacteria inflammation, and aspiration pneumonia. *Dent Clin North Am*, 2014, 58(4): 771-82
123. SCARFF JR, CASEY DA. Newer oral atypical antipsychotic agents: a review. *Pharm Ther*, 2011, 36(12): 832-838
124. SCHEIN JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother*, 1995, 29(11): 1139-48
125. SCHULTZ SH, NORTH SW, SHIELDS CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*, 2007, 75(12): 1821-1829
126. SHAMS TA, MÜLLER DJ. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, 16(10): 473
127. SHERWOOD L. *Physiologie humaine*. 2e éd. Bruxelles : De Boeck ; 2006. 768 p.
128. SHETTY S, PITTI V, SATISH BABU CL, SURENDRA KUMAR GP, DEEPTHI BC. Bruxism: a literature review. *J Indian Prosthodont Soc*, 2010, 10(3): 141-8
129. SHIM YJ, LEE MK, KATO, T, PARK HU, HEO K, KIM ST. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *J Clin Med*, 2014, 10(3): 291-8
130. SHIN JY, CHOI NK, JUNG SY, LEE J, KWON JS, PARK BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(7): 638-44
131. SIDEBOTTOM AJ, PATEL AA, AMIN J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 51(3): 199-205
132. SNEHA SREE S. Dysphagia : a review. *J Pharm Sci Res*, 2014, 6(9): 302-304
133. SOARES-WEISER K, MAAYAN N, MCGRATH J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Coch Schiz Gr*, 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD000209
134. SOKOLOFF LG, PAVLAKOVIC R. Neuroleptic induced dysphagia. *Dysphagia*, 1997, 12(4): 177-9
135. SOKOLOFF P, MARTRES MP, SCHWARTZ JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *Médecine/Sciences*, 1993, 9: 12-20
136. SORENI N, WEIZMAN A, WEISS M. Schizophrenia and binge-eating disorders. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(7): 1016-1021

137. SPIVAK B, MESTER R, ABESQAUS J, WITTENBERG N, ADLERSBERG S, GONEN N, WEIZMAN A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58(7): 318-22
138. STOSCHUS B, ALLESCHER HD. Drug-induced dysphagia. *Dysphagia*, 1993, 8(2): 154-159
139. SUNIL DUTT C, RAMMANI P, THAKUR D, PANDIT M. Botulinum toxin in the treatment of muscle specific oro-facial pain: a literature review. *J Maxillofac Oral Surg*, 2015, 14(2): 171-5
140. SUSATIA F, FERNANDEZ HH. Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol*, 2009, 11(3): 162-9
141. TAN SY, YEOW ME. Philippe Pinel (1745-1826): liberator of the insane. *Singapore Med J*, 2004, 45(9): 410-2
142. TANI H, UCHIDA H, SUZUKI T, SHIBUYA Y, SHIMANUKI H, WATANABE K, DEN R, NISHIMOTO M, HIRANO J, TAKEUCHI H, NIO S, NAAKAJIMA S, KITAHATA R, TSUBOI T, TSUNODA K, KIKUCHI T, MIMURA M. Dental conditions in inpatients with schizophrenia: a large-scale multi-site survey. *BMC Oral Health*, 2012, 12: 32, DOI: [10.1186/1472-6831-12-32](https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-32)
143. TASSART M, ZEITOUN D, IFFENECKER C, BAHLOULI F, BIGOT JM, BOUDGHENE F. SIALO-IRM. *J Radiol*, 2003, 84: 15-26
144. THIBAUT D, KORTLEVEN C, FASANO C, DAL BO G, TRUDEAU LE. Découvertes récentes sur la fonction et la plasticité des voies dopaminergiques du cerveau. *Médecine/Sciences*, 2010, 26(2): 165-70
145. TOBIN G, GIGLIO D, LUNDGREN O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60(1): 3-21
146. TOUTAIN PL, BOUSQUET-MELOU A. Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, 27(6): 455-466
147. TRIVALLE C. Troubles de la deglutition : de l'état buccodentaire à la fausse route. *Neur Psych Géria*. [en ligne]. 2007 [consulté le 26/06/15] ; Paris : Elsevier Masson, 26 p. disponible à partir de http://gerontoprevention.free.fr/articles/fausses_routes.pdf
148. TSAPAKIS EM, DIMOPOULOU T, TARAZI FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: an update. *Pharmacol Ther*, 2015, 153: 135-47. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.008.
149. TÜRPEL JC. L'articulation temporo-mandibulaire douloureuse. *Forum Med Suisse*, 2012, 12(44) : 846-850
150. UNDT G, WEICHSELBRAUN A, WAGNER A, KERMER C, RASSE M. Recurrent mandibular dislocation under neuroleptic drug therapy, treated by bilateral eminectomy. *J Cranio Maxillofacial Surgery*, 1996, 24(3): 184-188

