

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)

Qu'ya-t-il au Bénin ?

Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes									
DESIGNATION (DCI)		VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
DESIGNATION		FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires						SPECIALITES
			CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
24.1 Neuroleptiques									
24.1.	1	Levomépromazine	25 mg comp 100 mg comp 25 mg/ml, inj	x x x	x x x	x(D) x(D) x(D)	- - -	Nozinan	
24.1.	2	Chlorpromazine	25 mg comp 100 mg comp 25 mg/5 ml amp inj ; 50mg/2ml	x x x	x x x	x(D) x(D) x(D)	- - -	Largacil	
24.1.	3	Thioridazine	10 mg dragée 50 mg dragée 100 mg dragée 2 mg/ml solution buv 40 mg/ml solution buv	x x x	x x x	x(D) x(D) x(D)	- - -	Melleril	
24.1.	4	Propériciazine	10 mg gelule 25 mg comp 1% gouttes	x x x	x x x	x(D) x(D) x(D)	- - -	Neuleptil	
24.1.	5	Halopéridol	5 mg comp 10 mg comp 1% gouttes 5 mg/ml, inj	x x x x	x x x x	x(D) x(D) x(D) x(D)	- - - -	Haldol; Haldol décanoas	
24.1.	6	Pipotiozine	25 mg/ml inj 100 mg/4 ml inj	x x	x x	x(D) x(D)	- -	Piportil L4	
24.1.	7	Fluphénazine decanoat	25mg/ ml Solution huileuse inj 125 mg / solution huileuse inj 5 ml	x x	x(D) x(D)	x(D) x(D)	- -	Moditen, Modecat	
24.1.	8	Tiapride	100 mg comp 100 mg /2 ml inj	x x	x(D) x(D)	x(D) x(D)	- -	Tiapridal	
24.1.	9	Droperidol	5 mg/2ml inj 2,5 mg/ml inj	x x	x(D) x	x x	- -	Droleptan	
24.1.	10	Rispéridone	2 mg; 0,5mg	x	x(D)	x(D)	-	Risperidal	

pourquoi des formes aussi différentes ?



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: 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,

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

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

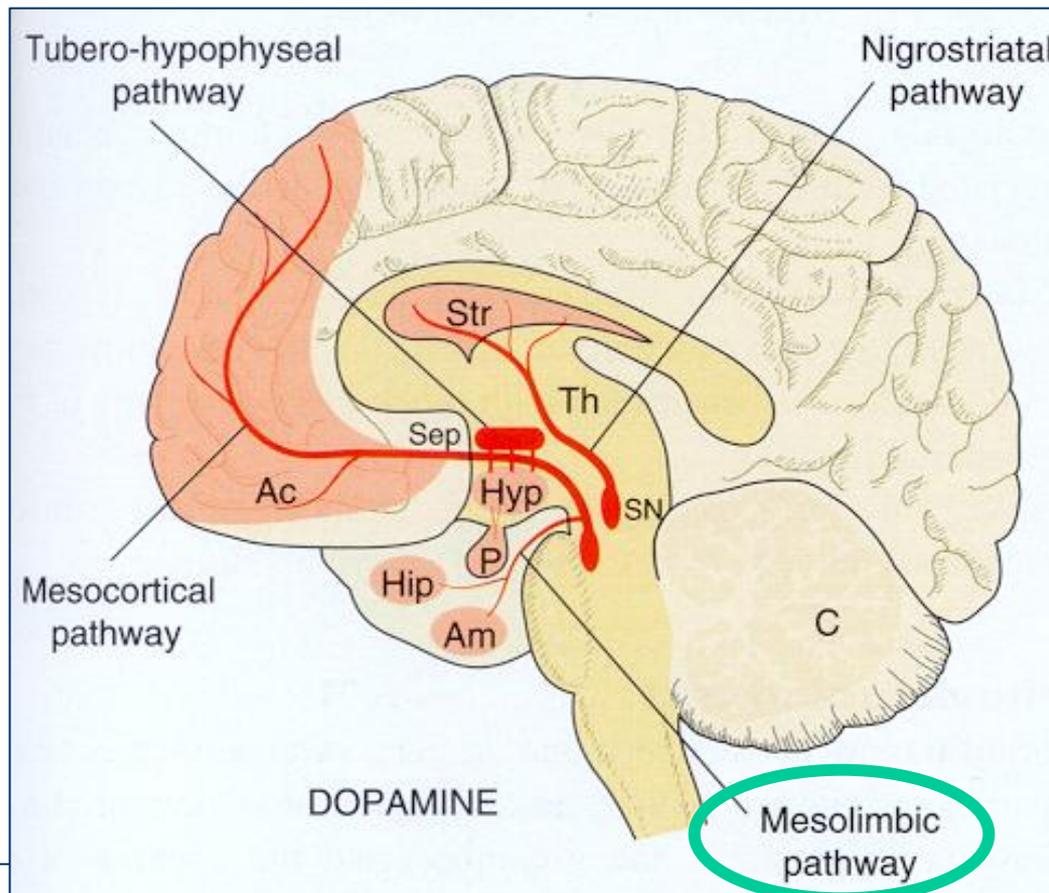
P : hypophyse (gl. Pinéale)

