Pharmacologie du système nerveux

Chapitre 5

Les antipsychotiques (neuroleptiques)

Note : source des illustrations :
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).

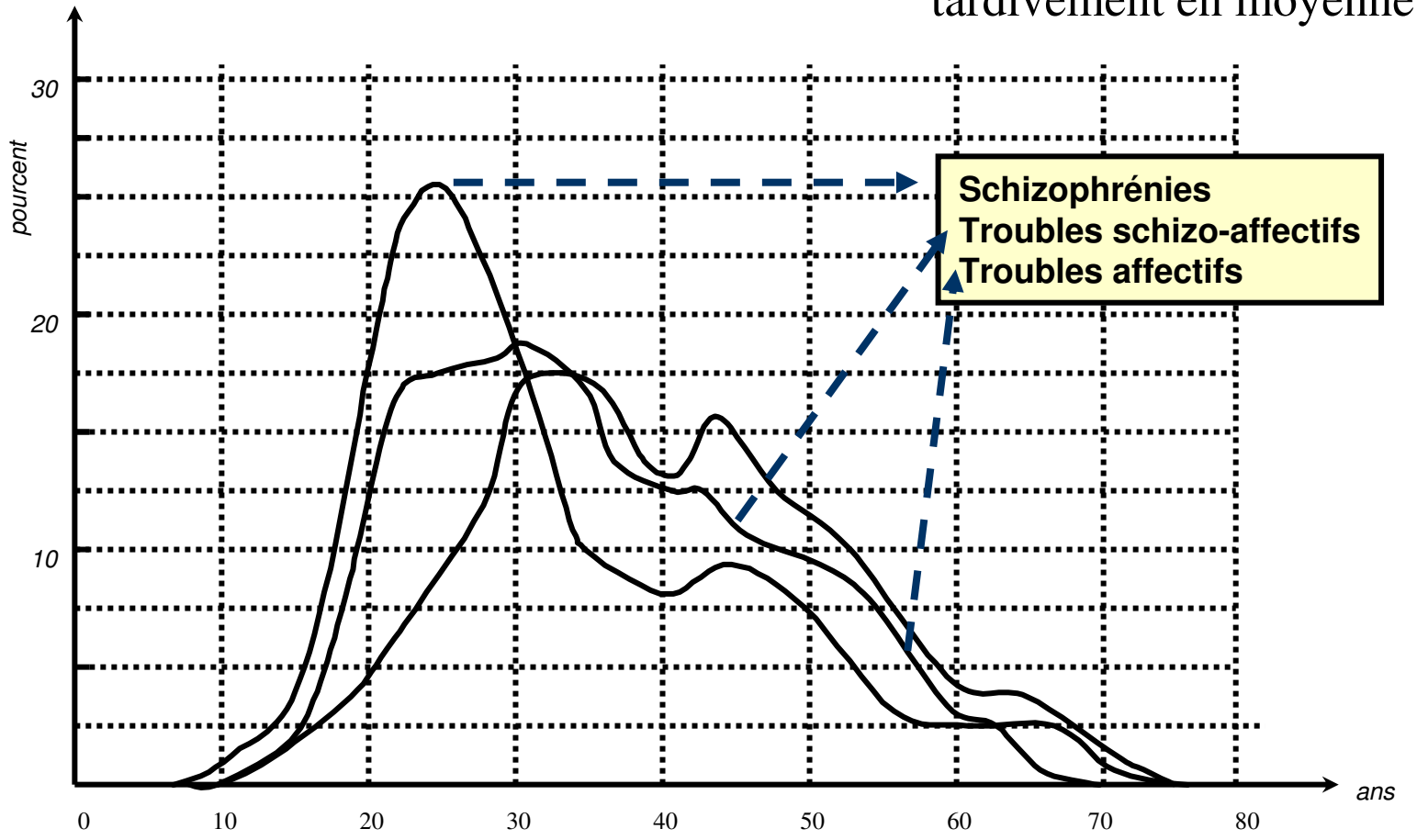
Introduction : les psychoses

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

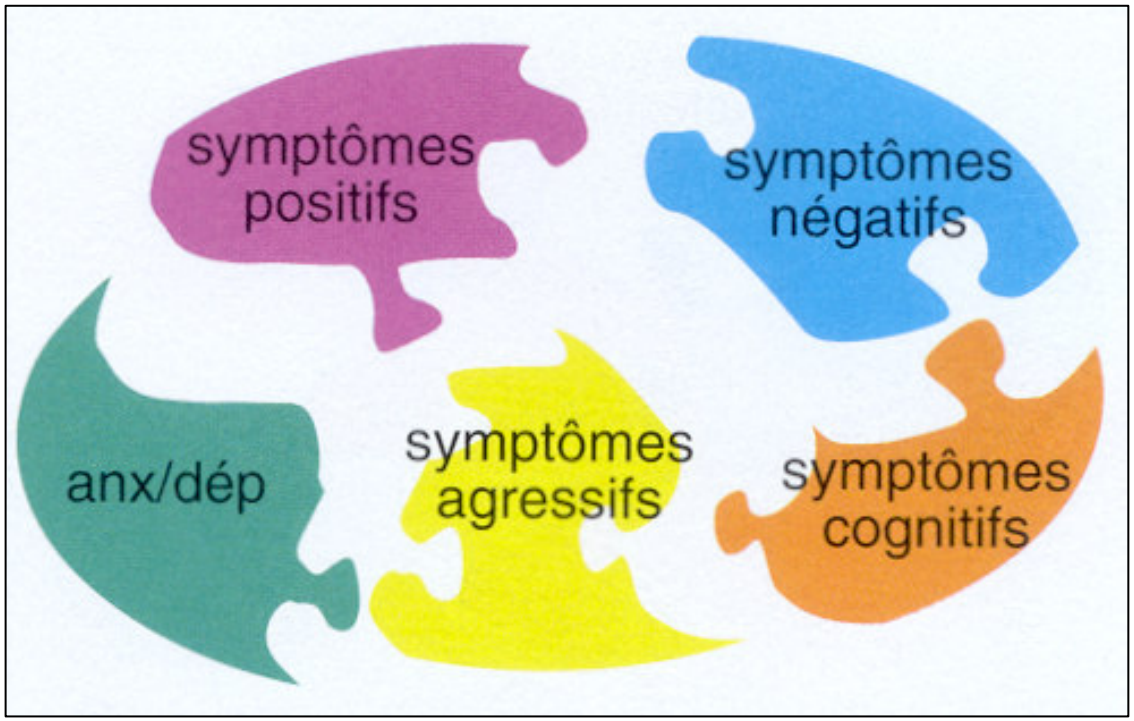
- symptômes positifs (excès de fonctions normales) : délire, hallucinations, distorsion ou exagérations du langage et de la communication, désorganisation du discours, agitation
- symptômes négatifs (réduction des fonctions normales) : émoussement affectif (appauvrissement des émotions, retrait), alogie (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,

Introduction: la Schizophrénie

- **Au moins 1 des symptômes suivants**
  - Écho, vol, divulgation de la pensée, pensée imposée
  - Idées de contrôles, d'influence, de passivité
  - Hallucinations auditives de voix qui commentent ou qui émanent du corps
  - Autres idées délirantes culturellement inappropriées
- **Au moins 2 des symptômes suivants**
  - Autres hallucinations persistantes
  - Interruptions ou altérations du cours de la pensée
  - Comportements catatoniques
  - Symptômes négatifs

➢ **Pendant la plupart du temps pendant au moins 1 mois**

Les cinq dimensions de la schizophrénie



DOPAMINE

SEROTONINE

GLUTAMATE

Certains de ces symptômes apparaissent aussi dans dans troubles psychiatriques : dépression, troubles bipolaires, autisme, maladie d'Alzheimer, etc...