151. VACHERON-TRYSTRAM MN, BRAITMAN A, CHEREF S, AUFRAY L. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale*, 2004, 30(5): 417-24
152. VALTONEN H, SUOMINEN K, MANTERE O, LEPPÄMÄKI S, ARVILOMMI P, ISOMETSÄ ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(11): 1456-1462
153. VILLA A, CONNELL CL, ABATI S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 45-51
154. VOET D, VOET JG. *Biochimie*. 2^e éd. Bruxelles : De Boeck ; 2004. 1600 p.
155. VUCICEVIC-BORAS V, CEKIC-ARAMBASIN A, ALAJBEG I, BOSNJAL A. Mouth dryness (xerostomia): causes, diagnosis and therapy. *Lijec Vjesn*, 2002, 124(10): 320-2
156. WESTON-GREEN K, HUANG XF, DENG C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS*, 2013, 27(12): 1069-80
157. WESTON-GREEN K, HUANG XF, LIAN J, DENG C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(5): 364-73
158. YIN DM, CHEN YJ, SATHYAMURTHY A, XIONG WC, MEI L. Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 970: 493-516, DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_22.
159. YOUNG KA, GOBROGGE KL, WANG Z. The role of mesocorticolimbic dopamine in regulating interactions between drugs of abuse and social behaviour. *Neuro Scie biobehav Rev*, 2011, 35(3): 498-515
160. ZACHARIASEN RD. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Compendium*, 1991, 12(5): 324-8
161. ZARRINDAST MR, NASEHI M, HOSEINPOURFARD M. A mini review of serotonin and its receptors. *International J medical reviews*, 2014, 1(1): 39-45

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : schéma représentant la molécule de phénothiazine dont dérivent les éléments de la famille des phénothiazines.....page 19

source : <http://www.merckmillipore.com/>

Figure 2 : photo intra-buccale révélant la présence de lésions carieuses cervicales au décours d'une hyposialie.....page 39

source : <http://www.moderndentistry.com.au/main-blog-2014-09-04-from-drooling-to-dry-mouth-and-everything-in-between>

Figure 3 : photo intra-buccale mettant en évidence des lésions leucoplasiques palatines typiques d'une candidose buccale.....page 41

source : <http://www.fascicules.fr/image-medicale-dermatologie-photographie-candidose-buccale-muguet-267.html?PHPSESSID=fdaec5e25afab05b7de22b24161d1022>

Figure 4 : schéma représentant l'articulation temporo-mandibulaire.....page 53

source : http://www.physio-pedia.com/TMJ_Anatomy

Figure 5 : exemple d'orthèse d'avancée mandibulaire.....page 63

source :

http://www.bruxism.org.uk/shop/mandibular_advancement_devices/tomed_somnograd_ap.php?PHPSESSID=fh91orkb57qibbq7vhofa8d300

Figure 6 : exemple de gouttière occlusale thermoformée.....page 63

Source : <http://www.a1dental.com.au/services/bruxism-night-guards-splints>

TABLES DES MATIERES

1. Introduction.....	14
2. Historique.....	15
3. Classification des neuroleptiques.....	17
3.1 Classification selon les effets cliniques.....	17
3.1.2. L'effet antiproductif.....	18
3.1.3. L'effet antidéficitaire.....	18
3.2 Classification chimique.....	19
3.2.1. Les neuroleptiques de première génération.....	20
3.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération.....	21
4. Pharmacologie des neuroleptiques.....	22
4.1.1 La dopamine.....	22
4.1.3 Les voies de la dopamine.....	23
4.1.3.1. La voie nigro-striatale.....	23
4.1.3.2. La voie méso-cortico-limbique.....	24
4.1.3.3. La voie tubéro-infundibulaire.....	24
4.2. Le domaine sérotoninergique.....	24
4.2.1. La sérotonine.....	24
4.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques.....	25
4.2.3. Les voies de la sérotonine.....	26
4.3. Le système cholinergique.....	27
4.3.1. Les récepteurs nicotiniques.....	27
4.3.2. Les récepteurs muscariniques.....	27
4.4 Pharmacocinétique des neuroleptiques.....	28
4.4.1. Les paramètres pharmacocinétiques.....	28
4.4.1.1. La biodisponibilité.....	28
4.4.1.2. La demi-vie plasmatique.....	29
4.4.1.3. La clairance.....	29
4.4.2. L'absorption.....	29
4.4.3. La distribution.....	30
4.4.4. La métabolisation.....	30

