

# Neuropharmacologie:

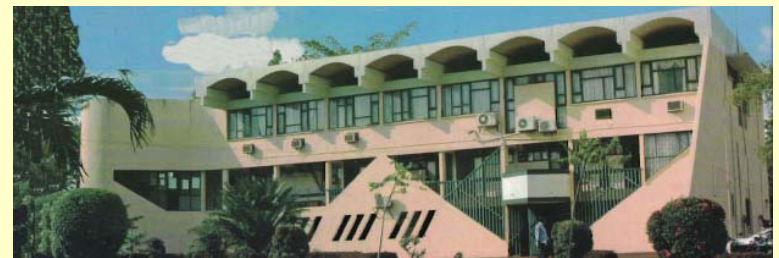
## 5. Neuroleptiques

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans (avec quelques ajouts)

# Les antipsychotiques (neuroleptiques)



*Note : source des illustrations  
scientifiques des pages suivantes :  
Psychopharmacologie essentielle  
Stephen M. Stahl  
Flammarion 2002*

# Introduction : les psychoses

## Définition :

Affection mentale grave caractérisée par une atteinte générale de la personnalité avec altération de la perception de la réalité et désorganisation du comportement affectif et social.

*Troubles à base psychotique* : Schizophrénie, trouble psychoaffectif, trouble délirant, ...

*Affections pouvant impliquer des symptômes psychotiques* : Manie, dépression, troubles cognitifs, malade d'Alzheimer

## Symptômes : altérations

- des capacité mentales
- des réponse affectives
- de la perception de la réalité
- des relations sociales

Dans tous les types, on retrouve des **distorsions de perceptions** (hallucinations vocales, visions, hallucinations tactile, gustatives, olfactives); anomalies motrices (attitude rigide ou maniérée, mouvements stéréotypés).



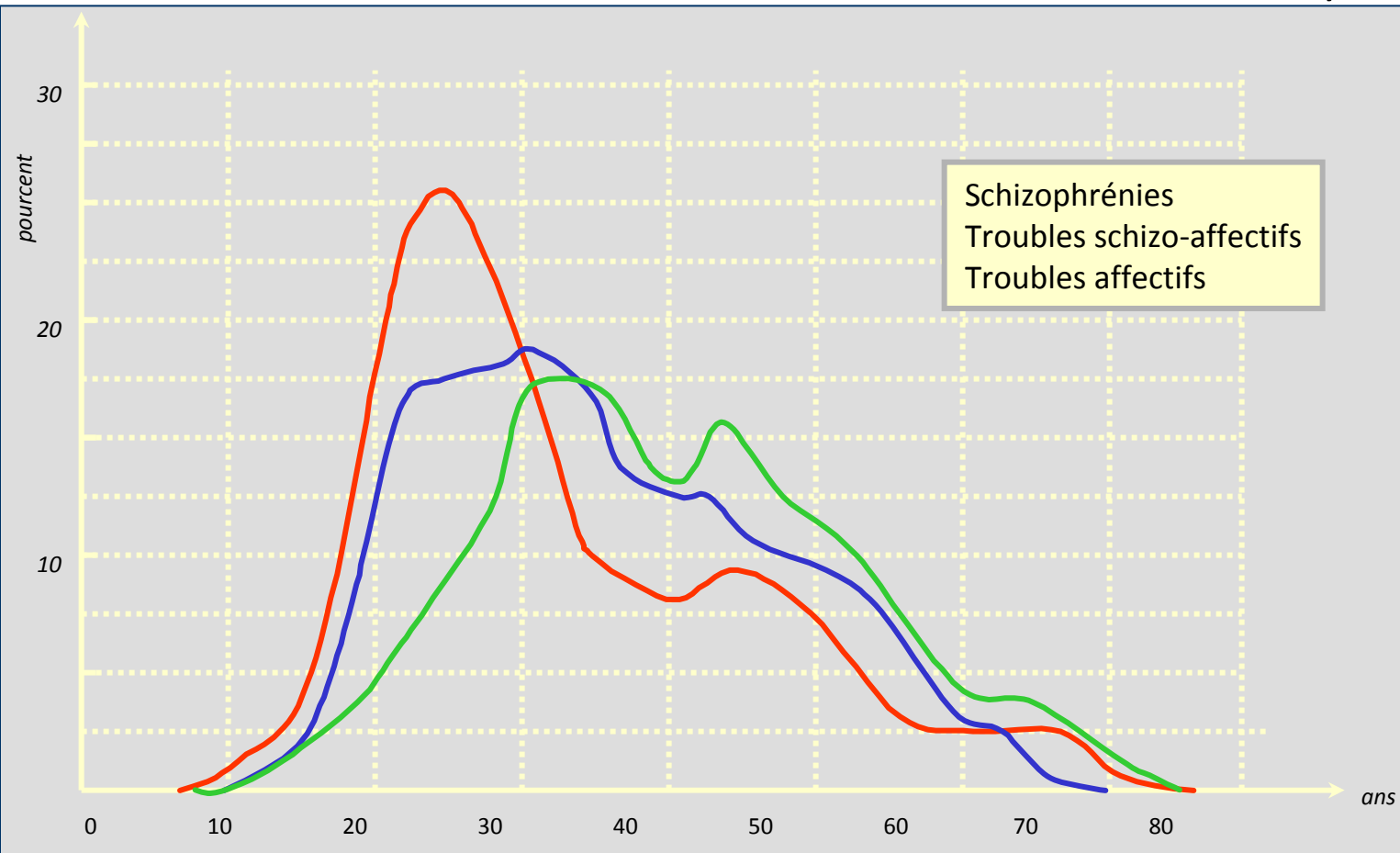
# Introduction : les psychoses

## Types de psychoses :

- 
- **Psychose paranoïde :**
    - comportement hostile, agressivité, irritabilité, idées expansives et grandioses, sentiment de persécution.
  - **Psychose désorganisée et agitée :**
    - *désorganisation conceptuelle* (réponses incohérentes, changement de sujets, répétitions)
    - *désorientation* (perte de repères dans l'espace, dans le temps)
    - *agitation* (discours sans retenue, précipité, dramatisation, impossibilité de se reposer)
  - **Psychose dépressive :**
    - ralentissement, apathie (discours ralenti, indifférence face à l'avenir, mouvements lents, déficit de mémoire); reproches à soi-même (auto dépréciation, culpabilité, remords, craintes)

# Introduction : les psychoses

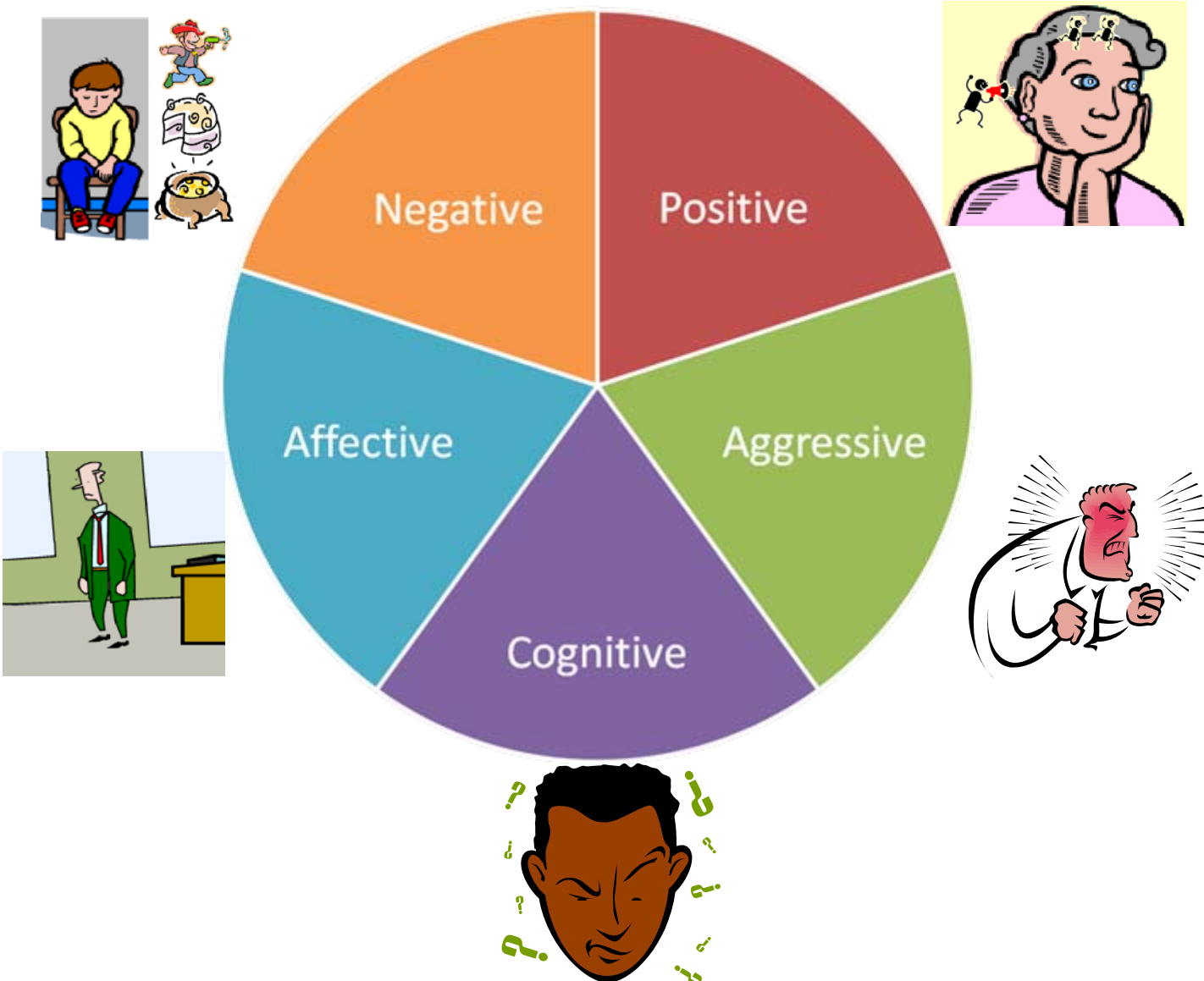
- Incidence: environ 0,05 % par an
- Prévalence: environ 0,8 %
- Risque morbide: environ 1 %
- Touche également les hommes et les femmes, celles-ci un peu plus tardivement en moyenne



# Introduction: la Schizophrénie

- **symptômes positifs** (excès de fonctions normales) : délire, hallucinations, distorsion ou exagérations du langage et de la communication, désorganisation du discours, agitation
- **symptômes négatifs** (réduction des fonctions normales) : émoussement affectif (appauvrissement des émotions, retrait), alogie (diminution du discours, de la pensée), aboulie (réduction d'actes visant un but), anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir), déficit de l'attention
- **Symptômes cognitifs** : trouble de la pensée, langage incohérent, relâchement des associations; trouble de l'attention, trouble du traitement de l'information.
- **Aussi** : atteinte de la fluidité verbale, troubles d'apprentissage, troubles de la vigilance lors de tâches.
- **Symptômes agressifs et hostiles** : agressivité; perte du contrôle de l'impulsion (également autoagressif)
- **Symptômes dépressifs anxieux** : humeur dépressive, culpabilité, irritabilité,

# Schizophrenia Symptoms



# Actions thérapeutiques du neuroleptique idéal

- Action **sédative** : (immédiate) efficacité sur l'angoisse psychotique, l'agitation, l'excitation psychomotrice.
- Action **antiproductive** (efficacité par la diminution des symptômes positifs)
- Action **antidéficitaire** (efficacité par la diminution des symptômes négatifs)

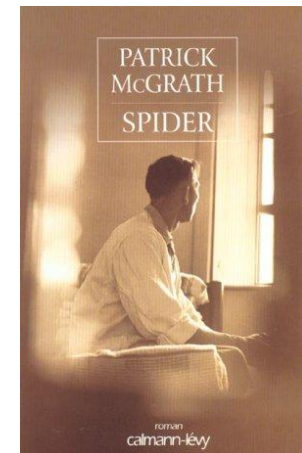
## Indications thérapeutiques des neuroleptiques

- Psychoses aiguës et comportement perturbé de toutes origines :  
Effet rapide sur l'agitation, ensuite effet sédatif et enfin, effet antiproductif.
  - Bouffées délirantes
  - Accès maniaque
  - Crises d'agitations chez les psychopathes
  - Crises dépressives agitées
- En chronique : schizophrénie et délires chroniques

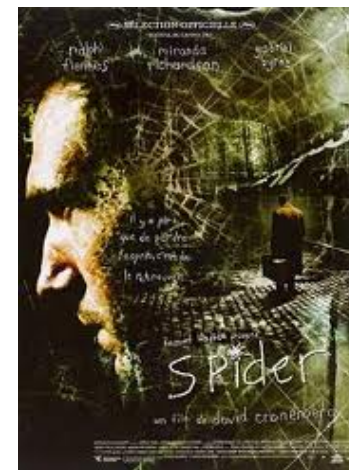


Plus tard encore, la maison devient silencieuse. Au début de la nuit, avant qu'ils ne commencent leurs litanies, je rôde souvent d'étage en étage, car j'aime les ombres. J'aime surtout la façon dont le réverbère baigne le hall d'une lumière glauque à travers le verre dépoli de la porte d'entrée. Ce spectacle m'apaise et je reste souvent assis sur les marches, au premier, pour le contempler. Ce qui me calme encore davantage, c'est d'aller dans la cuisine, la nuit, quand rien ne bouge. Une nuit, j'ai découvert le placard sous l'évier. En m'éclairant avec mon briquet, j'ai pu l'explorer: un tuyau en forme de U descendait de la cuvette. Il y avait une boîte à outils, des bouteilles d'eau de Javel et d'ammoniaque, des chiffons, des détergents, une pile de journaux jaunis, un seau métallique contenant une brosse à récurer et un pain de savon au phénol. J'y trouvai même ma corde. Je passai une demi-heure, assis en tailleur, à contempler le placard. Le briquet diffusait une lumière vacillante sur le sol à côté de moi. Puis je retirai tous ces objets, que je déposai bien en ordre sur le sol, et j'entrais dedans. Cela ne fut pas facile car je suis grand! Mais en baissant la tête sur la poitrine, le tuyau en U sur les cuisses, les bras autour des genoux, je pus me faufiler et même fermer la porte. Je restai là, recroquevillé, pendant dix minutes. Une grande paix m'envahit. Je ressortis pour ouvrir les robinets. Avec le bruit de l'eau qui coulait dans les tuyaux, le petit placard était un paradis. J'y passe maintenant trente à quarante minutes chaque nuit.