Hip : hippocampe

Am : amygdale

Ac : Noyau accumbens

SN : substance noire

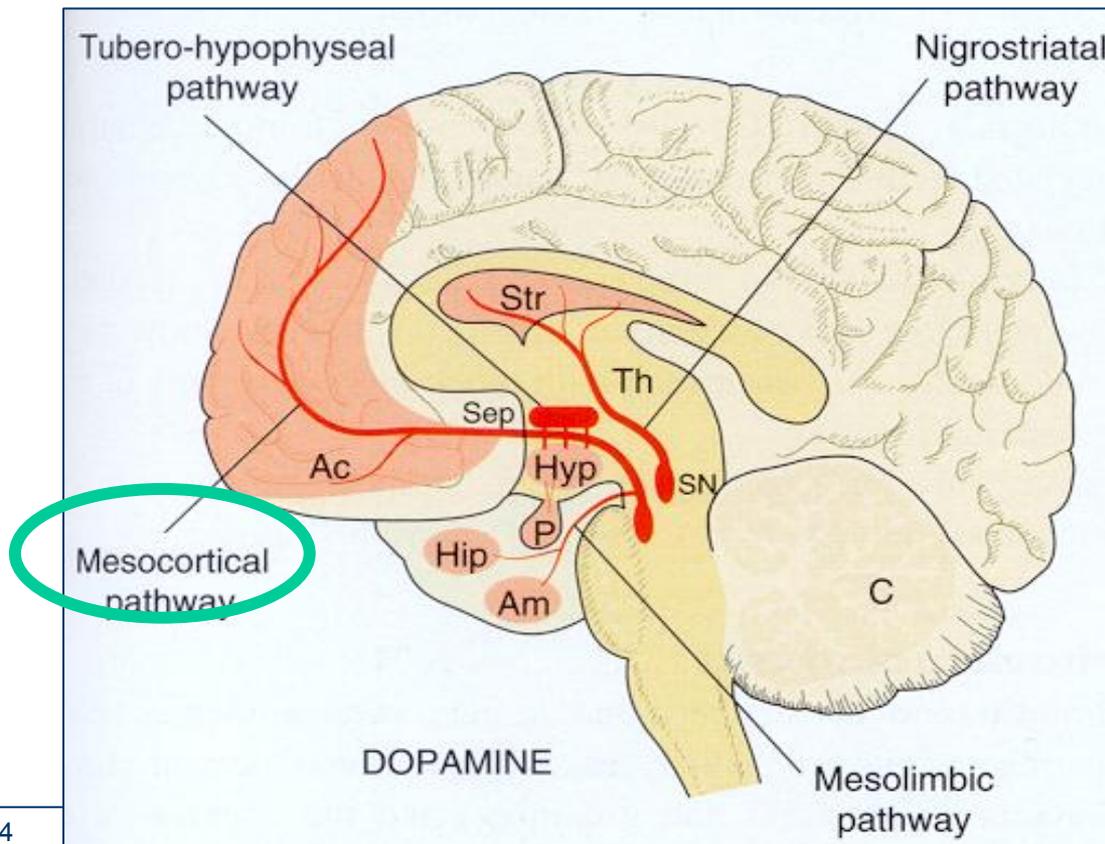


Hyperactivité
= symptômes
positifs

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

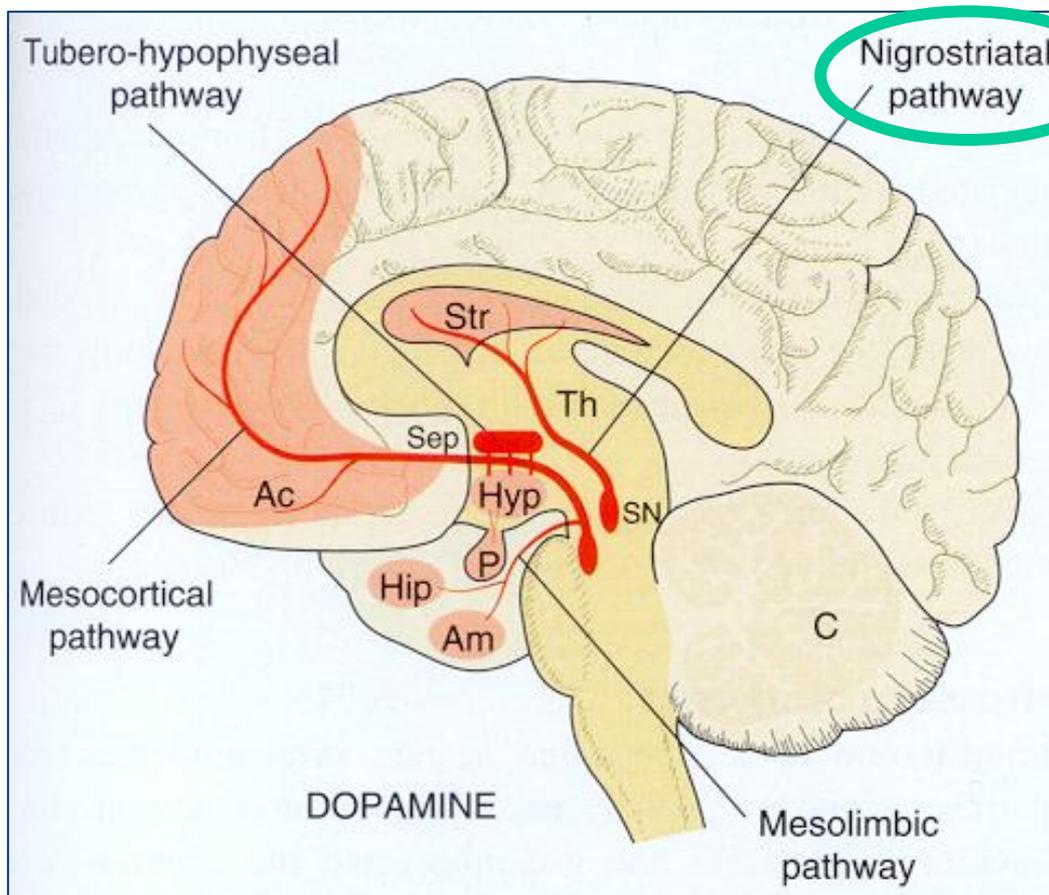


Hypoactivité
=
symptômes
négatifs &
cognitifs

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

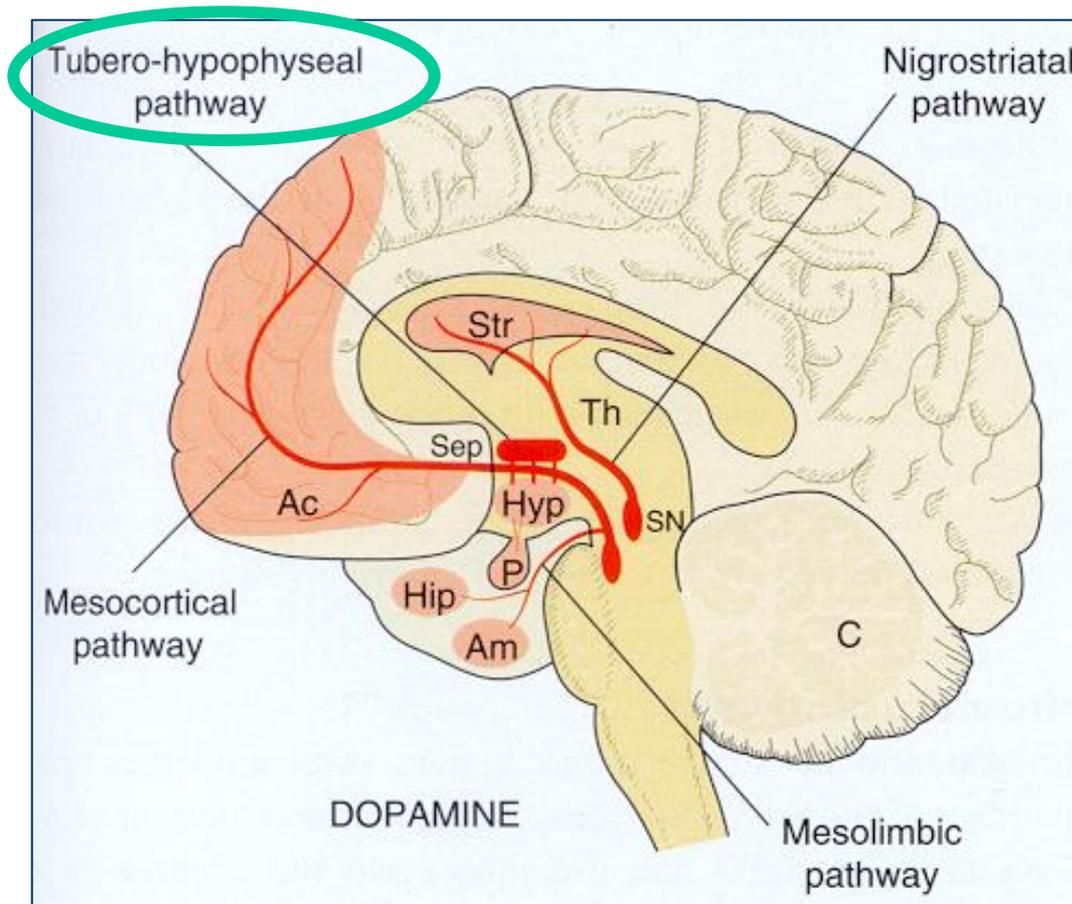


Hypo/hyper-
activité :
troubles
moteurs

d) Voie tubéro-infundibulaire

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

les 4 voies dopaminergiques

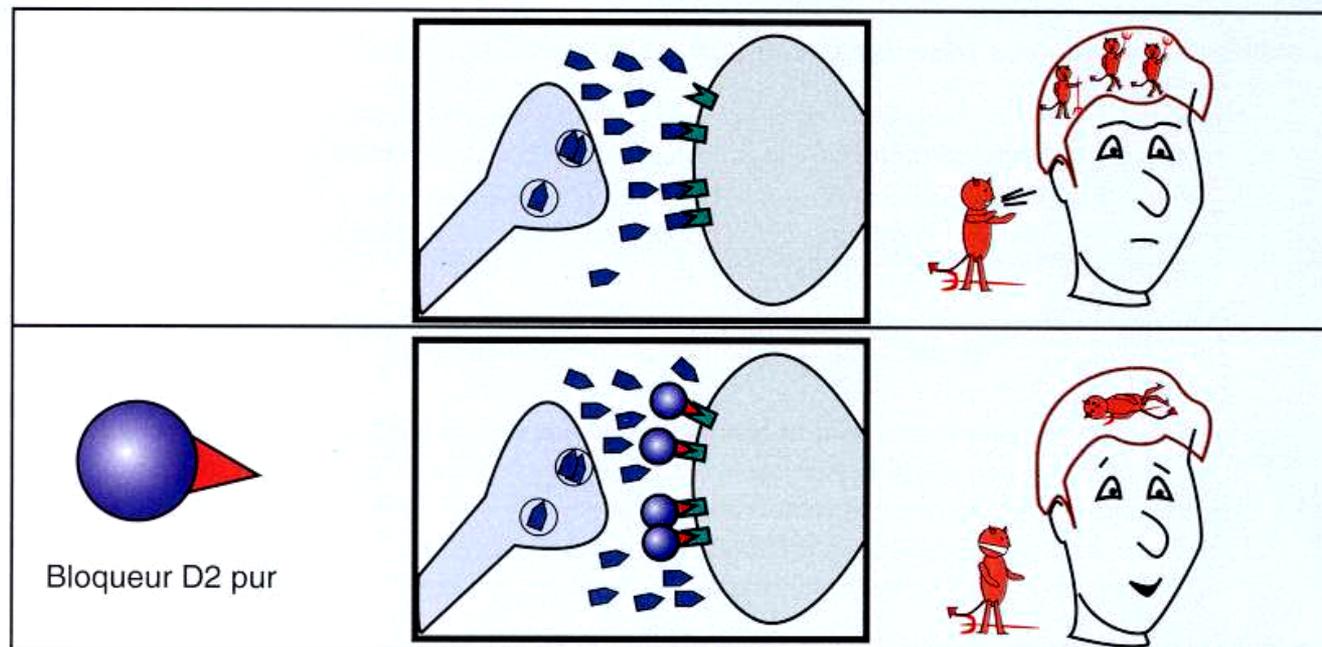


Origine de
troubles
endocriniens

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