4.4.5. L'élimination	31
5. Les indications du traitement neuroleptique	32
5.1. Les troubles psychotiques	32
5.1.1. La schizophrénie	32
5.1.2. Délires paranoïaques ou trouble délirant	33
5.2. Les troubles du comportement	34
5.2.1. Chez l'enfant	34
5.2.2. Chez la personne âgée hospitalisée	34
5.3. Les troubles bipolaires	35
6. Les effets indésirables des neuroleptiques sur l'appareil odonto- stomatologique.....	36
6.1. L'hyposialie.....	36
6.1.1. Rappel sur la sécrétion salivaire.....	36
6.1.2. Physiopathologie.....	37
6.1.3. Complications de la xérostomie.....	37
6.1.3.1. La carie dentaire	38
6.1.3.2. Les parodontopathies	39
6.1.3.3. Les candidoses buccales	40
6.1.3.4. L'altération de la rétention des prothèses.....	41
6.1.3.5. L'élocution et la phonation	42
6.1.3.6. Troubles de la perception du goût.....	42
6.1.4. Les tests diagnostiques.....	42
6.1.4.1. Le test du morceau de sucre	42
6.1.4.2. La sialométrie.....	42
6.1.4.3. La sialographie	43
6.1.5. Traitement	43
6.2. Dysphagie	44
6.2.1. La déglutition	45
6.2.1.1. Physiologie de la déglutition	45
6.2.1.2. Commande neurologique de la déglutition	45
6.2.2. Physiopathologie.....	46
6.2.3. Complication de la dysphagie	47

6.2.3.1. Dénutrition	47
6.2.3.2. Déshydratation.....	48
6.2.3.3. Pneumopathies d'inhalation.....	48
6.2.3.4. Fausses routes	49
6.2.4. Prise en charge.....	49
6.3. Les troubles temporo-mandibulaires.....	51
6.3.1. Rappel anatomique.....	51
6.3.1.1. L'os temporal	51
6.3.1.2. Le condyle mandibulaire.....	52
6.3.1.3. Le disque articulaire ou ménisque.....	52
6.3.1.4. Les muscles manducateurs.....	53
6.3.1.5. La capsule articulaire.....	55
6.3.2. Physiopathologie.....	55
6.3.3. Tableau clinique.....	56
6.3.4. Prise en charge.....	57
6.4. Le bruxisme.....	60
6.4.1. Définition.....	60
6.4.2. Tableau clinique.....	60
6.4.3. Étiologie.....	61
6.4.4. Prise en charge.....	62
6.5. Le binge eating et le diabète.....	64
6.5.1. Le binge eating.....	64
6.5.1.1. Définition.....	64
6.5.1.2. Physiopathologie.....	64
6.5.2. Le diabète.....	65
6.5.2.1. Définition.....	65
6.5.2.2. Physiopathologie.....	66
6.5.2.3. Complications orales.....	67
6.5.2.4. Implications au cabinet dentaire.....	68
7. Conclusion.....	69
Bibliographie.....	70
Table des illustrations.....	83

Jury : Président : J.M. MARTRETTE– Professeur des Universités
Juges : E.MORTIER– Maître de Conférence des Universités
D.DESPRESZ-DROZ– Maître de Conférence des Universités
S. JAGER– Maître de Conférence des Universités

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Monsieur TASSETTI Pierre, Marc, Paul**

né(e) à: **AIX-EN-PROVENCE (Bouches-du-Rhône)** le **8 novembre 1989**

et ayant pour titre : « **Complications orales des médicaments neuroleptiques** ».

Le Président du jury



J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse **8056**

NANCY, le **5.10.2015**

Le Président de l'Université de Lorraine

P. MUTZENHARDT

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



FACULTÉ D'ODONTOLOGIE
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Le Doyen
Pr J.M. MARTRETTE

J.M. MARTRETTE

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président



Martia DELIGNON

TASSETTI Pierre – COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICATIONS
NEUROLEPTIQUES

Nancy 2016 : 89 p

Th : Chir-Dent : Nancy 2016

Mots-clés : neuroleptiques, antipsychotiques, psychose, xérostomie, dyskinésie, bruxisme

TASSETTI Pierre – COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICATIONS
NEUROLEPTIQUES

Th : Chir-Dent : Nancy 2016

Résumé :

Les médicaments neuroleptiques, appelées également antipsychotiques, sont des psychotropes aux propriétés anti-hallucinatoires et anti-délirantes, prescrites dans le cadre d'affections psychiatriques. Les patients bénéficiant de tels traitements présentent des symptômes délirants à type de schizophrénie ou de troubles bipolaires. Ces molécules, en bloquant la transmission neuronale par fixation sur les récepteurs des neurotransmetteurs cérébraux, permettent d'atténuer les symptômes psychotiques. Le blocage desdits récepteurs est à l'origine de différents effets secondaires potentiellement néfastes pour la santé bucco-dentaire. Les xérostomie et dyskinésie oro-mandibulaire secondaires au traitement sont à l'origine de complications orales : il appartient dès lors au chirurgien-dentiste de les diagnostiquer, de les prévenir ou de les traiter le plus précocement possible.

Jury :

Pr. J.M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. É. MORTIER</u>	<u>Maître de Conférences des Universités</u>	<u>Directeur</u>
Dr. D. DESPREZ-DROZ	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. S. JAGER	Maître de Conférences des Universités	Juge

Adresse de l'auteur : TASSETTI Pierre

125, Dudweiler Landstraße
66123 SAARBRÜCKEN