Mais si je reste trop longtemps, elles me le font payer, ces créatures! Il faut me voir émerger soudain de dessous l'évier et décamper vers ma chambre, pris de panique coupable! Souvent, elles utilisent le plafond, elles s'en servent comme d'un écran sur lequel elles projettent des images et des scènes entières qui sont des morceaux de mon passé, dénaturés ou parodiés. Elles ont aussi appris la technique insidieuse qui consiste à prendre mes pensées de la journée et à les rendre absurdes, ou grotesques, ou répugnantes. Parfois, même quand je suis en train d'écrire, et que je ne peux m'empêcher de lever les yeux au plafond, j'y vois une imitation déformée de ce que j'ai tracé sur la page! Regardez, mais regardez donc, là, maintenant! Vous les voyez à l'œuvre? Vous voyez ces mains immenses, disproportionnées, ce visage long et jaune, dont la peau se desquame comme les écailles d'un poisson sous le couteau du poissonnier? Voyez ce pauvre monstre, manipulant gauchement son crayon avec ses pattes difformes, ce crayon minuscule, délicat, qu'il essaie de tenir et de diriger. Je détourne le regard et me force à revenir à mon journal.



## “Spider” Patrick McGrath 1990



## a) Voie mésolimbique

- Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le système limbique (noyau accumbens)
- **Hyperactivité mésolimbique responsable des symptômes positifs** (délire, hallucinations) et agressifs, hostiles

*Str : striatum*

*Th : thalamus*

*Hyp : hypothalamus*

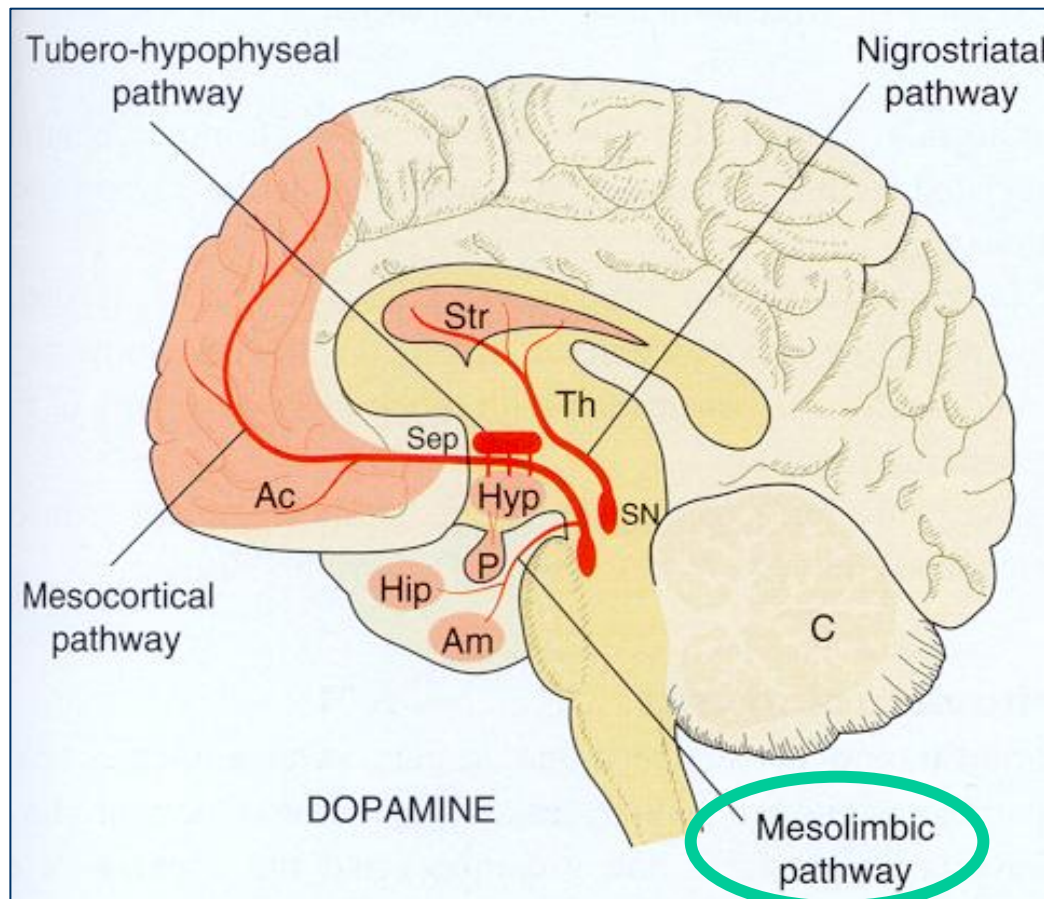
*P : hypophyse (gl. Pinéale)*

*Hip : hippocampe*

*Am : amygdale*

*Ac : Noyau accumbens*

*SN : substance noire*

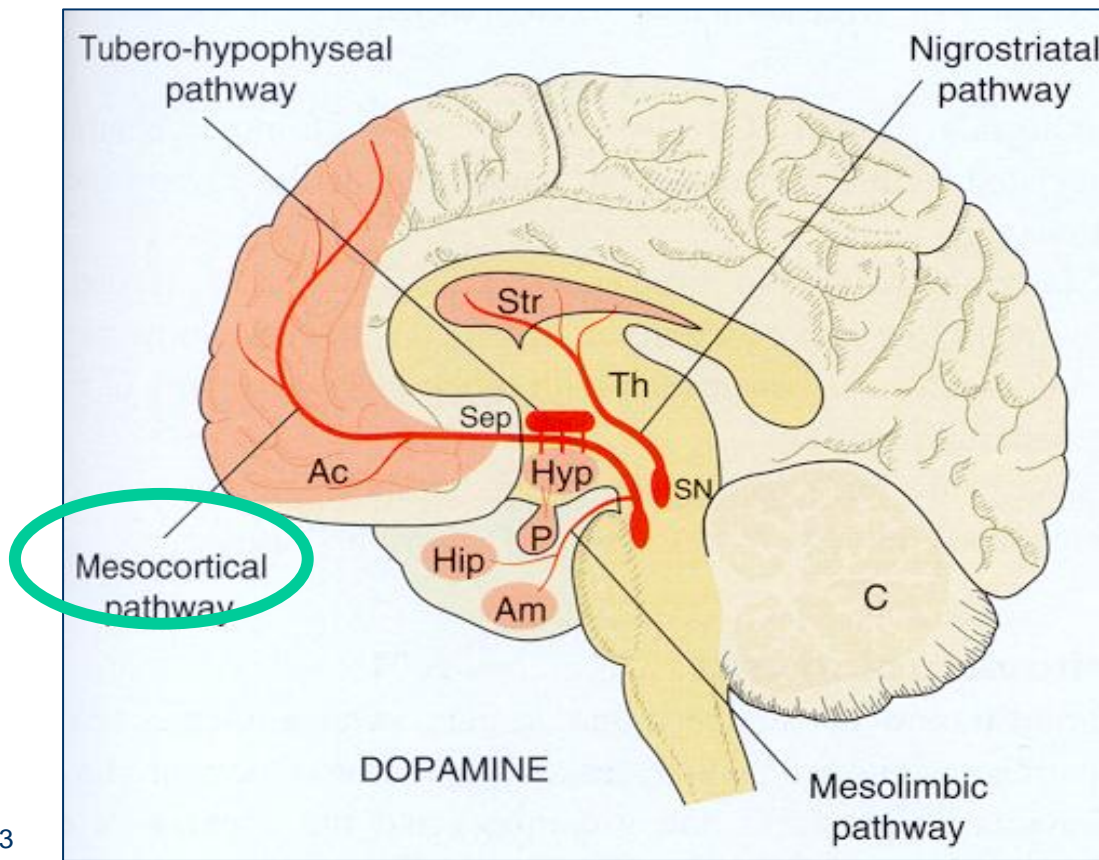


**Hyperactivité  
= symptômes  
positifs**

## b) Voie mésocorticale

- Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le cortex cérébral (surtout le cortex limbique)
- **Hypoactivité mésocorticale** (liée à soit à un processus dégénératif, soit à une déficience sérotoninergique en amont) serait responsable des **symptômes négatifs** (retrait social, anhédonie, apathie, indifférence) et **cognitifs**

*les 4 voies dopaminergiques*

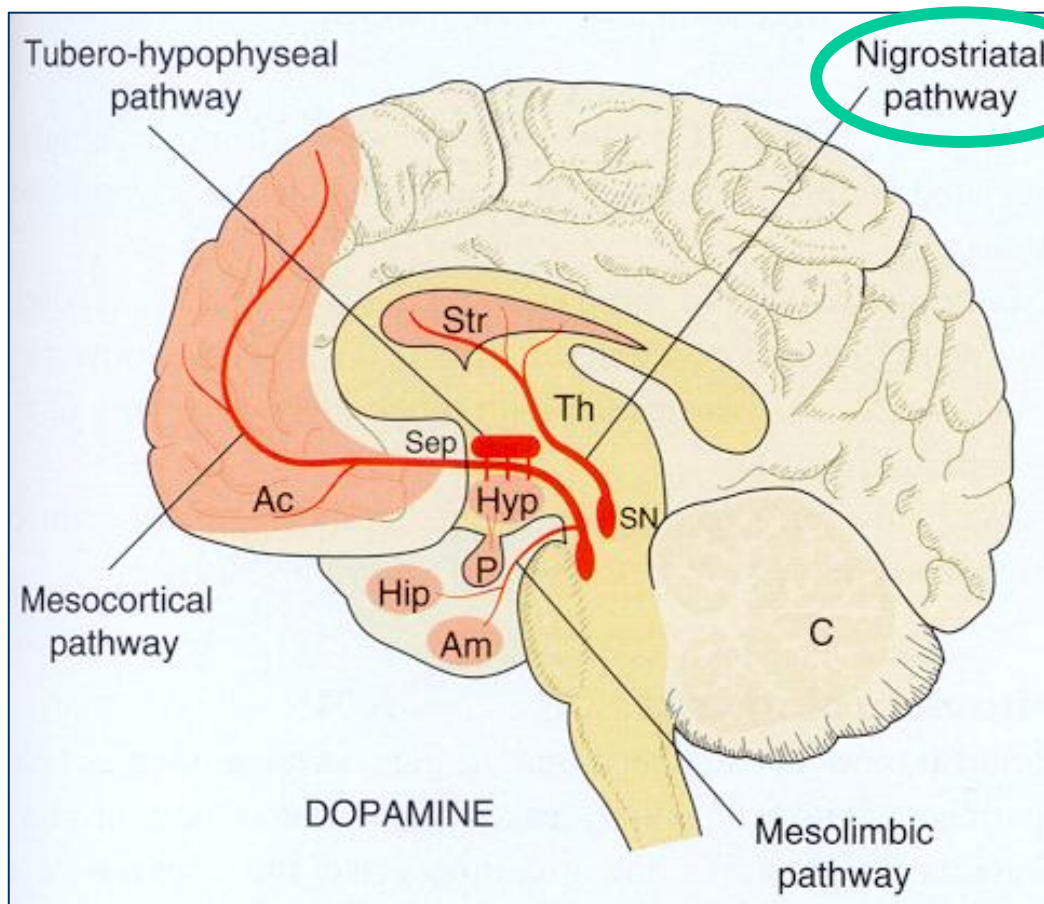


Hypoactivité  
=  
symptômes  
négatifs &  
cognitifs

## c) Voie nigrostriée

- Du tronc cérébral (substance noire) vers les ganglions de la base et le striatum
- Contrôle de la **motricité** (déficit = rigidité) (hyperactivité = troubles hyperkinétiques)