Effets secondaires
dopaminergiques

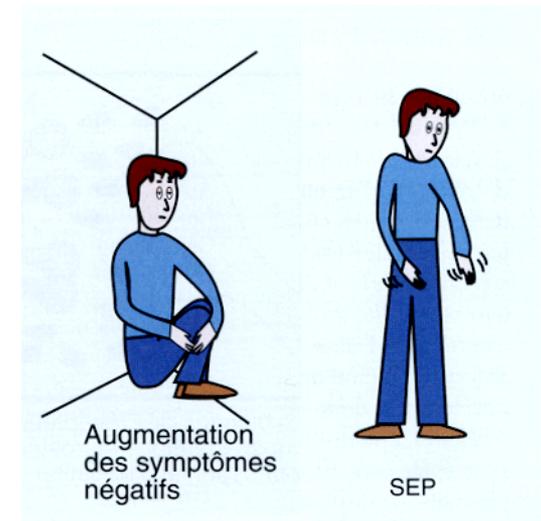
Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

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)*



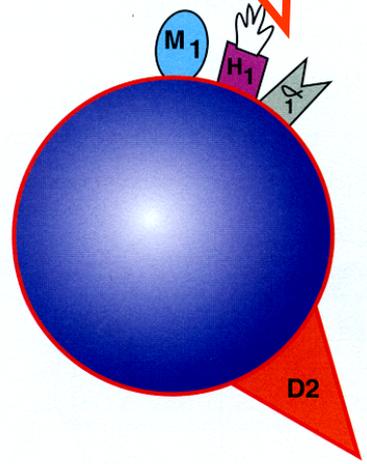
- **tubéro-infundibulaire** : hyperprolactinémie, troubles hormonaux

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

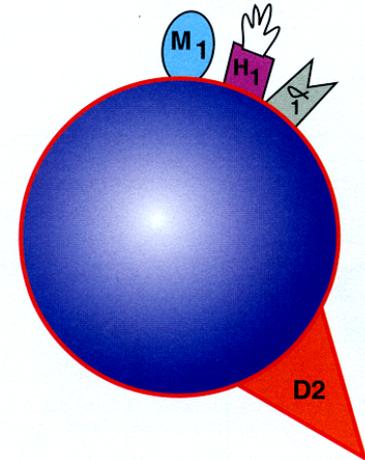
Neuroleptique classique

Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

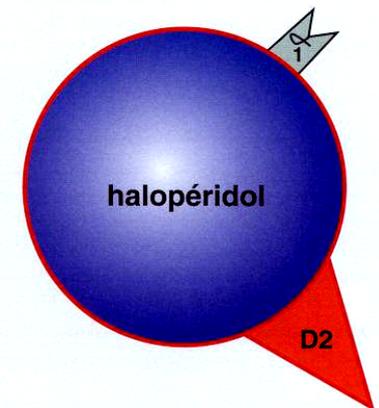
L'activité des divers neuroleptiques classiques disponibles sur les récepteurs muscariniques M1, adrénergiques α_1 et de l'histamine H1 varie d'un composé à l'autre.