Bases biologiques de la schizophrénie : *les 4 voies dopaminergiques*

a Voie nigrostriée

b Voie mésolimbique

c Voie mésocorticale

d Voies tubéro-infundibulaire

Str : striatum

Th : thalamus

Hyp : hypothalamus

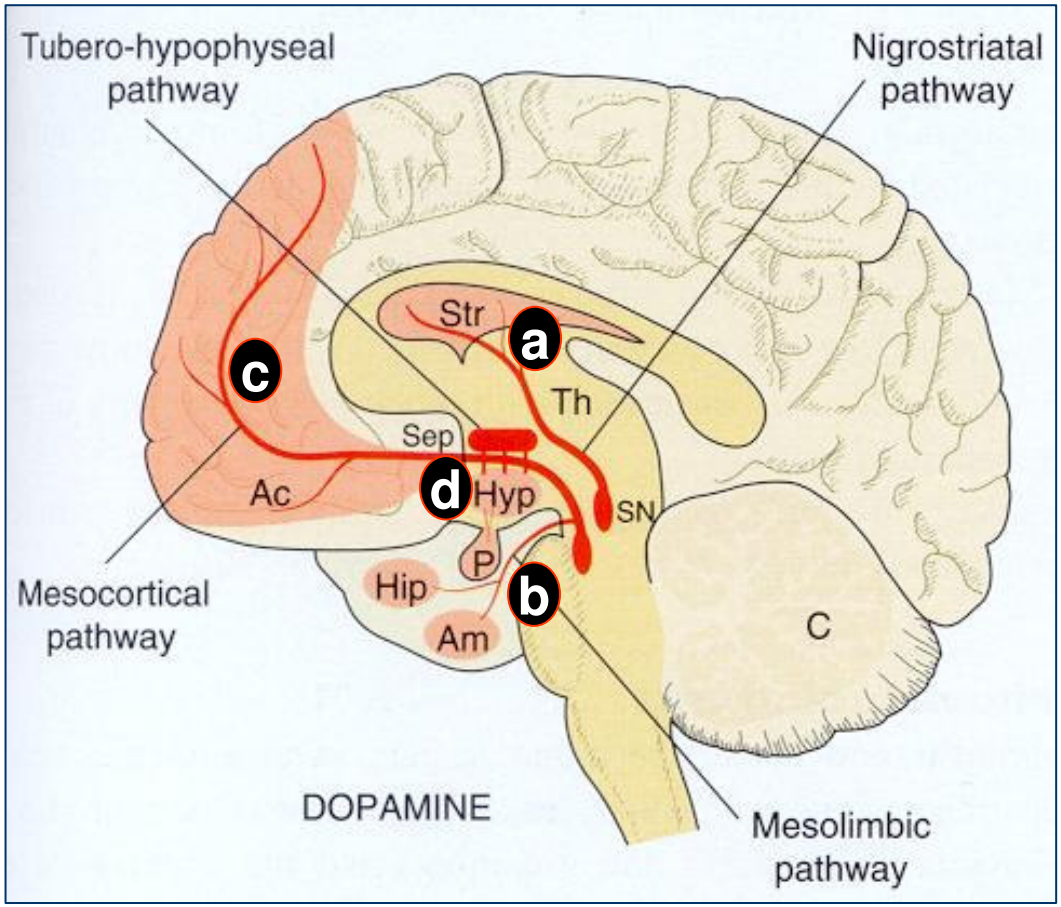
P : hypophyse (gl. Pinéale)

Hip : hippocampe

Am : amygdale

Ac : Noyau accumbens

SN : substance noire



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

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

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)

d) Voie tubéro-infundibulaire

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

Les voies dopaminergiques
Fonctions et implications en pathologie

Sites neuroanatomiques[1]	Fonction(s)	Perturbation(s): implications cliniques pathologiques
Faisceau nigro-striatal (A8-A9-*pallidum-corpus striatum*)	Neurologique (s. extrapyramidal)	Hypoactivité dopaminergique (dégénérescence): **Parkinson** Hyperactivité dopaminergique (déficience GABAergique): **Huntington**, autres maladies de type analogue (*chorée*)
Faisceau mésolimbique A10-*n. accumbens*-tubercule olfactif)	Affectives, émotionnelles	Hyperactivité dopaminergique **Schizophrénie** (symptômes positifs)?
Faisceau tubéro-infundibulaire (hypothalamus-hypophyse)	Endocrine: modulation de la sécrétion de prolactine (dopamine = PIF, *prolactine inhibitory factor*)	Hypoactivité dopaminergique: hyperprolactinémie, troubles menstruels, **stérilité**
Faisceau méso-cortical (A9-A10-cortex cingulaire antérieur, cortex frontal)	Affectives, intégratives, émotionnelles	Idem
Couche nucléaire interne rétinienne	Adaptative (lumière-obscurité)	Pas apparente
Zones chimioceptives (*area postrema*)	Emétique	Hyperexcitabilité: nausées, vomissements

Approche thérapeutique des psychose :
les neuroleptiques (antipsychotiques)

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)