*les 4 voies dopaminergiques*

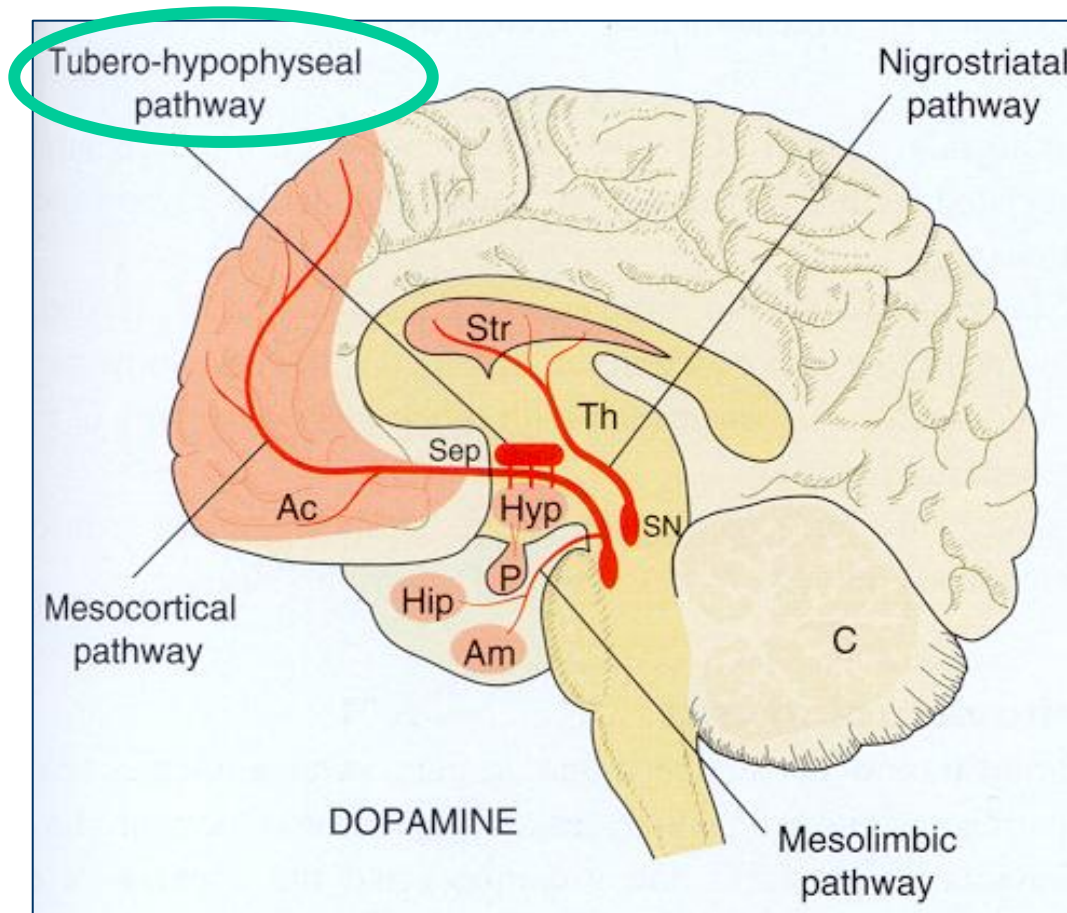


Hypo/hyper-  
activité :  
troubles  
moteurs

## d) Voie tubéro-infundibulaire

- De l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure
- Contrôle inhibiteur de la production de **prolactine** (rôle endocrinien)

*les 4 voies dopaminergiques*

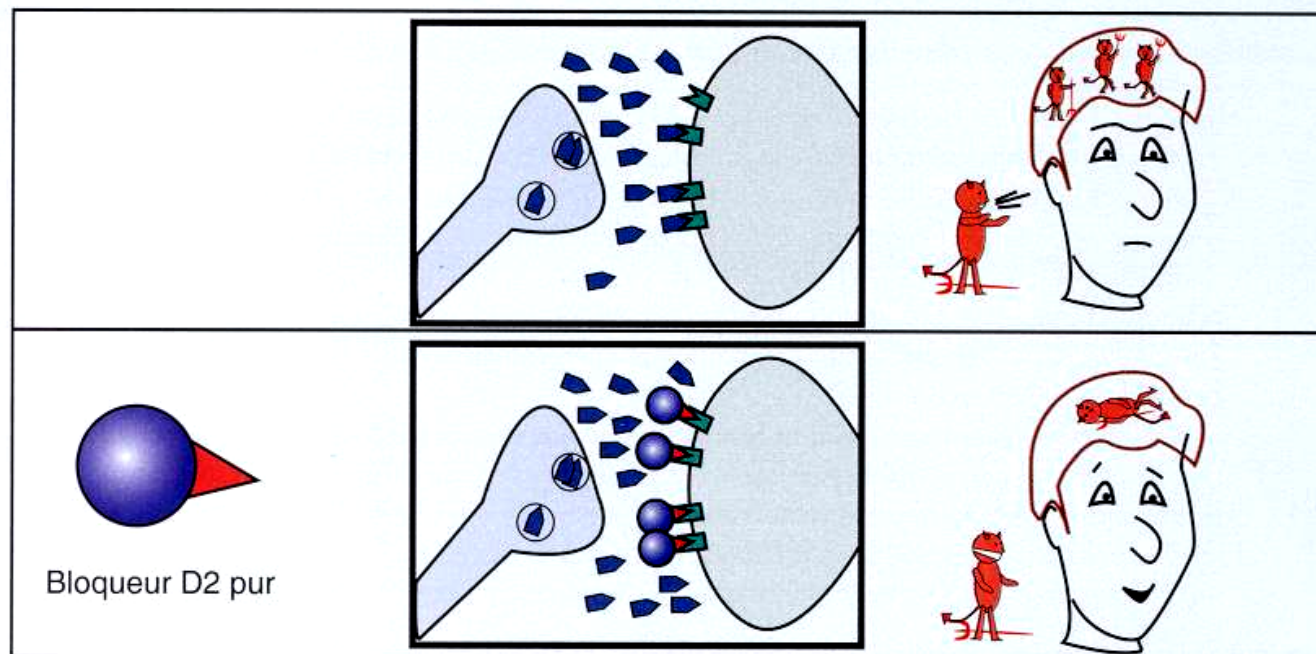


Origine de  
troubles  
endocriniens

# Approche thérapeutique des psychoses : les neuroleptiques (antipsychotiques)

Mécanisme d'action classique : Blocage des récepteurs D2 post-synaptiques.

*L'effet thérapeutique dans les psychoses résulte principalement du blocage au niveau de la voie mésolimbique, prévenant les symptômes positifs*

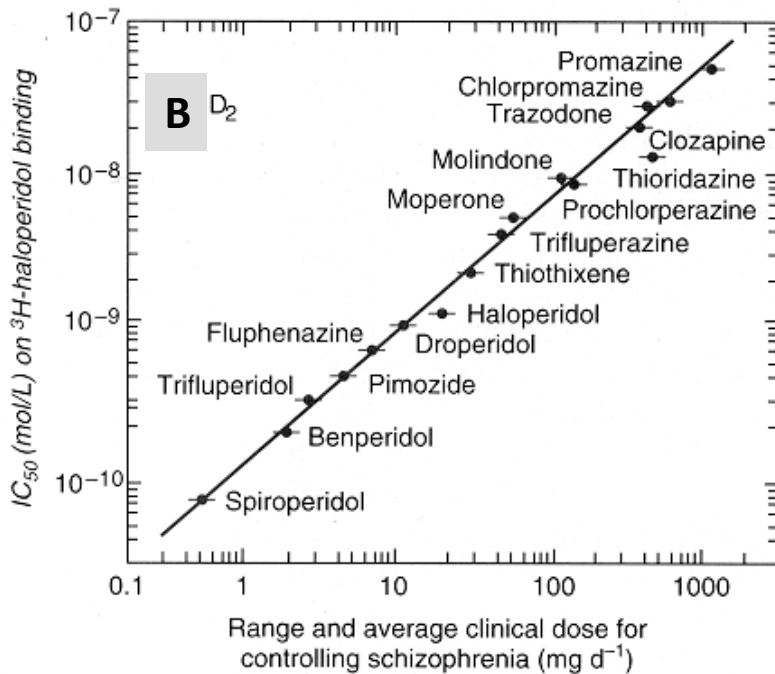
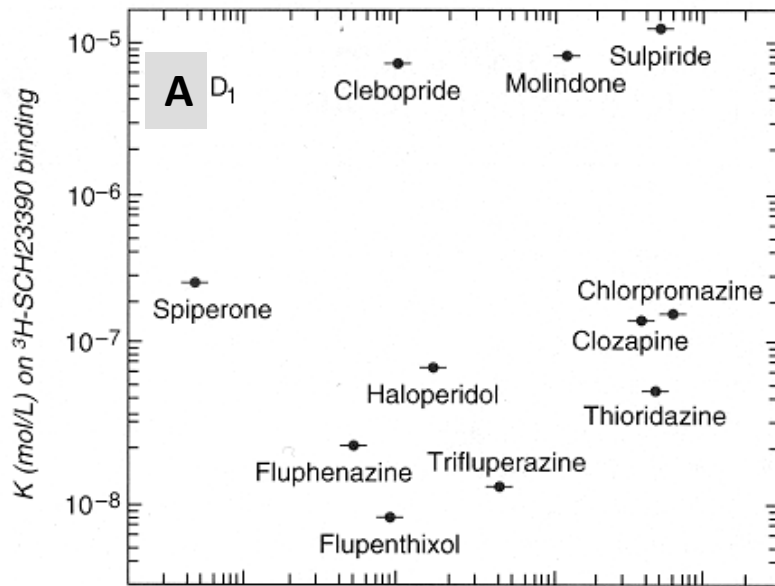


# Les neuroleptiques ont tous une composante antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2

Corrélation entre l'efficacité clinique et la liaison au récepteurs dopaminergiques

A : récepteurs D1 pas de corrélation

B : récepteur D2, bonne corrélation



Mais les profils pharmacologiques de la plupart des neuroleptiques sont complexes:

Chlorpromazine :  $\alpha_1 = 5HT_2 > D_2 > D_1$

Halopéridol :  $D_2 > D_1 = D_4 > \alpha_1 > 5HT_2$

Clozapine :  $D_4 = \alpha_1 > 5HT_2 > D_2 = D_1$

Effets thérapeutiques      Effets indésirables

# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

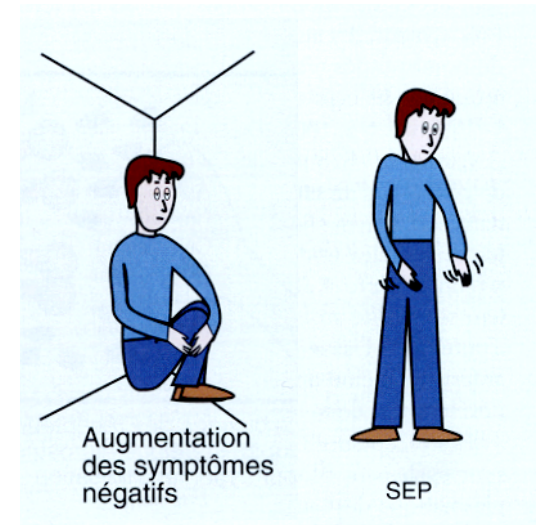
Les neuroleptiques classiques ne montrent pas de sélectivité pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique

Effets inévitables de blocage simultané des autres voies dopaminergiques :

- **mésocorticale** : accentuation des symptômes négatifs  
= émoussement affectif accentué
- **nigrostriée** : inhibition motrice\* -  
pseudo Parkinson  
(SEP symptômes extrapyramidaux).

*\* le blocage prolongé de cette voie entraîne une up-régulation des récepteurs D2, à l'origine d'épisodes d'hyperactivité motrices (dyskinésies tardives)*

- **tubéro-infundibulaire** : hyperprolactinémie, troubles hormonaux



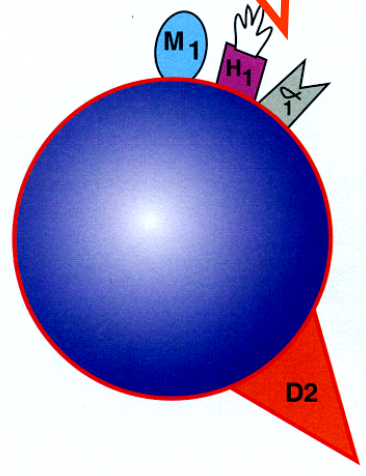


# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

Effets secondaires non-dopaminergiques

La plupart des neuroleptiques classiques bloquent également

- les récepteurs muscariniques M1
- les récepteurs adrénergiques  $\alpha 1$
- les récepteurs de l'histamine H1



## Effets anti-M1

Constipation

Vision floue

Bouche sèche

Somnolence

## Effets anti- $\alpha 1$

Hypotension artérielle

Vertige

Somnolence

## Effets anti-H1

Prise de poids

Somnolence

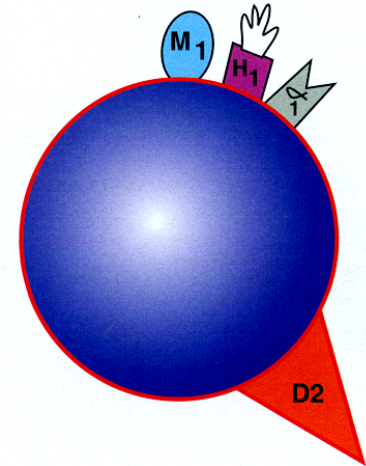
Neuroleptique classique

# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

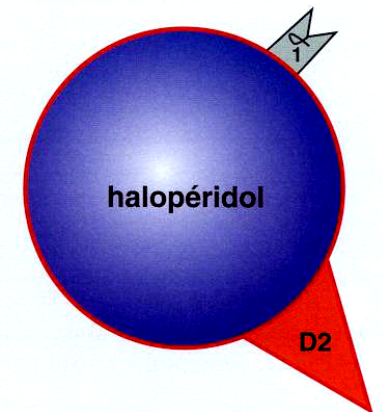
L'activité des divers neuroleptiques classiques disponibles sur les récepteurs muscariniques M1, adrénergiques  $\alpha_1$  et de l'histamine H1 varie d'un composé à l'autre.