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

thioridazine

fluphénazine

propériciazine

pipotiazine

Butyrophénones

melpérone

dropéridol

pipampérone

benpéridol

halopéridol

brompéridol

Benzamides

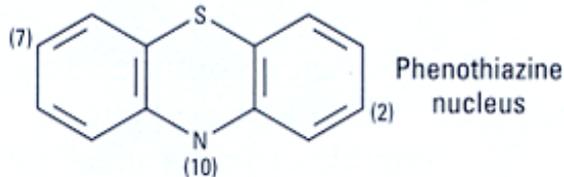
Tiapride

sulpiride

amisulpride

Trait. des dépendances

PHENOTHIAZINE DERIVATIVES



Thioxanthène

zuclopenthixol

Flupentixol

Clotiapine

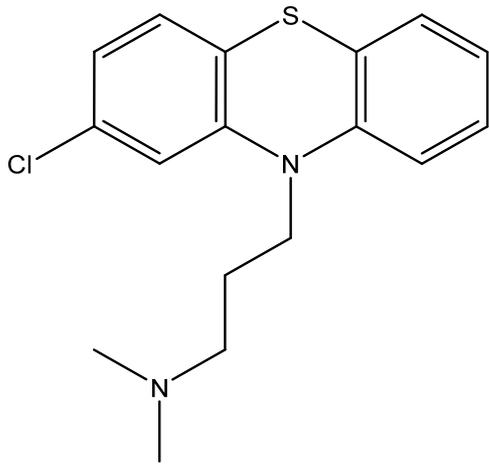
Diphénylpipéridines

fluspirilène

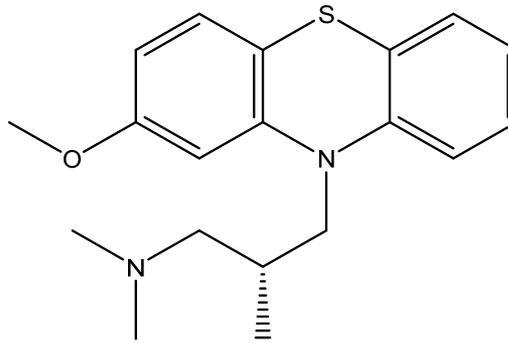
pimozide

penfluridol

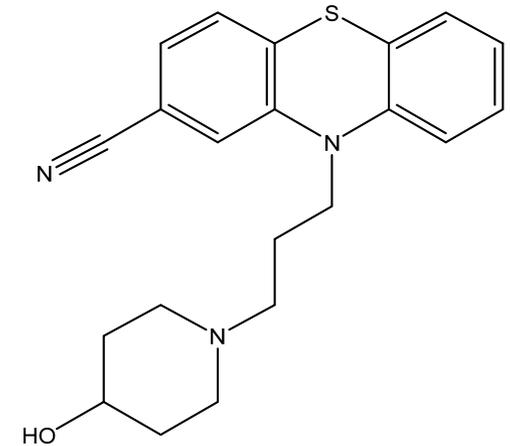
La grande famille **béninoise** des phénothiazines....