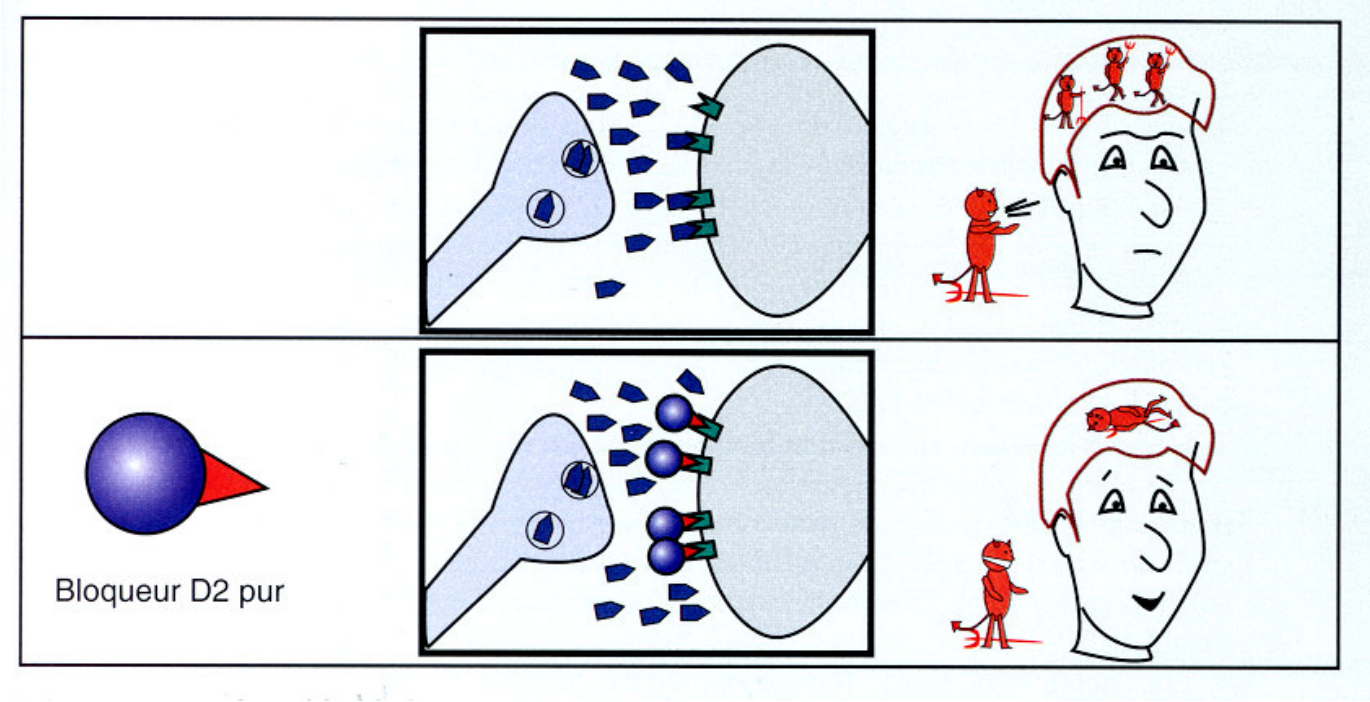
Indications thérapeutiques des neuroleptiques

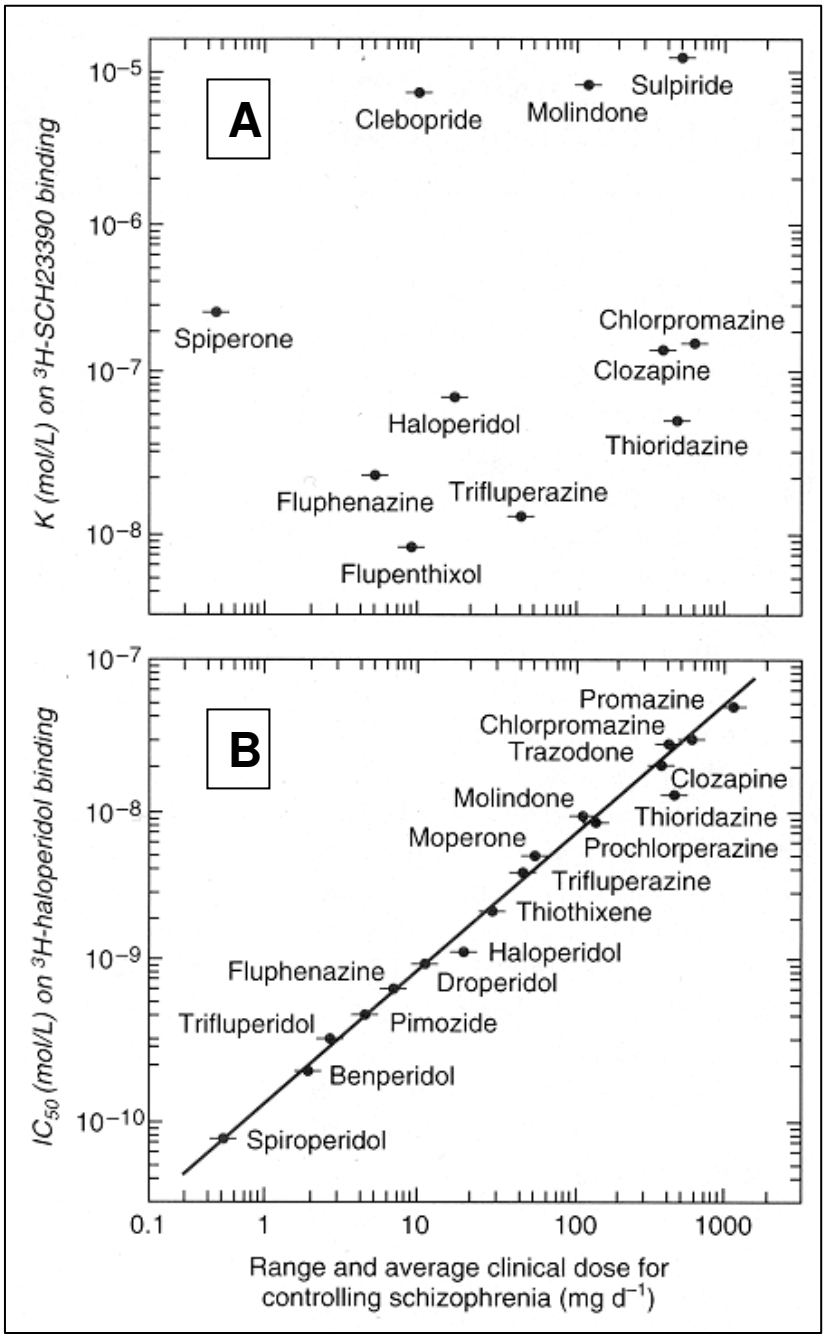
- Psychoses aiguës et comportement perturbé de toutes origines : Effet rapide sur l'agitation, ensuite effet sédatif et enfin, effet antiproductif.
  - Bouffées délirantes (p. ex. toxiques)
  - Accès maniaque
  - Crises d'agitations chez les psychopathes
  - Crises dépressives agitées
- En chronique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