Ex : la chlorpromazine présente une relativement haute affinité pour ces 3 récepteurs et entraîne de nombreux effets secondaires

Ex : l'halopéridol est dépourvu de composantes antagonistes M1 et H1 et présente des effets secondaires différents



Neuroleptique classique



# Neuroleptiques classiques : effets indésirables

- **Nerveux** : somnolence, apathie, agitation, excitation et insomnie, convulsions, vertige, céphalée, confusion
- **Digestifs** : troubles gastrointestinaux + prise de poids
- Symptômes **anti-muscariniques** : sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, tension oculaire
- **Cardiovasculaires** : hypotension, tachycardie, arythmies
- **Endocriniens** : galactorrhée, gynécomastie, l'impuissance
- **Hématologiques** : agranulocytose et la leucopénie
- Photosensitisation, sensibilisation et éruptions de contact, ictère

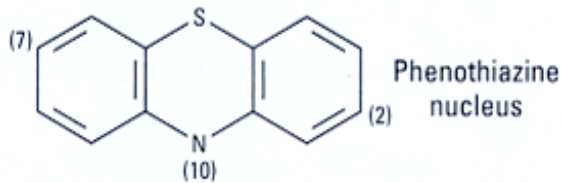


# 'Anciens' antipsychotiques

## Phénothiazines

**(chlorpromazine)  
prothipendyl  
lévomépromazine**

### PHENOTHIAZINE DERIVATIVES



## Thioxanthène

**zuclopenthixol  
Flupentixol  
Clotiapine**

## Butyrophénones

melpérone  
dropéridol  
**pipampérone**  
benpéridol  
**halopéridol**  
brompéridol

## Diphénylpipéridines

fluspirilène  
**pimozide**  
penfluridol

## Benzamides

**Tiapride**  
sulpiride  
amisulpride

*Trait. des dépendances*

# Pharmacocinétique des neuroleptiques classiques

- Administration orale (et injections). Résorption variable
- Métabolisme au 1<sup>er</sup> passage hépatique important avec nombreux métabolites
- Passent la barrière hémato-encéphalique
- Élimination lente : **demi-vie assez longue = composés privilégiés !**
  - Phénothiazines
  - Thioxanthène
  - Butyrophénones
  - Diphénylpipéridines
  - Benzamides 3 -10h

} 15-30h (voir plus!)
- Il existe des formes (chimique et non galéniques) de neuroleptiques retard (dépôts musculaires), permettant une seule administration tous les 15 à 30 jours.
  - décanoate de zuclopenthixol (thioxanthène)
  - palmitate de pipotiazine (phénothiazine)
  - décanoate d'halopéridol (butyrophénone)
  - décanoate de brompéridol (butyrophénone)

# Neuroleptiques classiques : usages difficiles

- Troubles hépatiques
- Troubles rénaux
- Troubles cardiovasculaires
- **Maladie de Parkinson**
- Épilepsie
- Dépression
- Hypertrophie prostatique
- Glaucome (y compris antécédents familiaux)
- Veiller aux hypotensions orthostatiques chez les personnes âgées
- Veiller aux hyper- et hypothermie saisonnières (surtout personnes âgées)

# Les effets indésirable les plus invalidants : les syndromes extrapyramidaux (moteurs)

- Surtout observés avec les phénothiazines, les butyrophénones et les préparations 'dépôts'
- Facilement identifiés, mais difficile à prédire (variables selon le composé, selon la posologie, selon le patient)
- Symptômes :
  - **Symptômes parkinsoniens** (chez le patient âgé) : bradykinésie, tremblements
  - **Dystonies** (chez le patient jeune) : (mouvements anormaux de la face et du corps)
  - **Dyskinésies tardives** (très fréquentes, après traitements prolongés, chez la personne âgée).
- Les symptômes parkinsoniens disparaissent lors de l'arrêt du traitement ou avec un anti-muscarinique.
- Les dyskinésies tardives ne disparaissent pas toujours lors de l'arrêt du traitement et sont parfois irréversibles!!

# Les effets indésirables les plus invalidants : les symptômes extrapyramidaux (moteurs)

*Bases biochimiques : up-régulation des récepteurs dopaminergiques de la voie nigrostriée suite à leur blocage prolongé avec le neuroleptique*

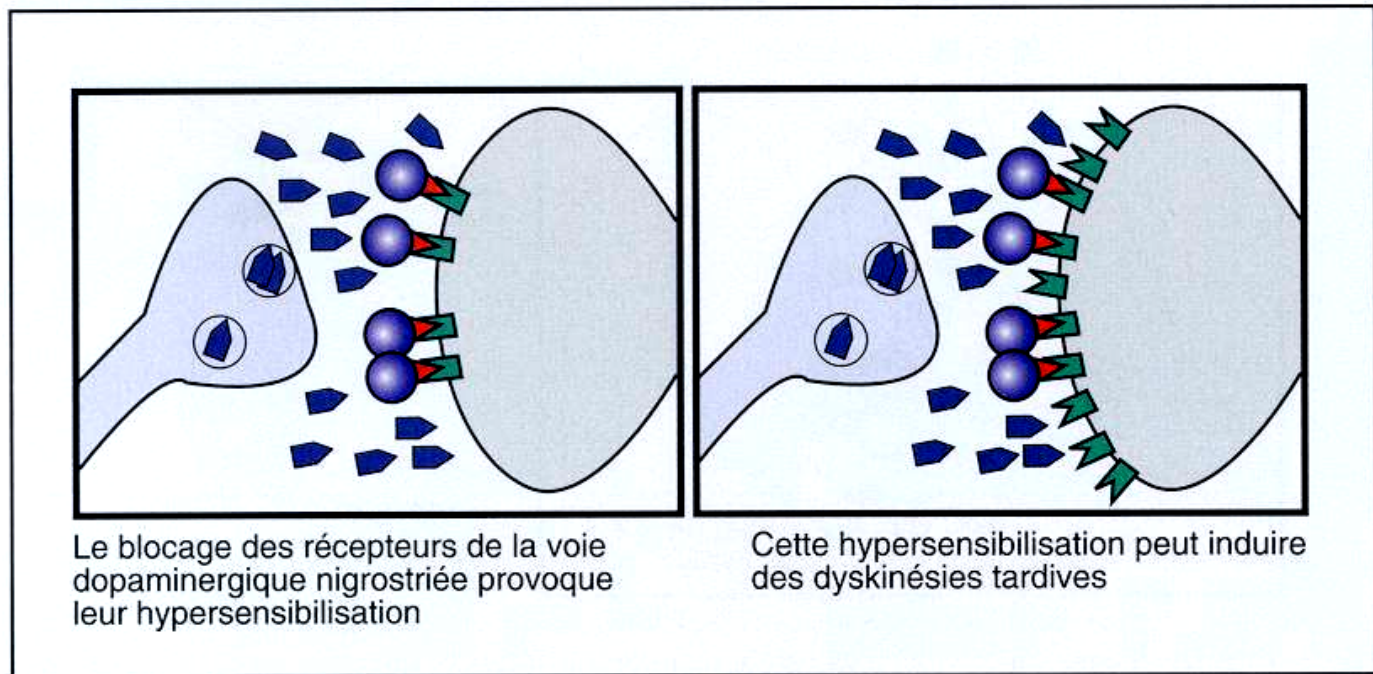
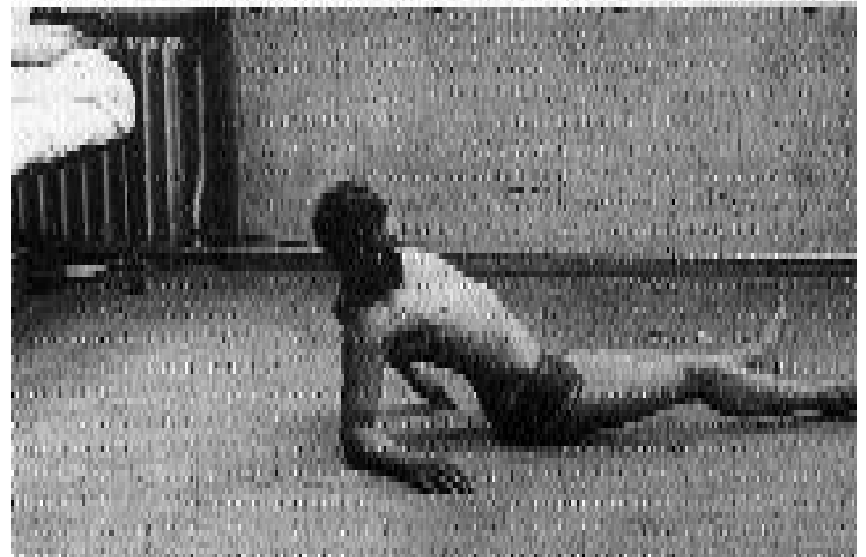


FIGURE 11-5. Le blocage à **long terme** des récepteurs de la dopamine D2 par un antagoniste au niveau de la voie **nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés **dyskinésies tardives**. Cette hypersensibilisation serait la conséquence de la vaine tentative du neurone de maîtriser le blocage iatrogène de ces récepteurs dopaminergiques.



Les effets  
indésirable les plus  
invalidants :  
les syndromes  
extrapyramidaux  
(moteurs)

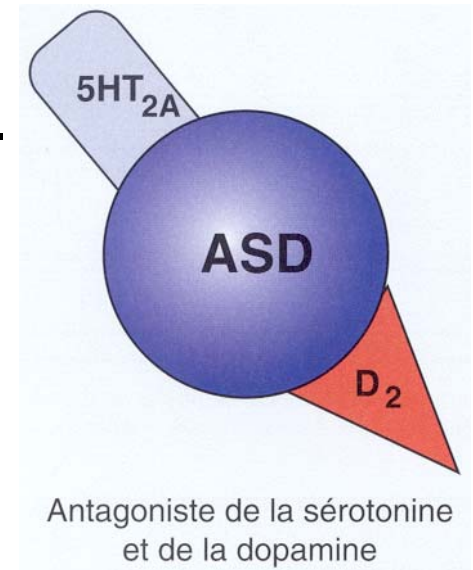


# Syndrome neuroleptique malin

- Complication précoce (24-72 h) lors de l'administration de doses élevées
- Surtout avec butyrophénone (halopéridol) ou phénothiazines
- Symptômes :
  - akinésie
  - rigidité musculaire + contractures
  - hyperthermie (parfois dramatique , >40-42°C)
  - troubles végétatifs (sueurs, dysrégulation de la pression artérielle )
  - perte de conscience (et à l'extrême, décès)
- Signes prémonitoires : tachycardie, transpiration, hypotension
- Traitement :
  - Interruption du traitement ! (danger des préparations 'dépôts')
  - dopaminergique ! : L-DOPA
  - symptomatiques (refroidissement, réhydratation,...)