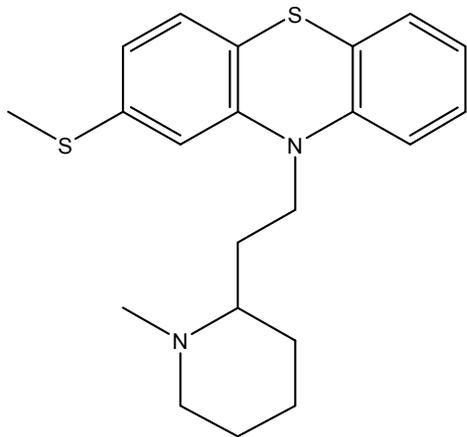
chlorpromazine



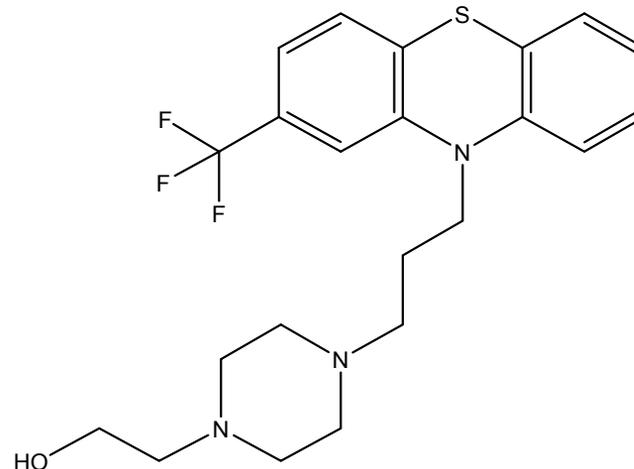
lévopromazine



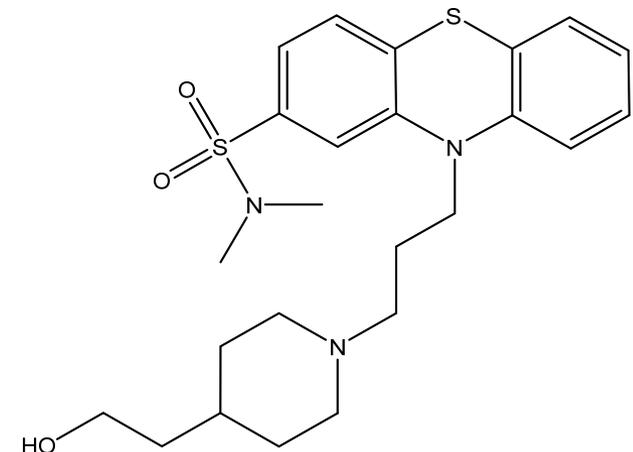
propericiazine



thioridazine

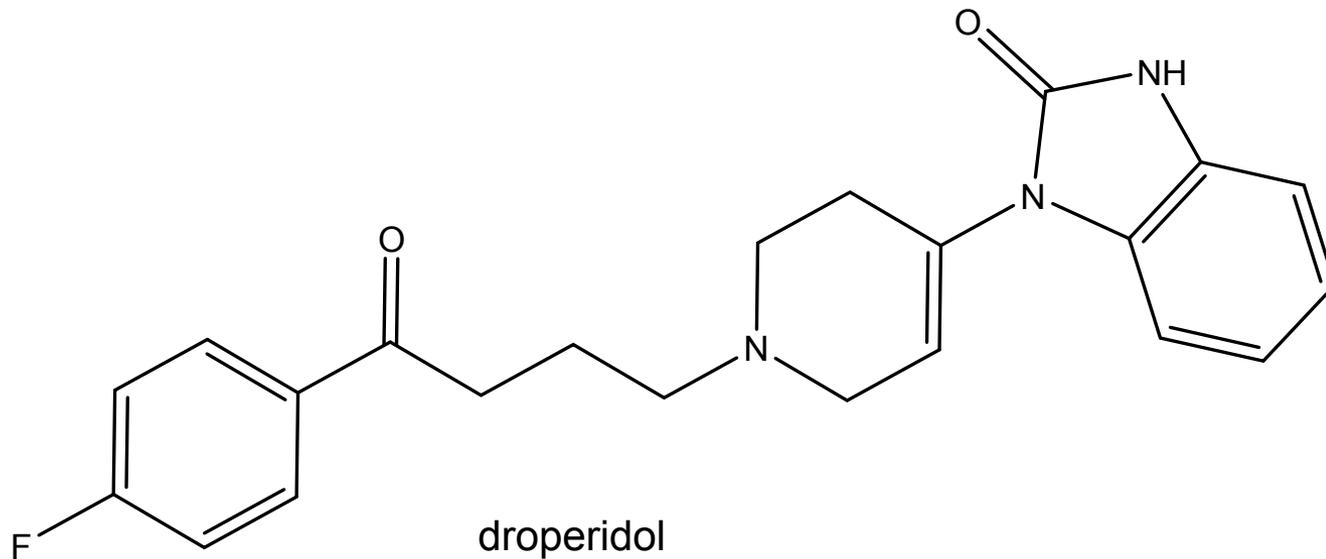
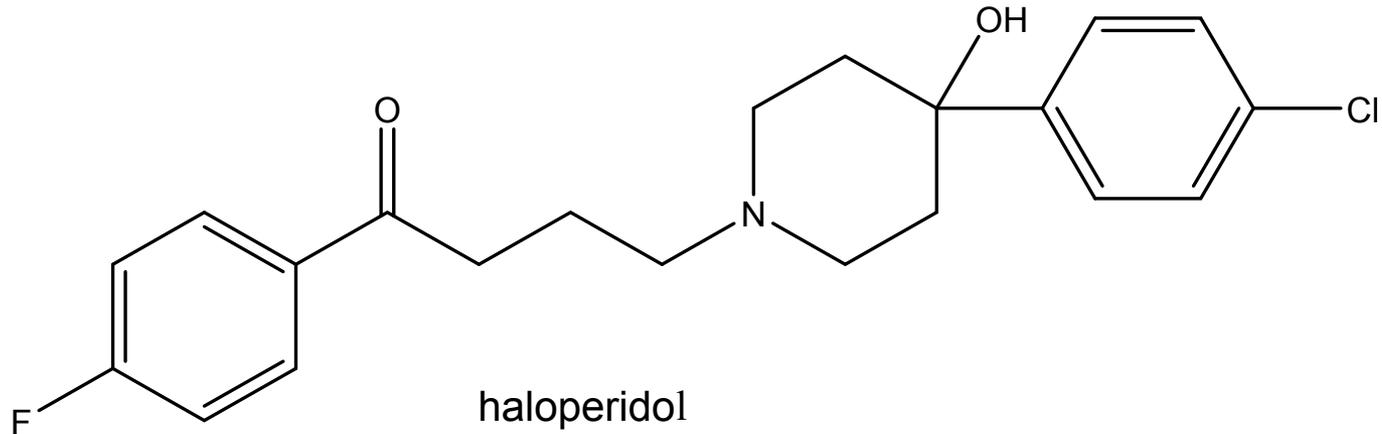


fluphénazine

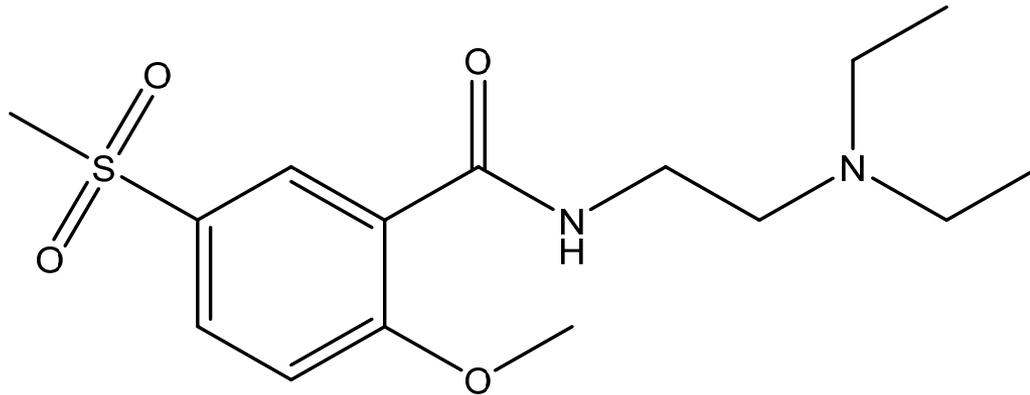


pipotiazine

La famille béninoise des butyrophénones

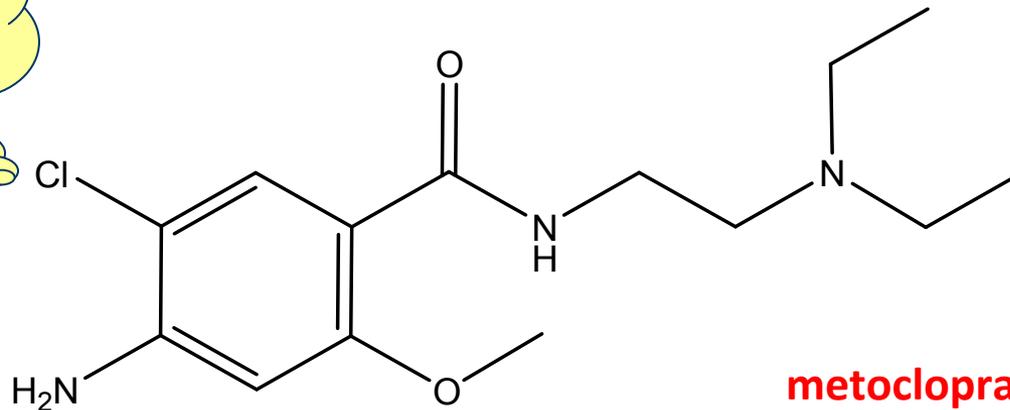


Le petit isolé des benzamides



tiapride

mais il a un
petit
copain...



metoclopramide !!