Approche thérapeutique des psychose : *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





Katzung 1998

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 :	$\alpha 1 = 5HT2 > D2 > D1$
Halopéridol :	$D2 > D1 = D4 > \alpha 1 > 5HT2$
Clozapine :	$D4 = \alpha 1 > 5HT2 > D2 = D1$

Effets thérapeutiques

Effets indésirables

Effets 2aires dopaminergiques

Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

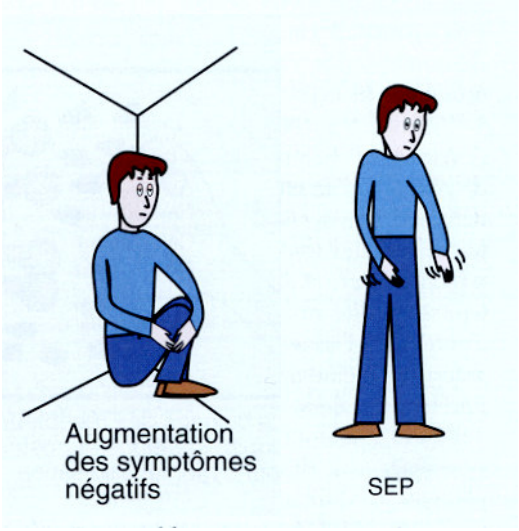
Les neuroleptiques classiques ne montrent pas de sélectivité pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique

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)*



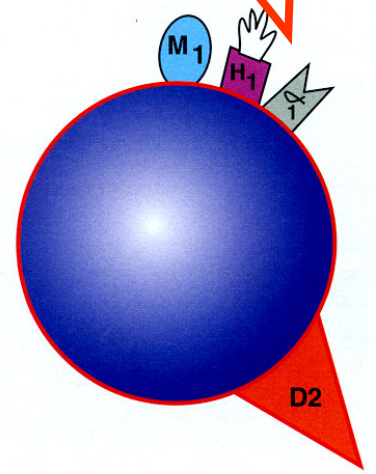
- tubéro-infundibulaire : hyperprolactinémie, troubles hormonaux

Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

La plupart des neuroleptiques classiques bloquent également

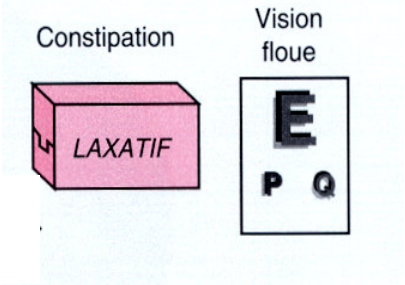
- les récepteurs muscariniques M1
- les récepteurs adrénergiques α1
- les récepteurs de l'histamine H1