# Les neuroleptiques atypiques

*clozapine*  
*rispéridone*  
*olanzapine*  
*quétiapine*  
*(clotiapine)*



## Caractéristiques :

**Pharmacologiques :** Antagoniste mixte sérotonine (récepteurs 5HT<sub>2A</sub>) et dopamine (récepteur D<sub>2</sub>)

**Cliniques :** traitent les symptômes positifs sans provoquer d'effets extrapyramidaux

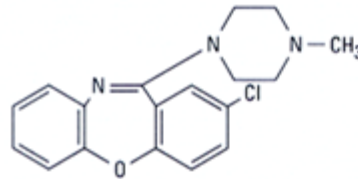
# 'Nouveaux' antipsychotiques

## *Benzisoxazole*

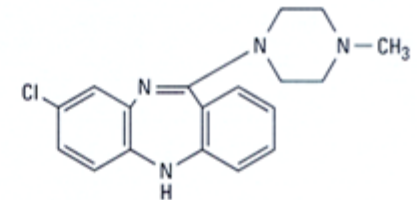
- Rispéridone
- Sertindole

## *Dibenzoazépine*

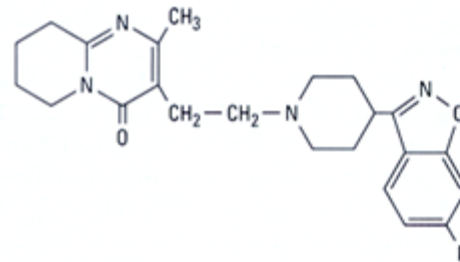
- ~~Loxapine~~
- Clozapine
- Olanzapine
- Quétiapine



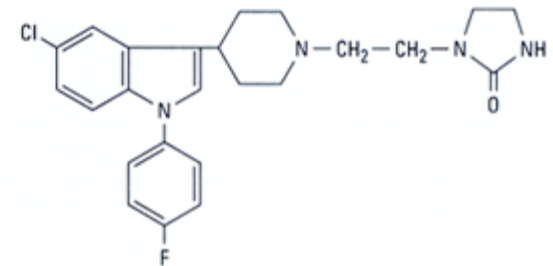
Loxapine



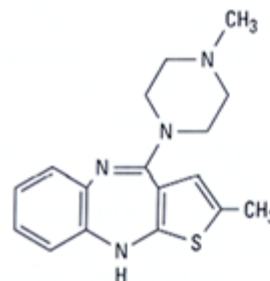
Clozapine



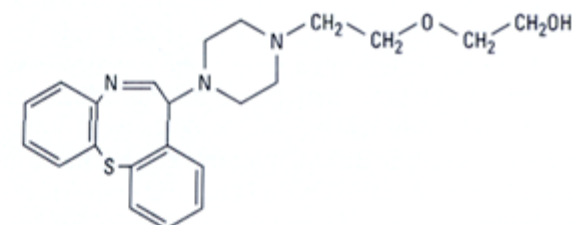
Risperidone



Sertindole



Olanzapine



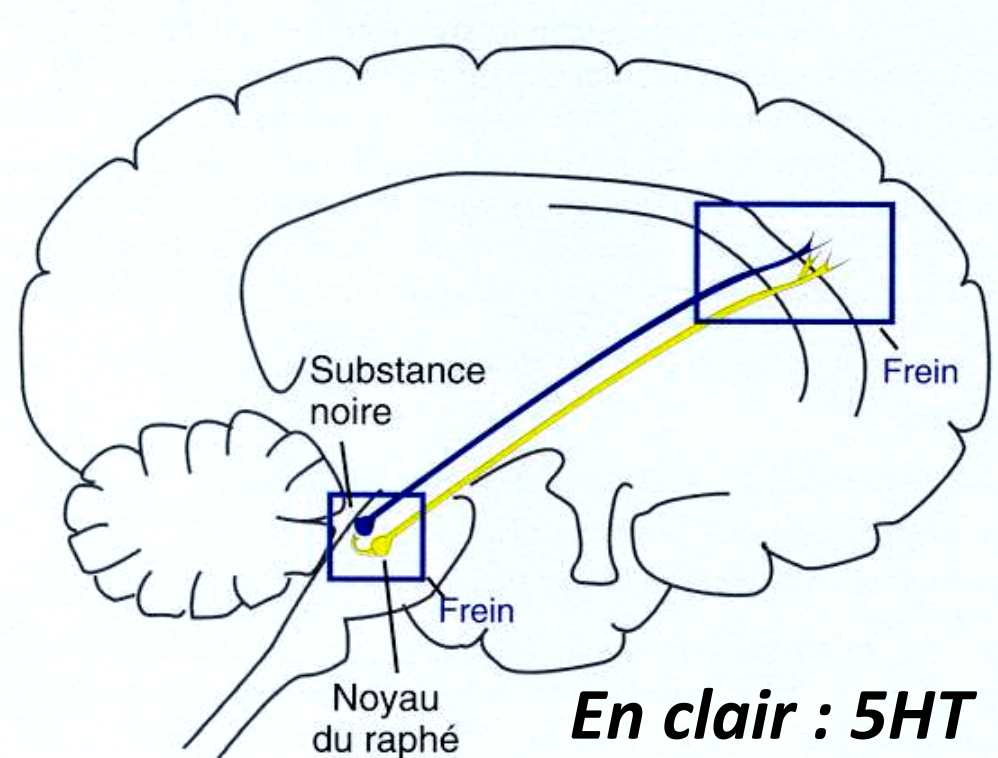
Quetiapine

# Les neuroleptiques atypiques

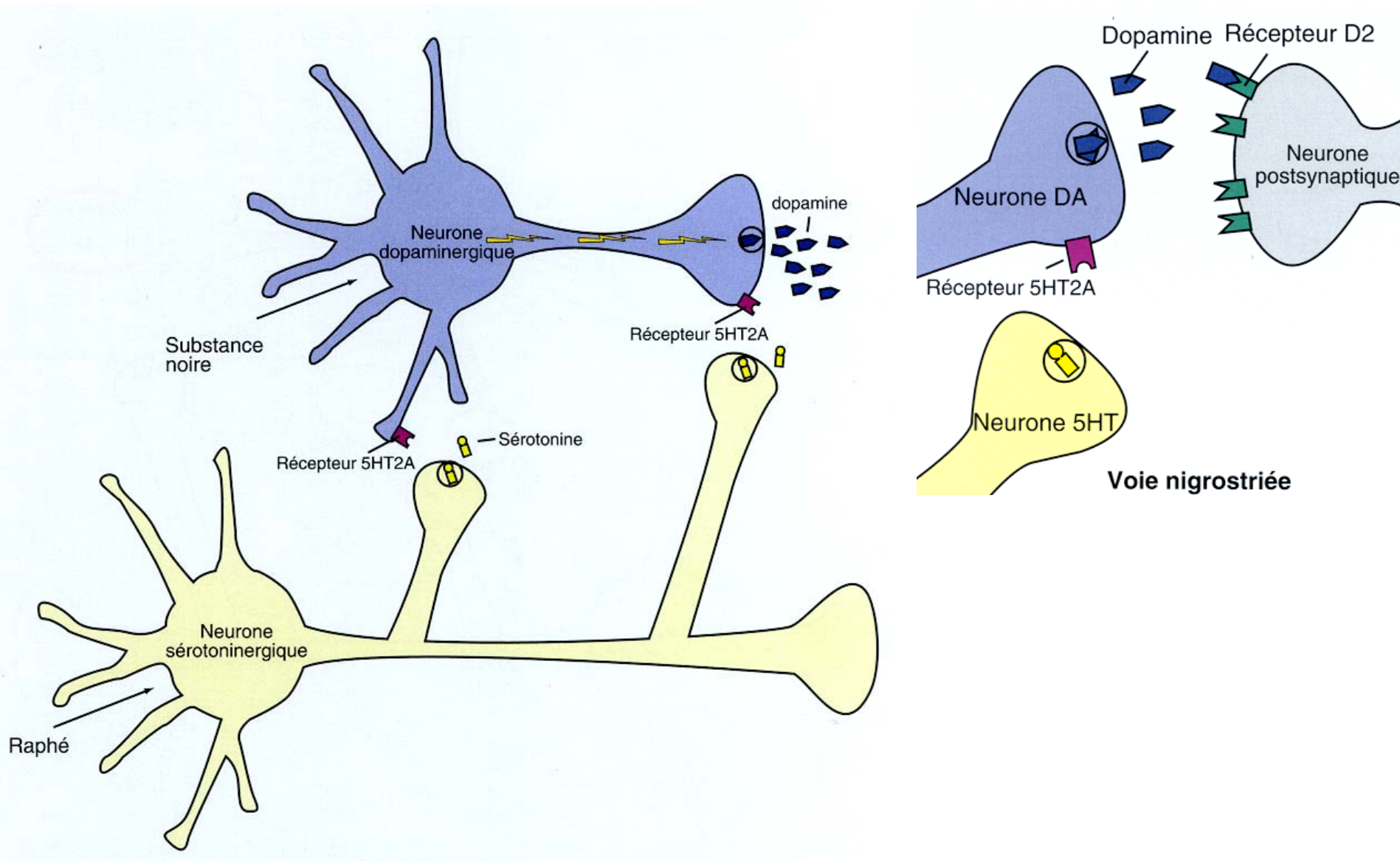
## *interactions sérotonine/dopamine*

- Les voies sérotoninergiques opèrent un **contrôle négatif** sur les neurones dopaminergiques (à la fois au niveau des corps cellulaires et au niveau des terminaisons nerveuses)
- La stimulation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> sur les neurones dopaminergiques entraîne une **inhibition** de la libération de dopamine.

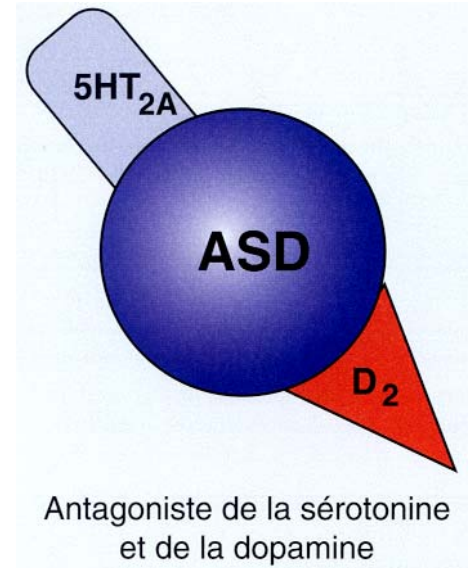
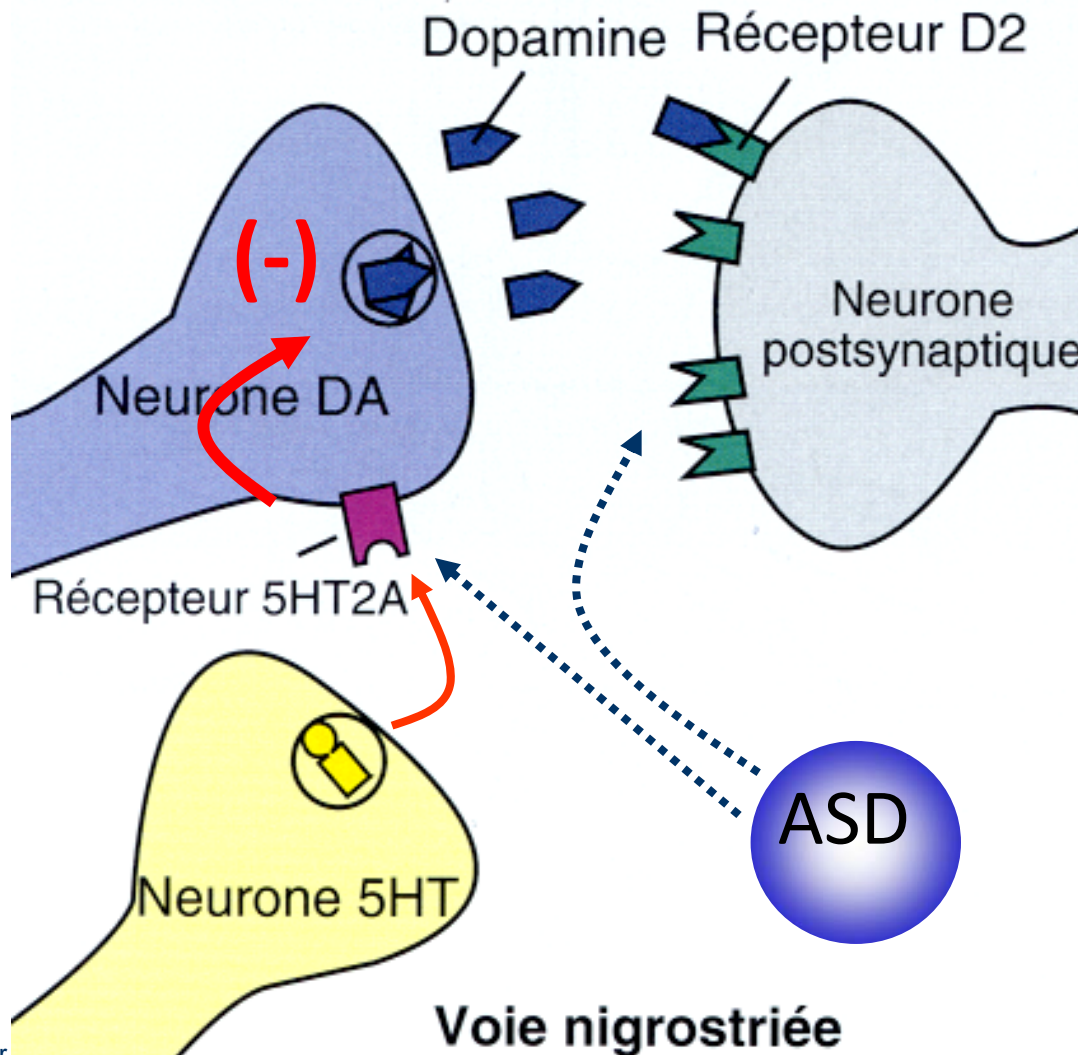
Hétérorécepteurs  
5HT<sub>2A</sub> sur fibres  
DA