Pharmacocinétique des neuroleptiques classiques

- Administration orale (et injections). Résorption variable
- Métabolisme au 1^{er} 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)

decanoate de fluphénazine

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

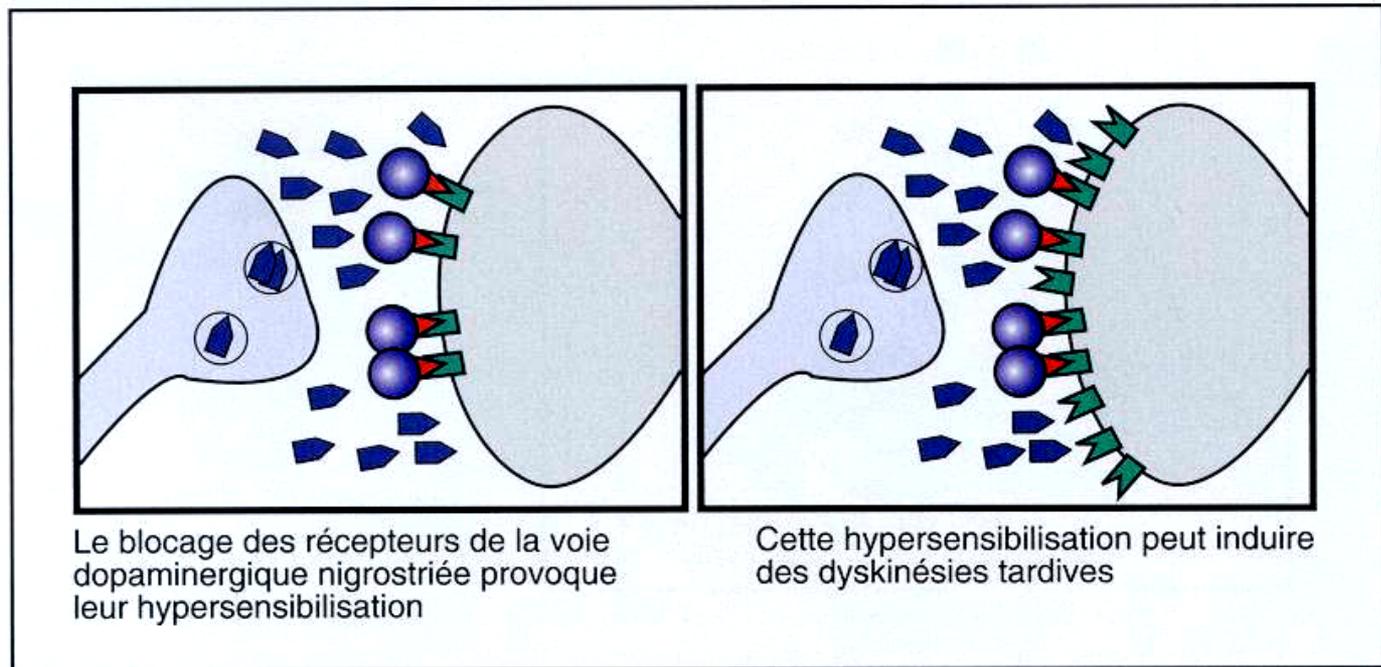
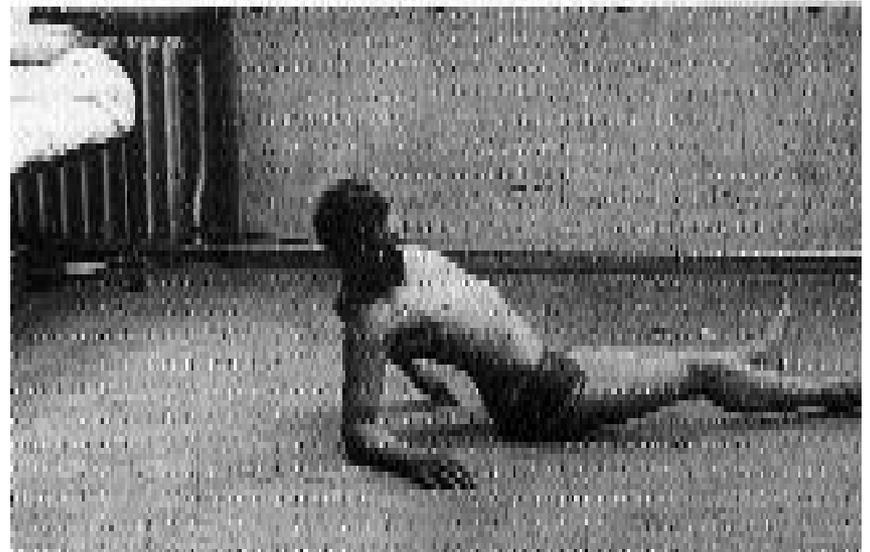


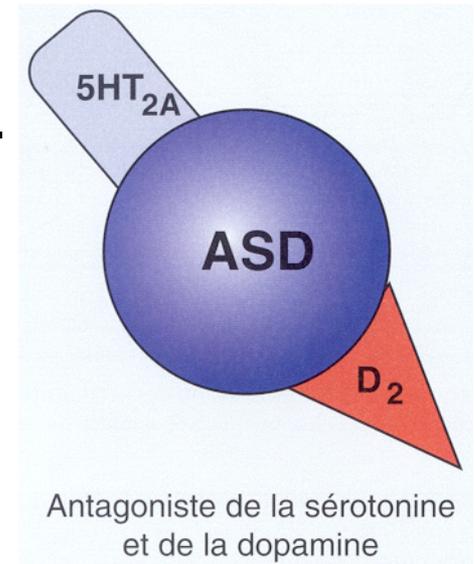
FIGURE 11-5. Le blocage à **long terme** des récepteurs de la dopamine D2 par un antagoniste au niveau de la voie **nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés **dyskinésies tardives**. 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)



Les neuroleptiques atypiques

clozapine
rispéridone
olanzapine
quétiapine
(clotiapine)



Caractéristiques :

Pharmacologiques : Antagoniste mixte sérotonine (récepteurs 5HT_{2A}) et dopamine (récepteur D₂)

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

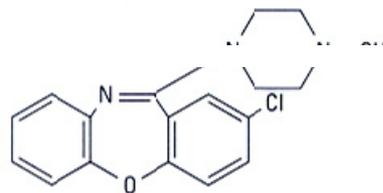
'Nouveaux' antipsychotiques

Benzisoxazole

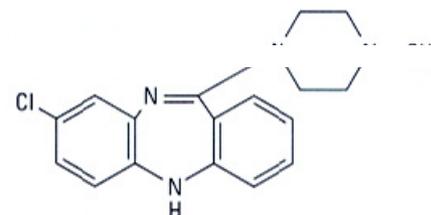
- **Rispéridone**
- Sertindole

Dibenzoazépine

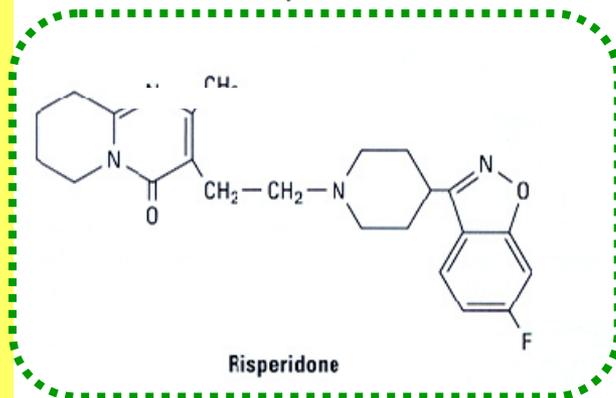
- ~~Loxapine~~
- Clozapine
- Olanzapine
- Quétiapine