Effets 2aires non-dopaminergiques

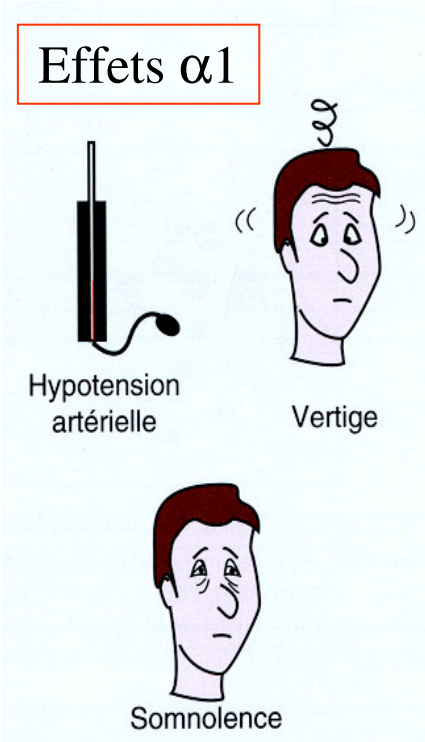


Neuroleptique classique

Effets M1

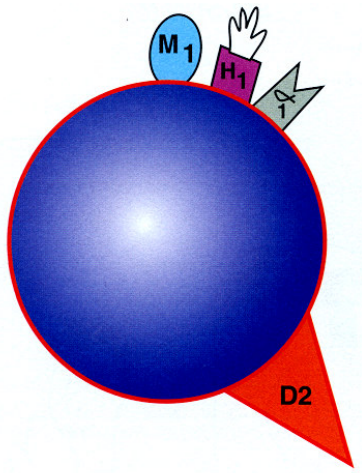


Effets α1



Effets H1

Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

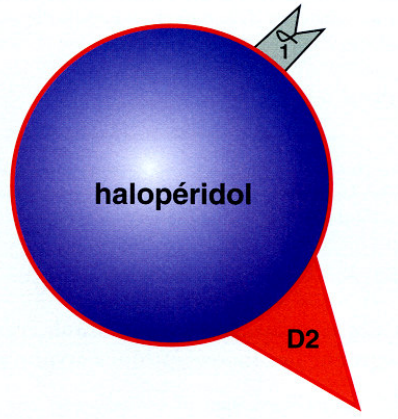


Neuroleptique classique

L'activité des divers neuroleptiques classiques disponibles sur les récepteurs muscariniques M1, adrénergiques α1 et de l'histamine H1 varie d'un composé à l'autre.