# Interactions dopamine/sérotonine



# Les neuroleptiques atypiques *implication sérotoninergique*

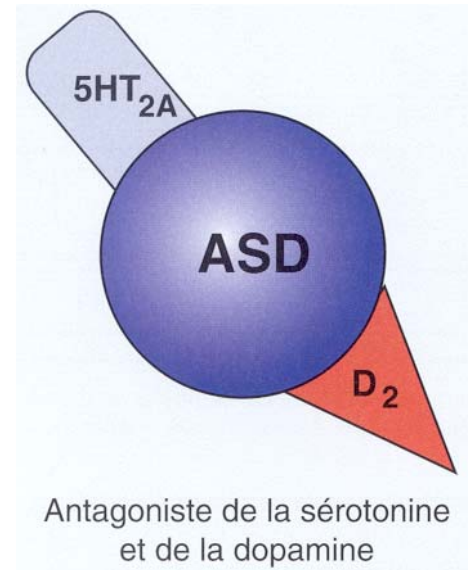


- Les antagonistes 5HT<sub>2A</sub> bloquent cette inhibition et **favorisent donc la libération de dopamine.**
- Bilan : 2 composantes opposées :
  - (1) *induction de libération de dopamine*
  - (2) *blocage des récepteurs dopaminergiques (antagonisme D<sub>2</sub>)*

# Les neuroleptiques atypiques

## *implication sérotoninergique*

- La résultante entre l'effet anti-5HT<sub>2A</sub> (favorise la transmission dopaminergique) et l'effet anti-D<sub>2</sub> (blocage de la transmission dopaminergique) dépend de l'ampleur de l'influence inhibitrice sérotoninergique sur les diverses voies dopaminergiques
- Dans la voie **mésolimbique**, l'effet 5HT<sub>2A</sub> est faible, la résultante est le **blocage D<sub>2</sub>**, favorable au traitement des symptômes positifs des psychoses.
- Dans les autres voies (**mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire**), l'effet 5HT<sub>2A</sub> est puissant, la résultante est une **stimulation de la transmission dopaminergique**, favorable au traitement des symptômes négatifs des psychoses (et prévention des effets secondaires observés avec les neuroleptiques classiques) .





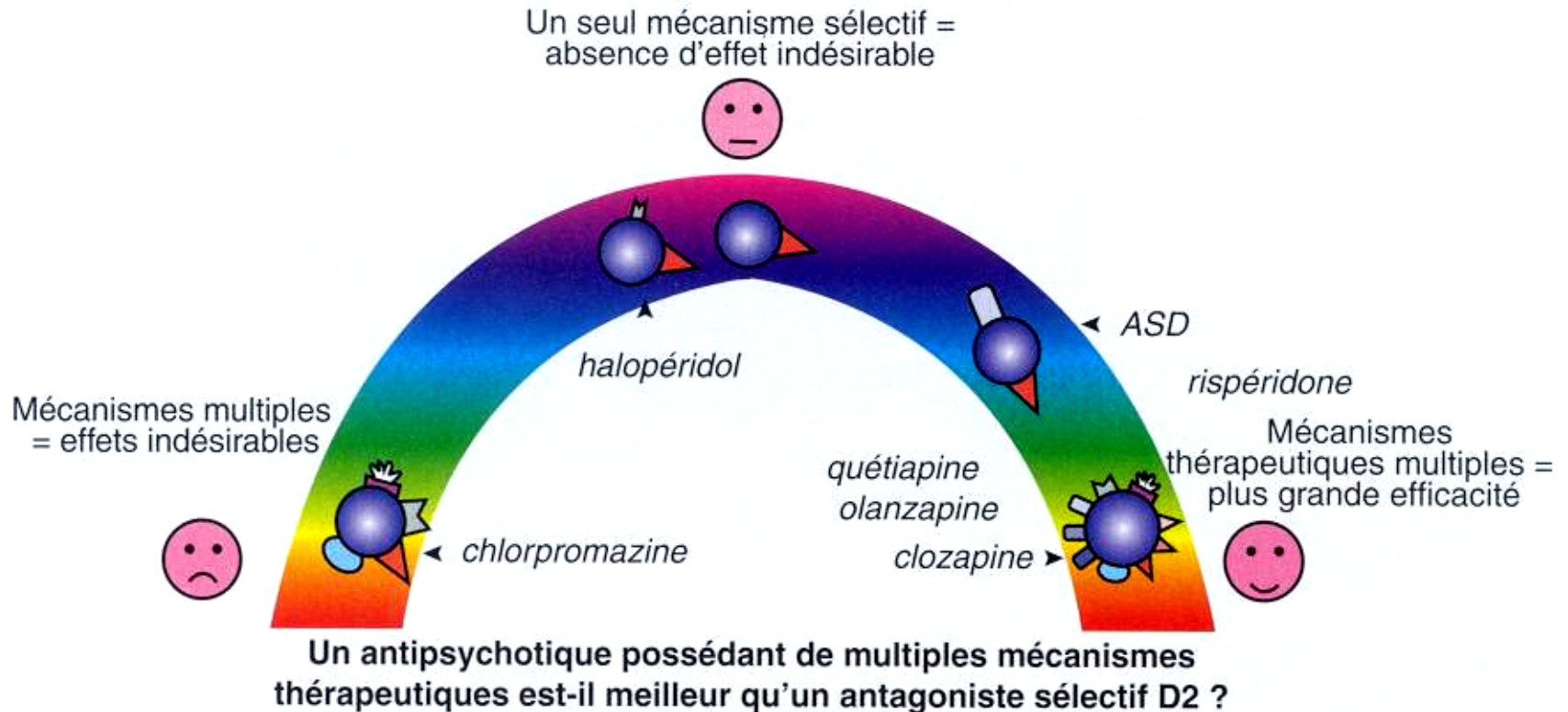
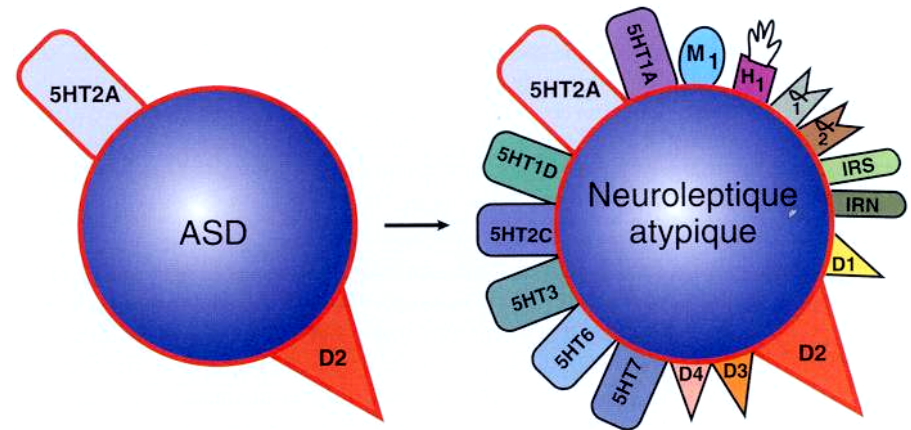
# Les neuroleptiques typiques et atypiques: relation entre structure, puissance et toxicité

Chemical Class	Drug	Clinical Potency	Extrapyramidal Toxicity	Sedative Action	Hypotensive Actions
Phenothiazines Aliphatic	Chlorpromazine	Low	Medium	High	High
Piperazine	Fluphenazine	High	High	Low	Very low
Thioxanthene	Thiothixene	High	Medium	Medium	Medium
Butyrophenone	Haloperidol	High	Very high	Low	Very low
Dibenzodiazepine	Clozapine	Medium	Very low	Low	Medium
Benzisoxazole	Risperidone	High	Low <sup>1</sup>	Low	Low
Thienobenzodiazepine	Olanzapine	High	Very low	Medium	Very low
Fluorophenylindole	Sertindole	High	Very low	Very low	Very low

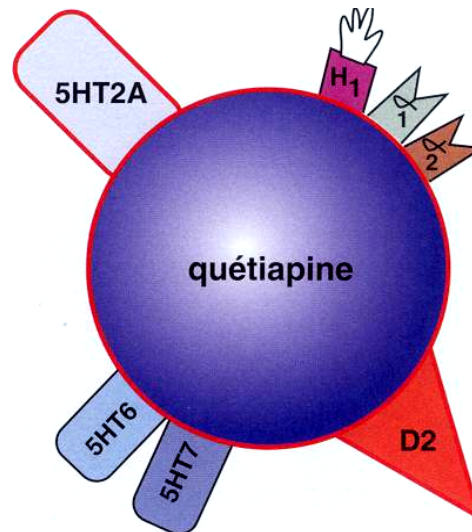
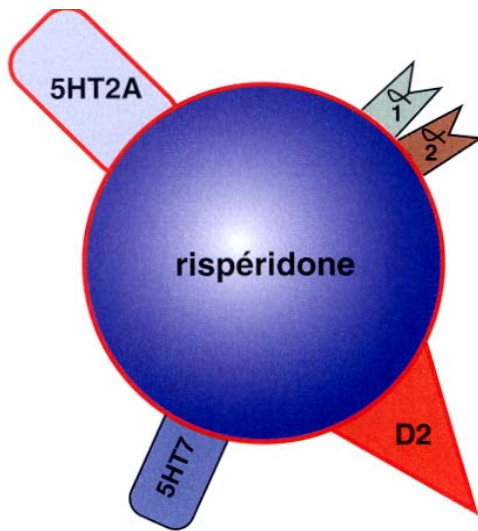
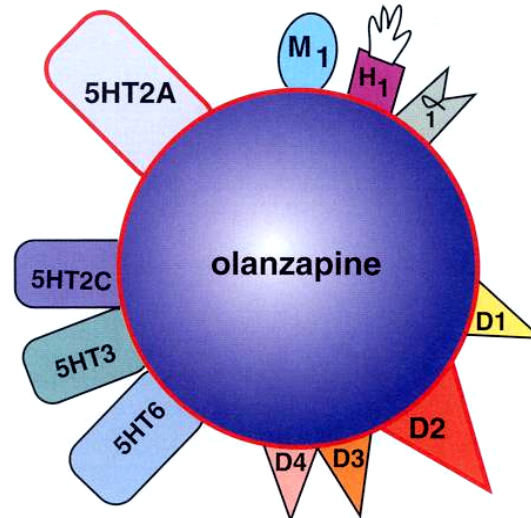
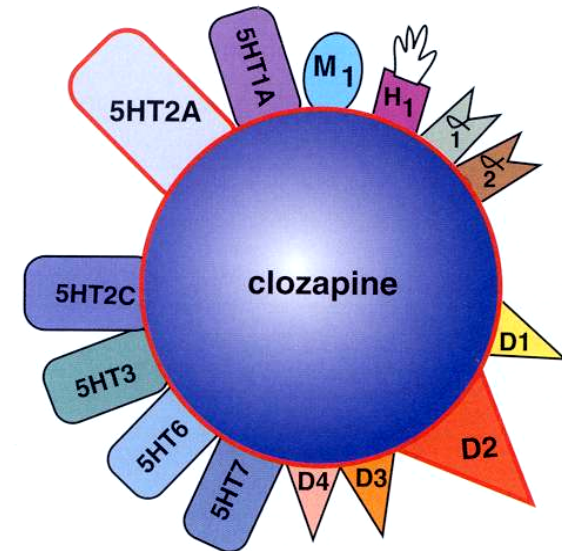
<sup>1</sup>At dosages below 8 mg/d.