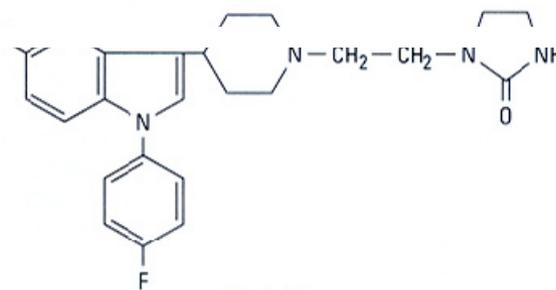
Loxapine



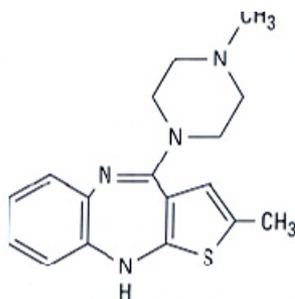
Clozapine



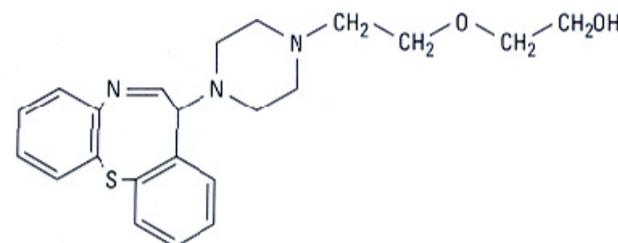
Risperidone



Sertindole



Olanzapine



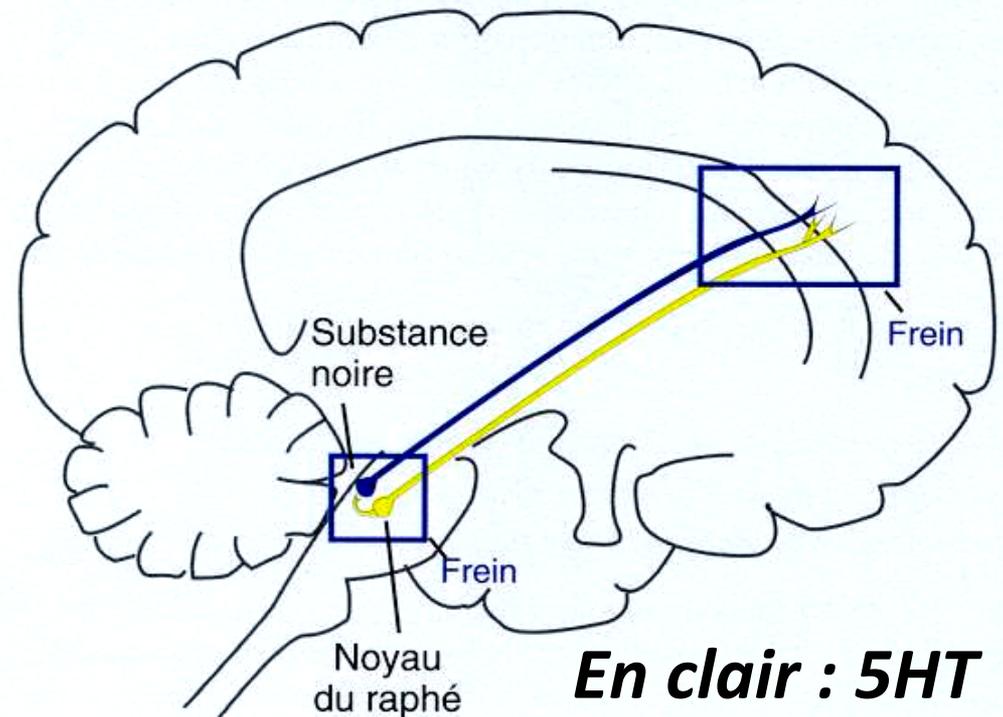
Quetiapine

Les neuroleptiques atypiques

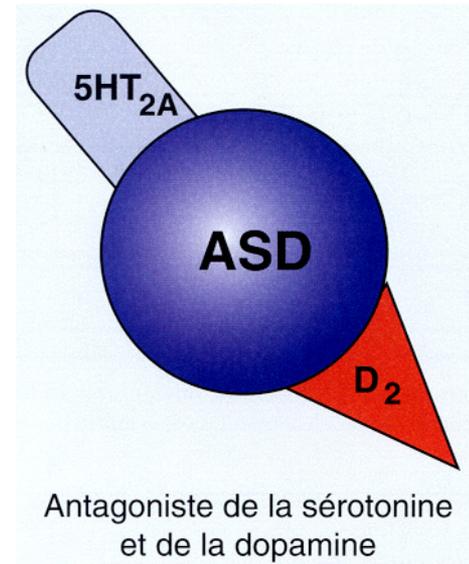
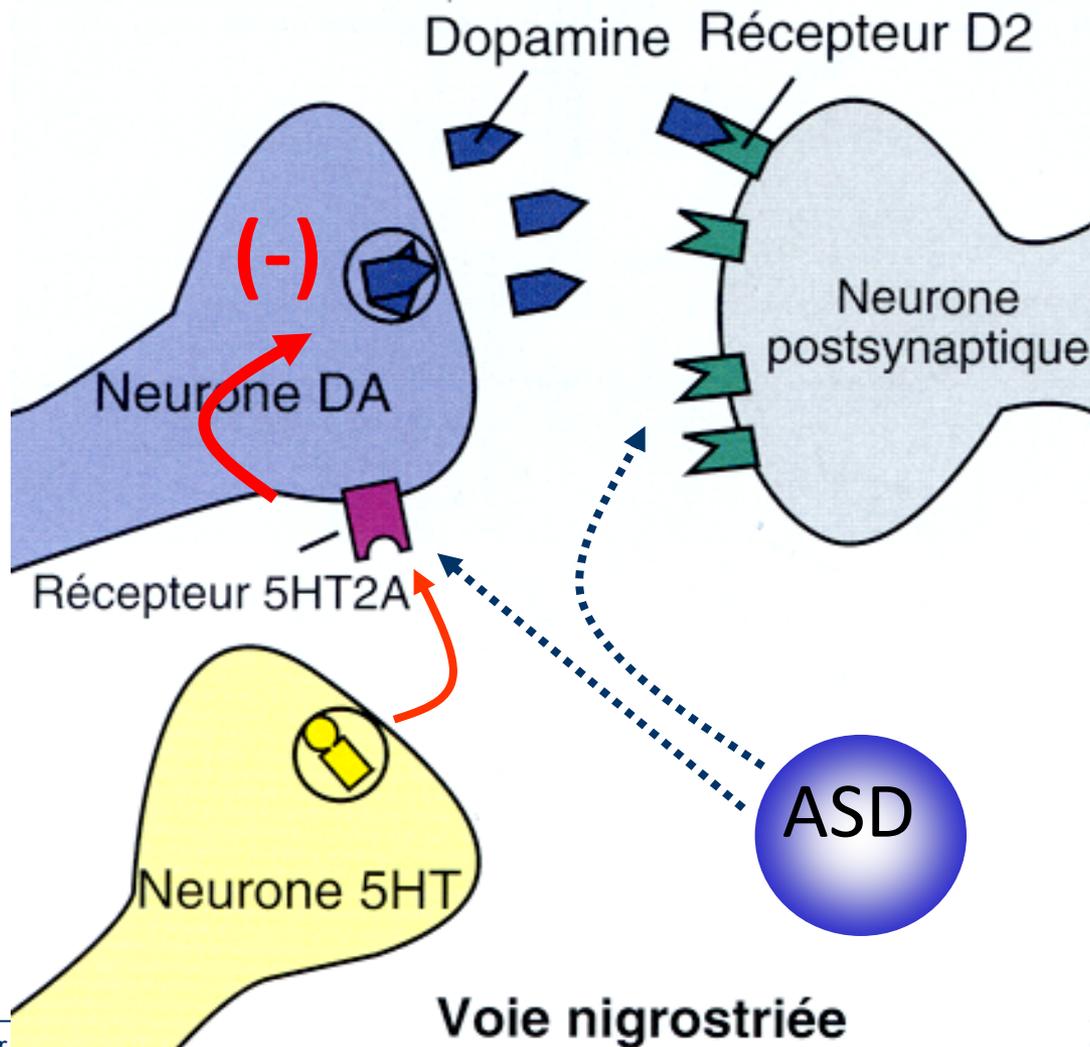
interactions sérotonine/dopamine