Ex : la chlopromazine 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

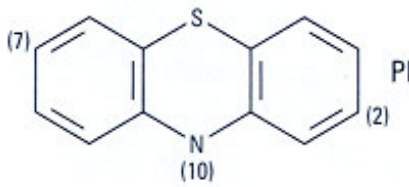


Neuroleptiques : effets indésirables

- 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

PHENOTHIAZINE DERIVATIVES



Phenothiazine nucleus

Aliphatic side chain

Chlorpromazine (2) — Cl (10) — $CH_2 - CH_2 - CH_2 - N - (CH_3)_2$

Thioridazine (2) — SCH_3 (10) — $CH_2 - CH_2$ — N — CH_3

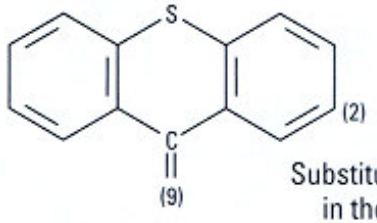
Piperazine side chain

Trifluoperazine (2) — CF_3 (10) — $CH_2 - CH_2 - CH_2$ — N N — CH_3

Perphenazine (2) — Cl (10) — $CH_2 - CH_2 - CH_2$ — N N — $CH_2 - CH_2 - OH$

Fluphenazine (2) — CF_3 (10) — $CH_2 - CH_2 - CH_2$ — N N — $CH_2 - CH_2 - OH$

THIOXANTHENE DERIVATIVE

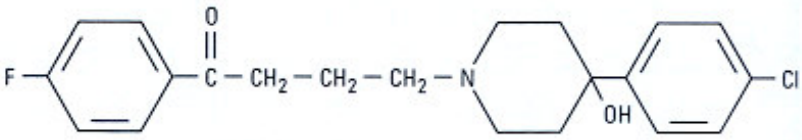


Substituting C for N in the nucleus

Thiothixene (2) — $SO_2N(CH_3)_2$

(9) = CH — $CH_2 - CH_2$ — N N — CH_3

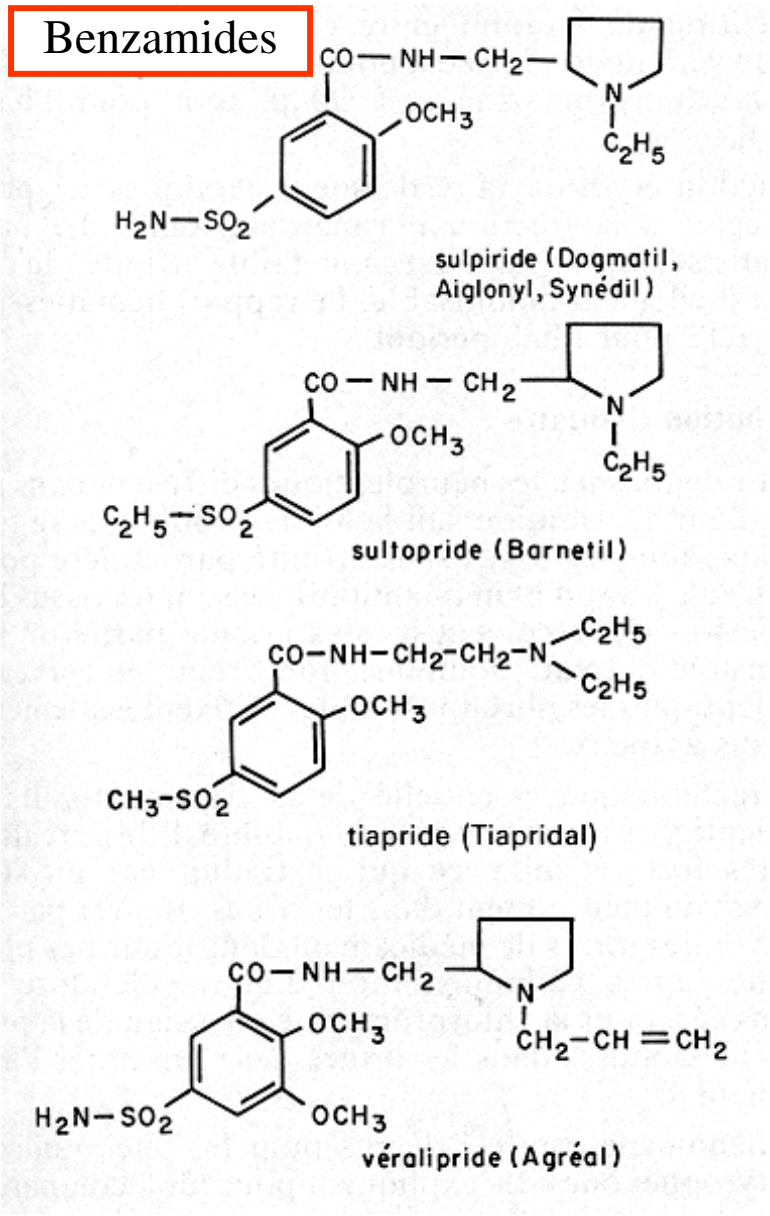
BUTYROPHENONE



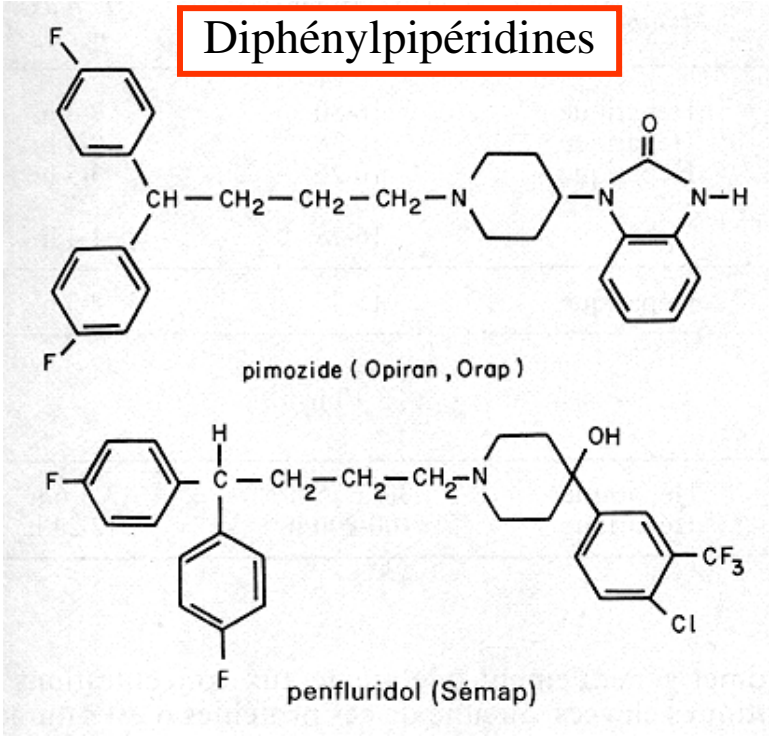
Haloperidol

Antipsychotiques de seconde génération

Benzamides



Diphénylpipéridines



‘Anciens’ antipsychotiques en Belgique

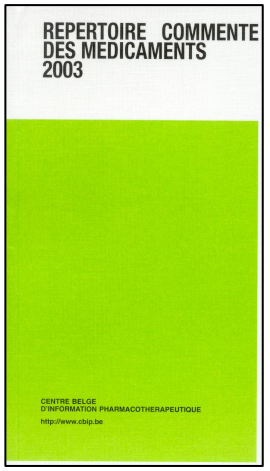
Phénothiazines
(chlorpromazine)
prothipendyl
thiopropérazine
thioridazine
lévomépromazine
fluphénazine
perphénazine
(pipotiazine)