Katzung 1998

# Mécanismes thérapeutiques multiples des antipsychotiques atypiques



# Profils pharmacologiques complexes des antipsychotiques atypiques



Récepteurs  
dopaminergiques  
D1, D2, D3, D4

Récepteurs  
sérotoninergiques  
5HT1A, 5HT1D,  
5HT2A, 5HT2C, 5HT3,  
5HT6, 5HT7

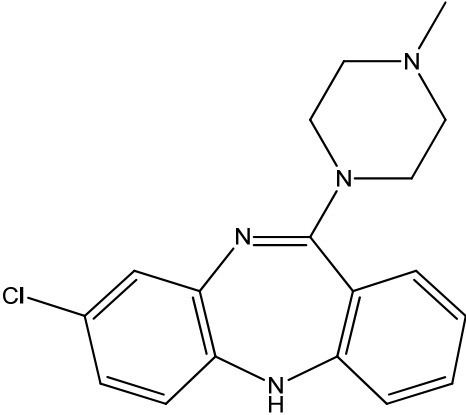
Récepteurs  
adrénergiques  
α1 et α2

Récepteurs  
muscariniques

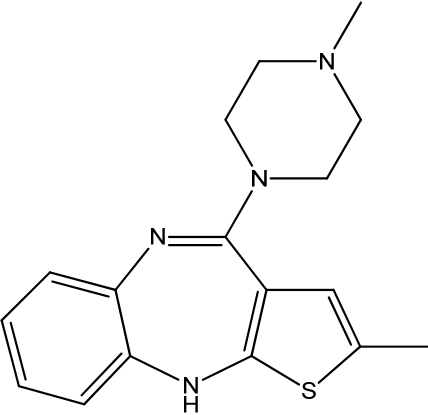
Récepteurs  
histaminergiques  
H1

Sites de recapture de  
la sérotonine et de la  
noradrénaline

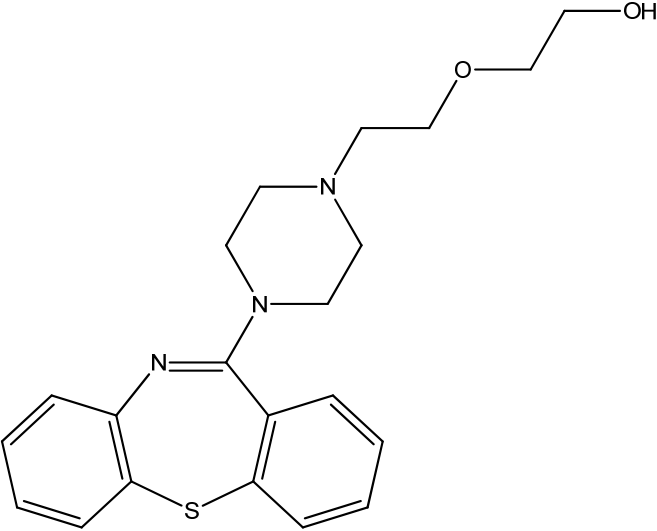
# Ils sont souvent des petits frères...



clozapine



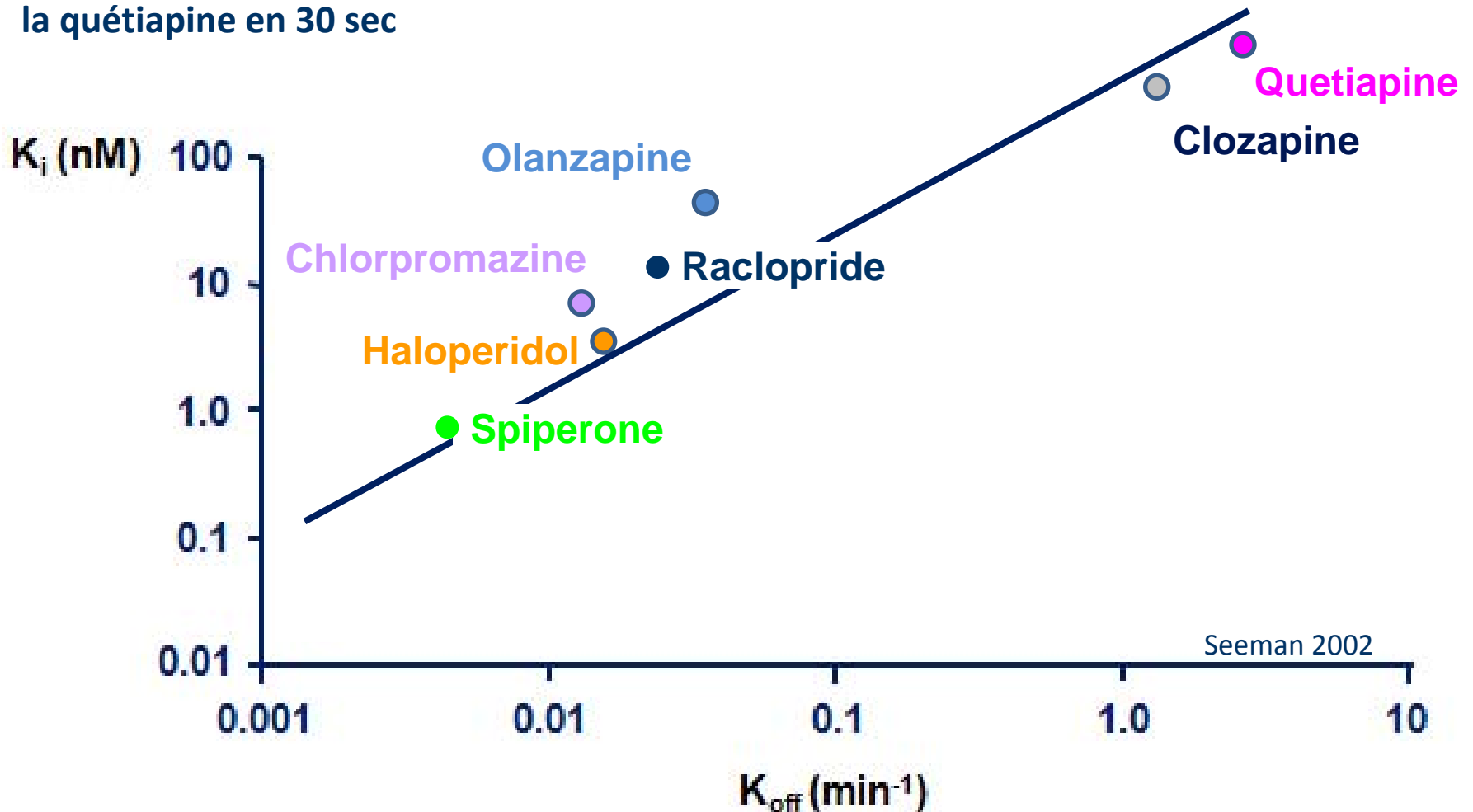
olanzapine



quetiapine

# Caractéristiques de liaison des antipsychotiques sur les récepteurs D<sub>2</sub>. *Affinité et Dissociation*

Une fois lié au récepteur, l'halopéridol se redissocie en 42 min, la clozapine en 20 sec, la quétiapine en 30 sec



# Les neuroleptiques atypiques avantages et inconvénients

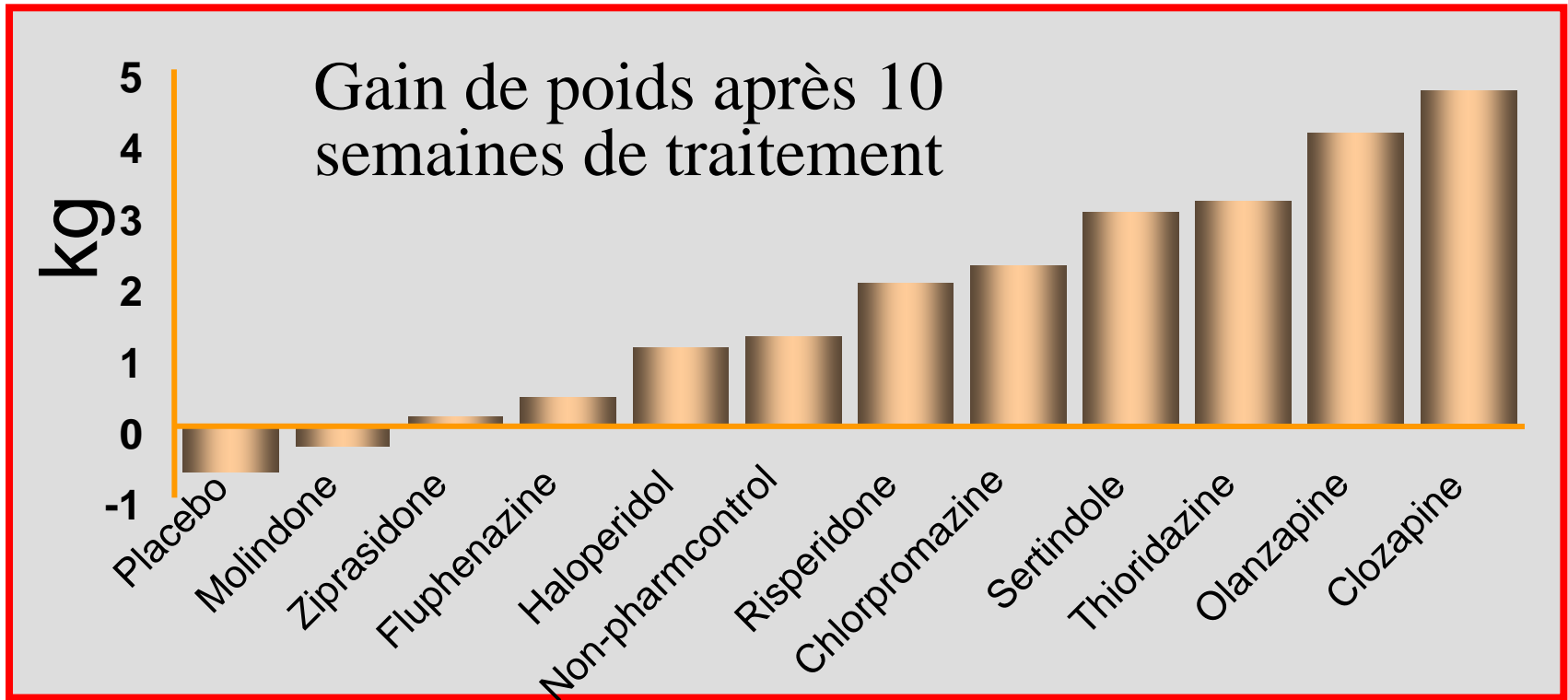
- Intérêt des neuroleptiques atypiques :
  - traitement des symptômes positifs
  - traitement des symptômes négatifs (avec souvent amélioration de l'humeur)
  - peu d'effets extrapyramidaux
  - améliorent les symptômes cognitifs ( ! Personnes âgées, démences)
- Mais certains effets indésirables persistent (ou sont même très sévères). Grande variation d'un composé à l'autre, en rapport avec leur activité sur la multitude de cibles:
  - sédation
  - troubles endocriniens
  - crises épileptiques
  - prise de poids
  - troubles sanguins



L'effet des neuroleptiques atypiques est souvent plus lent à mettre en place et les crises aiguës nécessitent une prise en charge avec un neuroleptique typique !

# Les neuroleptiques atypiques : caractéristiques individuelles

- Clozapine : *(le composé le plus complexe de la psychopharmacologie)*
  - Pas de dyskinésies tardives, pas d'hyperprolactinémie
  - **Risque vital d'agranulocytose** (1-2% des cas). Surveillance sévère
  - Risque d'épilepsie à forte dose
  - **Prise de poids** très importante (pcq antagoniste 5HT2C + H1)



# Les neuroleptiques atypiques : caractéristiques individuelles

- **Clozapine** : *(le composé le plus complexe de la psychopharmacologie)*

- Pas de dyskinésies tardives, pas d'hyperprolactinémie
- **Risque vital d'agranulocytose** (1-2% des cas). Surveillance sévère
- Risque d'épilepsie à forte dose
- **Prise de poids** très importante (pcq antagoniste 5HT2C + H1)
- Assez **sédatif** (H1 et muscarinique)

*Très efficace lors de l'échec des autres neuroleptiques. Utilisé en second choix dans les traitements longs pour les cas difficiles (violent, agressifs)*

- **Risperidone** : atypiques à faible dose, présente des propriétés 'typiques' à forte dose

- **Dyskinésies** à forte doses
- Troubles **endocriniens** (augmente la prolactine)
- Prise de poids modérée (uniquement 5HT2C)
- Peu sédatif (pas H1)

**Palipéridone** = 9-hydroxyrispéridone (métabolite actif). (Gros) comprimé à lib prolongée **OROS** (Osmotic-controlled Release Oral delivery System)

**NEW : Palipéridone palmitate**

*Très efficace (positifs et négatifs). Usages : schizophrénie, patients âgés (troubles du comportement et démences), enfants.*



# Les neuroleptiques atypiques : caractéristiques individuelles

- **Quétiapine :**

- Pas de dyskinésies tardives, pas d'hyperprolactinémie (cfr comme clozapine)
- **Prise de poids** importante (pcq antagoniste 5HT2C + H1)
- Assez sédatif aux doses thérapeutiques

*Approprié chez les parkinsoniens. Amélioration de l'humeur.*

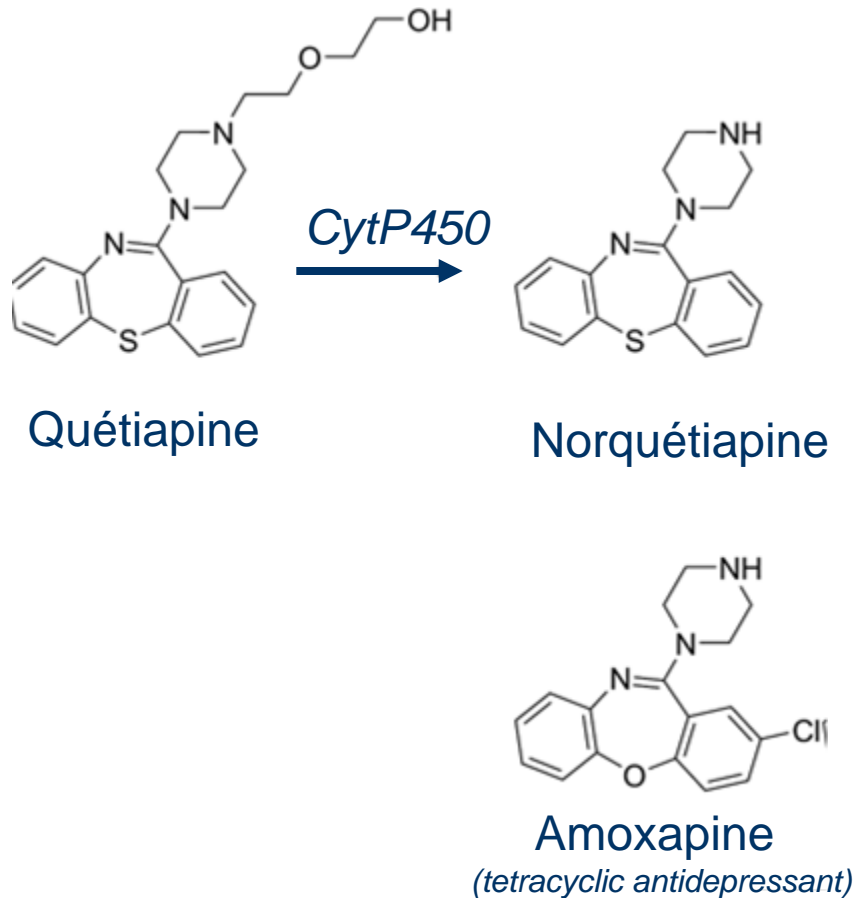
- **Olanzapine : atypique le plus puissant**