- 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_{2A} sur les neurones dopaminergiques entraîne une **inhibition** de la libération de dopamine.

Hétérorécepteurs
5HT_{2A} sur fibres
DA

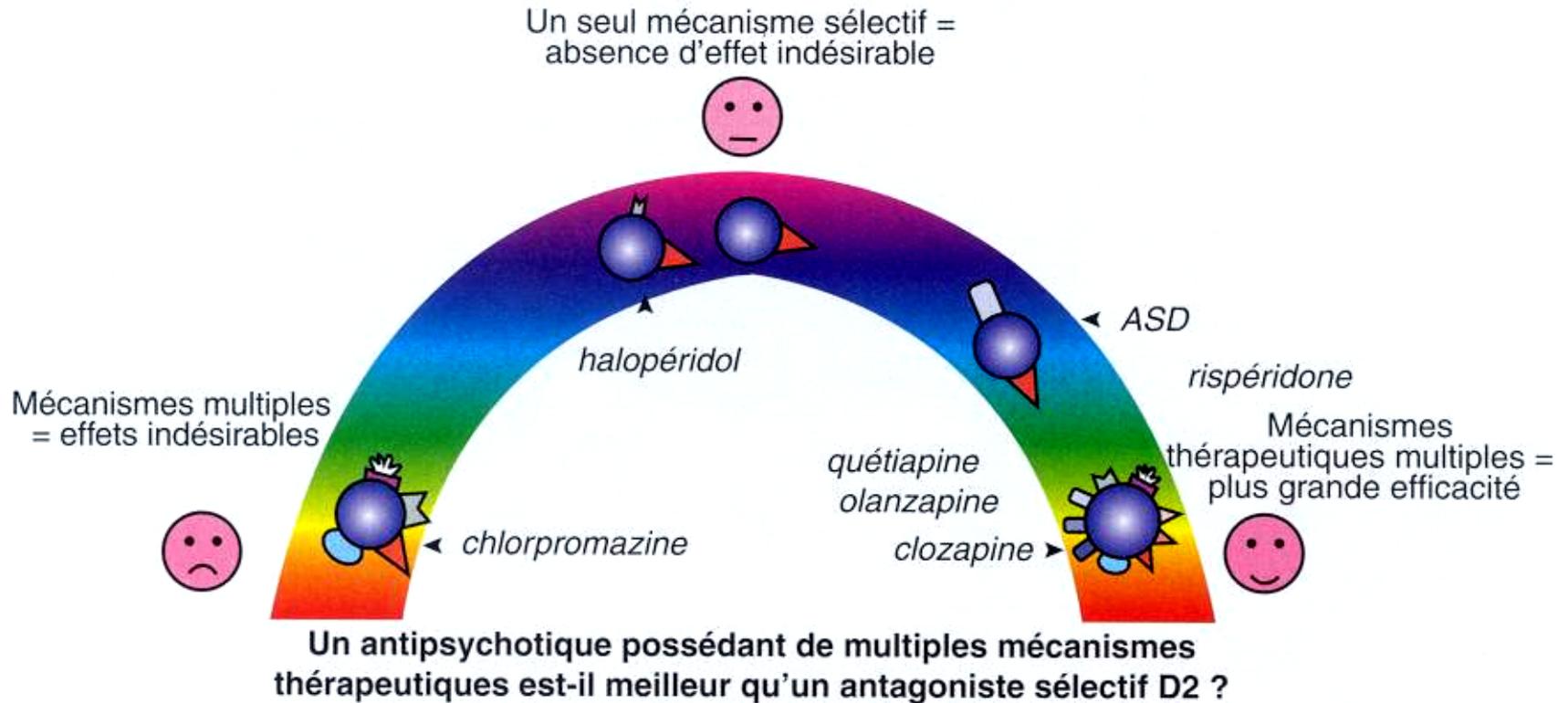
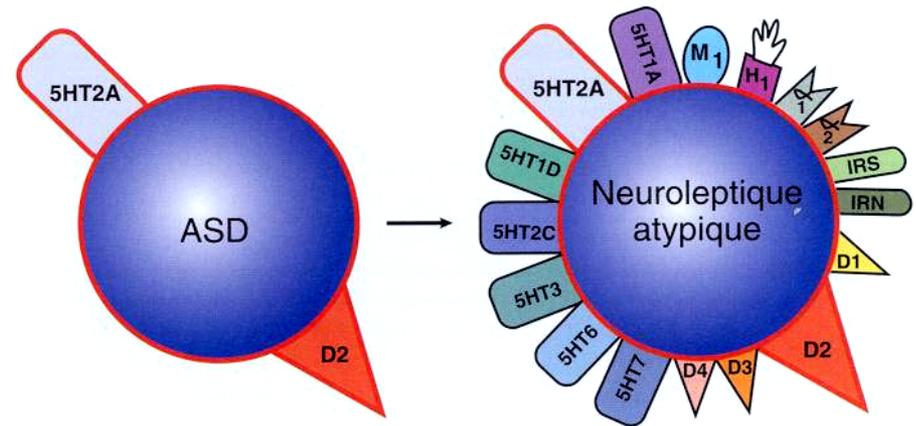


Les neuroleptiques atypiques *implication sérotoninergique*



- Les antagonistes 5HT_{2A} 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 D₂)*

Mécanismes thérapeutiques multiples des antipsychotiques atypiques



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.

Back-up