- Pas de dyskinésies tardives, pas d'hyperprolactinémie (cfr comme clozapine)
- Effets indésirables 5HT2C : **prise de poids**
- sédatif

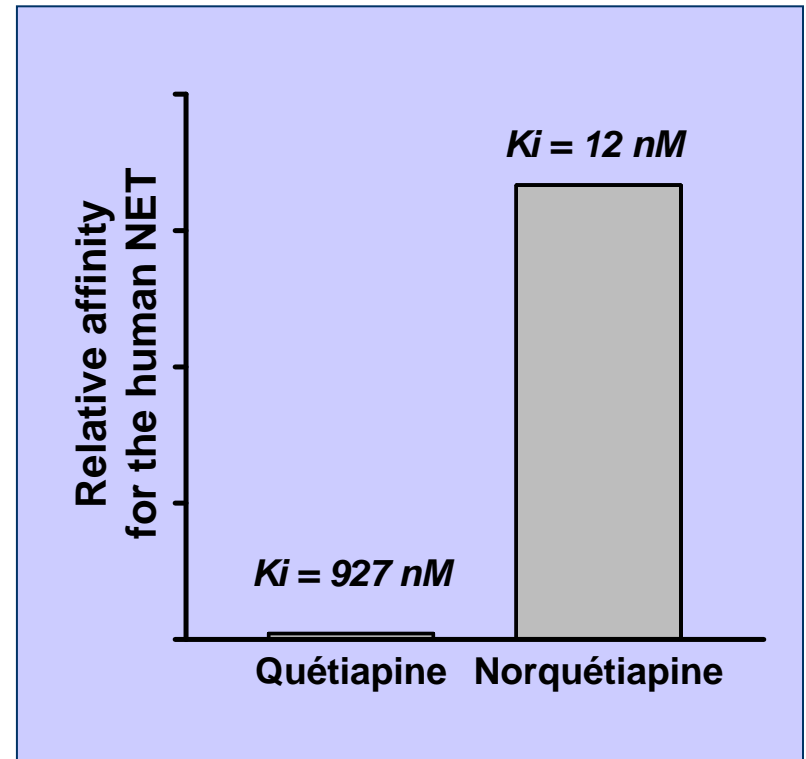
*Usage dans les cas les plus sévères de schizophrénie, de troubles bipolaires et autres psychoses. Remarque : coûteux.*

**Peut-être en 2012: nouveau : SycrestR = Asenapine : pour Troubles bipolaires**

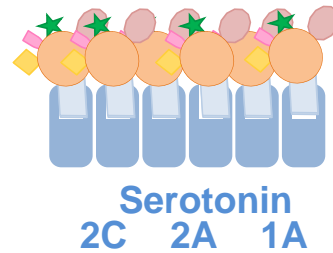
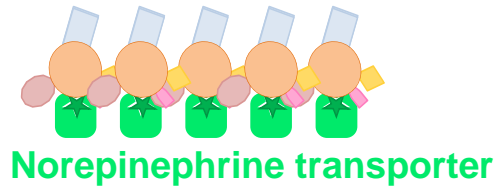
# La quétiapine est métabolisée en un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline



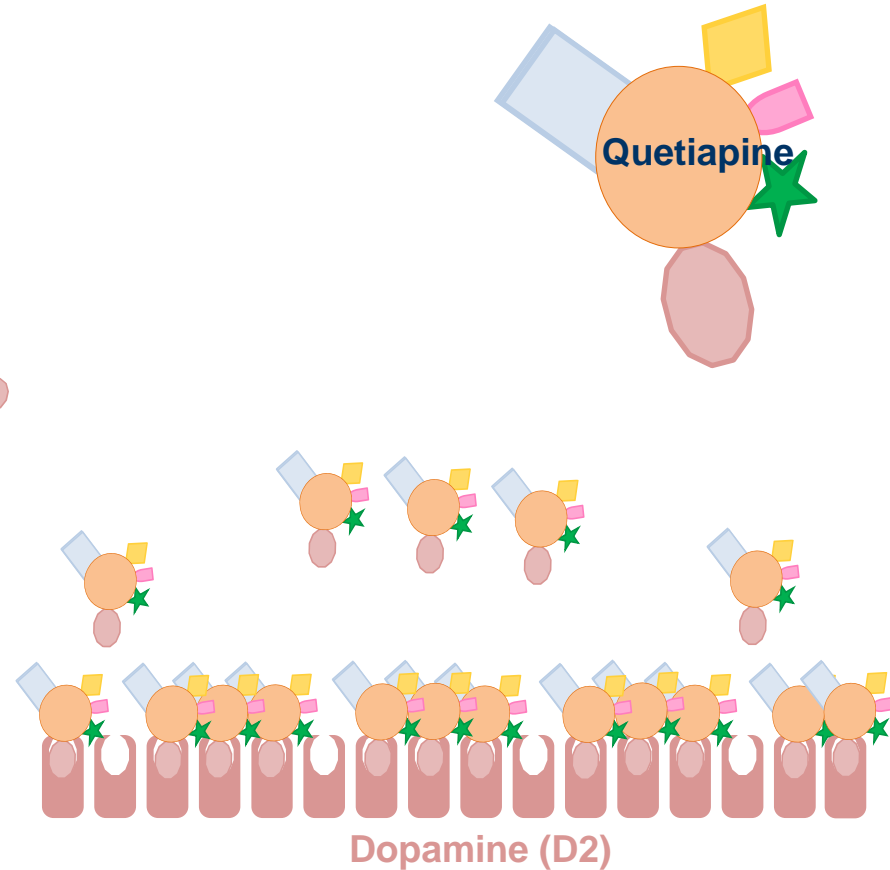
*Souvent rencontré : la perte d'un méthyl renforce l'affinité pour le NET*



# La complexité de la Quétiapine



L'effet antidépresseur  
nécessite moins de  
quétiapine que l'effet  
antipsychotique



Anxiety Depression

Psychosis

# Quétiapine XR vs. IR (extended immediate release/

## Antidepressant efficacy

150 mg/day

Target	IR	XR
5-HT <sub>2A</sub>	83%	70%
H <sub>1</sub>	96%	90%
D <sub>2</sub>	45%	28%
5-HT <sub>2C</sub>	12%	8%
NET	24%	18%

## Antipsychotic & antimanic efficacy

800 mg/day

Receptor	IR	XR
5-HT <sub>2A</sub>	99%	96%
H <sub>1</sub>	>99%	99%
D <sub>2</sub>	86%	73%
5-HT <sub>2C</sub>	43%	32%
NET	64%	53%

**Central D2 receptor occupancy  
differentiates quetiapine IR and XR**

# Une nouvelle famille d'antipsychotique : ARIPIPRAZOLE, agoniste partiel dopaminergique



## Visage d'antagoniste

- permet de freiner la transmission DA excessive, responsable des symptômes positifs

## Visage d'agoniste

- assure un soutien DA dans les régions hypoactives (voie mésocorticale)
- Évite le blocage (responsable d'effets secondaires et de phénomène d'adaptation)

*+ facilité d'usage (posologie) parce que l'excès ne devrait pas entraîner de réactions exacerbées (agoniste partiel!!!)*

**Aripiprazole en clinique : Efficacité ++. Assez stimulant. Bonne compliance. Pas de prise de poids**

# Les neuroleptiques atypiques : interactions médicamenteuses métaboliques

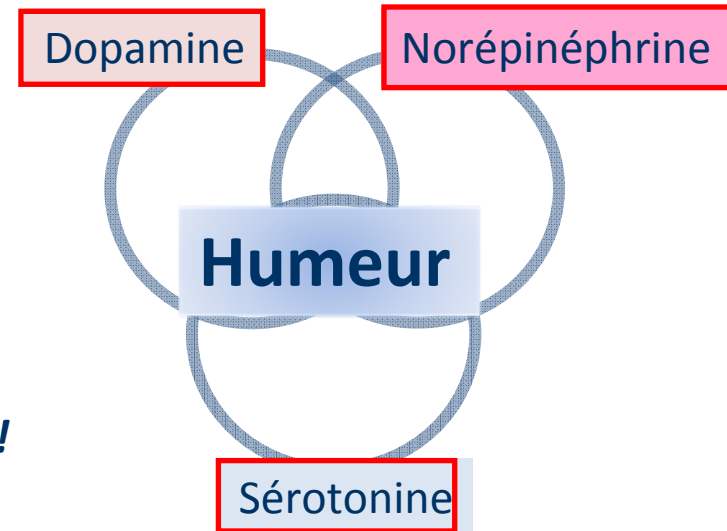
- **Cyt P450 1A2** (*le plus souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments*)
  - métabolise l'olanzapine et la clozapine
  - risque de compétition avec autres médicaments (antidépresseurs)
  - exemple courant: clozapine + fluvoxamine : risque de toxicité de la clozapine (épilepsie)
  - le tabac est un inducteur du cyt P450 1A2 (augmenter les doses de neuroleptique)
- **Cyt P450 3A4**
  - métabolise les neuroleptiques typiques !!
  - est fréquemment sujet à inhibition : antidépresseurs, kétoconazole (antifongique)
  - ou à induction : carbamazépine (anticonvulsivant et thymorégulateur)
  - Nécessite d'adapter les doses de la plupart des neuroleptiques atypiques

# Antipsychotiques atypiques (AA) et troubles bipolaires

- Aripiprazole
- Olanzapine
- Quétiapine
- Rispéridone

Indiqués dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires

+ asénapine, AA dont c'est la seule indication!



Rappel du traitement des syndromes bipolaires : stabilisateurs de l'humeur

- Lithium, antiépileptiques (valproate, carbamazépine et lamotrigine).
- Aussi antidépresseurs (mais pas durant épisodes maniaques)

# En résumé : Les effets thérapeutiques

## Les neuroleptiques classiques:

- agissent sur les symptômes positifs
- n'agissent pas sur les symptômes négatifs
- n'agissent pas, voire aggravent, les troubles cognitifs

## Les neuroleptiques atypiques:

- agissent sur les symptômes positifs et les symptômes négatifs
- diminuent (probablement) certains troubles cognitifs



# En résumé : Les effets secondaires

## Les neuroleptiques

### classiques:

- parkinsonisme \*
- dystonie aiguë \*
- dyskinésie tardive\*
- syndrome malin des neuroleptiques
- effets endocriniens

## Les neuroleptiques

### atypiques:

- sédation
- prise de poids (avec les complications que cela entraîne)
- agranulocytose (clozapine)
- suivant les dosages, certains atypiques peuvent avoir des effets secondaires de type «classique».

\* Les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques classiques peuvent être atténués par des «correcteurs» (anticholinergiques); ceux-ci, cependant, aggravent les troubles cognitifs.

# En résumé : pour conclure

Les neuroleptiques atypiques **ont une meilleure efficacité** clinique que les neuroleptiques classiques, et ils sont en règle générale **mieux tolérés**.

Ils conservent deux désavantages sur les «classiques»: ils n'existent pas pour l'instant sous forme «dépôt» (sauf new2012 palipéridone palmitate), et ils sont considérablement plus onéreux.

La prise de neuroleptiques doit se prolonger sur de nombreux mois, même après la disparition de la symptomatologie la plus marquée. Il est donc nécessaire, une fois la crise aiguë passée,

- d'adapter le dosage (et éventuellement le produit);
- d'être très prudent si une décision est prise d'arrêter le traitement.

Usage de plus en plus fréquent chez personnes âgées démentes agitées. Les données récentes témoignent d'une mortalité 'subite cardiaque' accrue chez les patients traités avec typiques ou atypiques. Voir Folia 06/2009.

# Chapitre 5 en résumé : *Les antipsychotiques*

'typiques'

Phénothiazines

'-azine'

Butyrophénones

'-éridol'

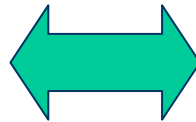
Thioxanthène

'-xol'

Diphénylpipéridines

Benzamides

'-pride'



'atypiques'

Clotiapine

Clozapine

Rispéridone

Quétiapine

Olanzapine

Aripiprazole