Thioxanthène
zuclopenthixol
flupentixol

Butyrophénones
melpérone
dropéridol
pipampérone
benpéridol
halopéridol
brompéridol

Diphénylpipéridines
fluspirilène
pimozide
penfluridol

Benzamides
véralipride
sultopride
sulpiride
lévosulpiride
amisulpride



Classification clinique des phénothiazines

Groupe 1: chlorpromazine, levomepromazine et promazine

- Effet sédatif prononcé
- Effets extrapyramidaux et muscariniques modérés

Groupe 2: pipotiazine et thioridazine

- Effet sédatif modéré
- Effets muscariniques importants
- Effets extrapyramidaux faibles

Pas de corrélation entre l'intensité des divers effets secondaires

Groupe 3: fluphénazine, perphénazine, trifluoperazine,

- Effet sédatif faible
- Effets muscariniques modérés
- Effets extrapyramidaux assez prononcés

Pharmacocinétique des neuroleptiques classiques

- Administration orale (et injections). Résorption variable
- Métabolisme au 1er passage hépatique important avec nombreux métabolites
- Passent la barrière hémato-encéphalique

- Élimination lente : demi-vie assez longue
  - Phénothiazines : 15-30 h
  - Thioxanthène : 15-30 h
  - Butyrophénones : 15-30h
  - Diphénylpipéridines 30-50 h (voir plus)
  - Benzamides 3 -10h
- 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 : contre-indications et 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 agées)

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

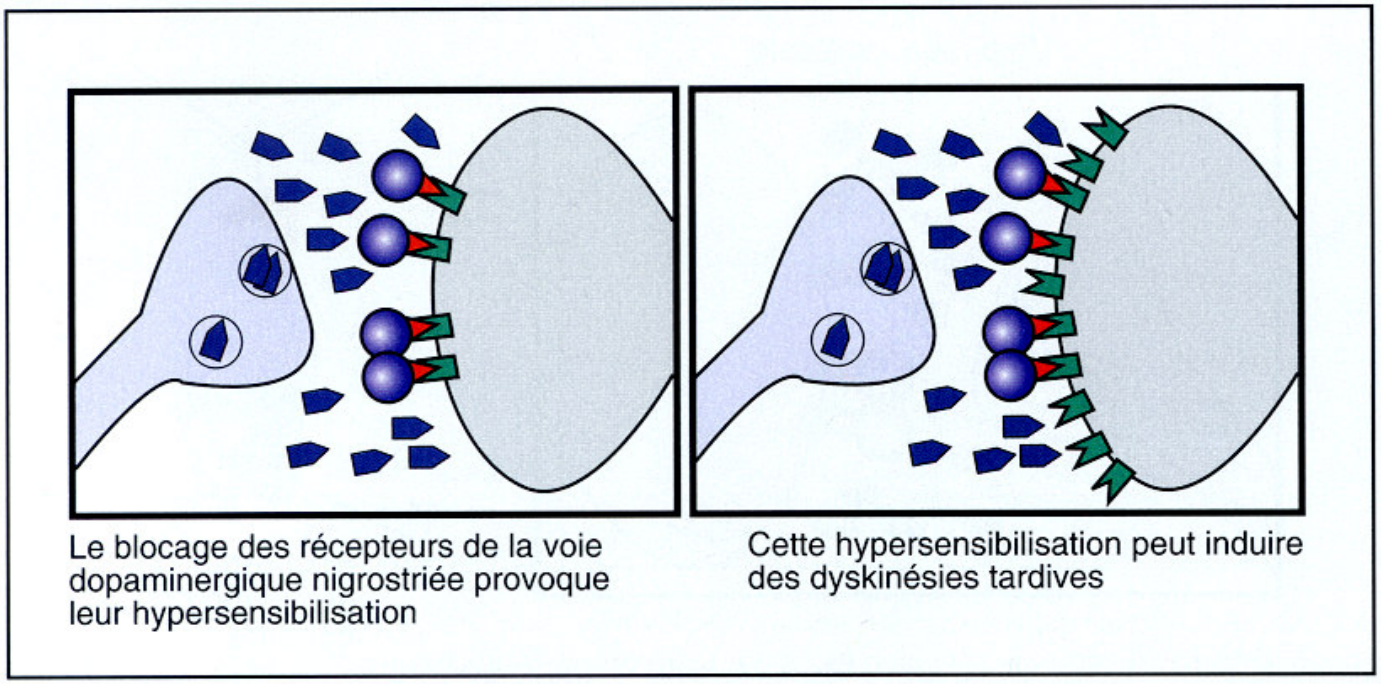


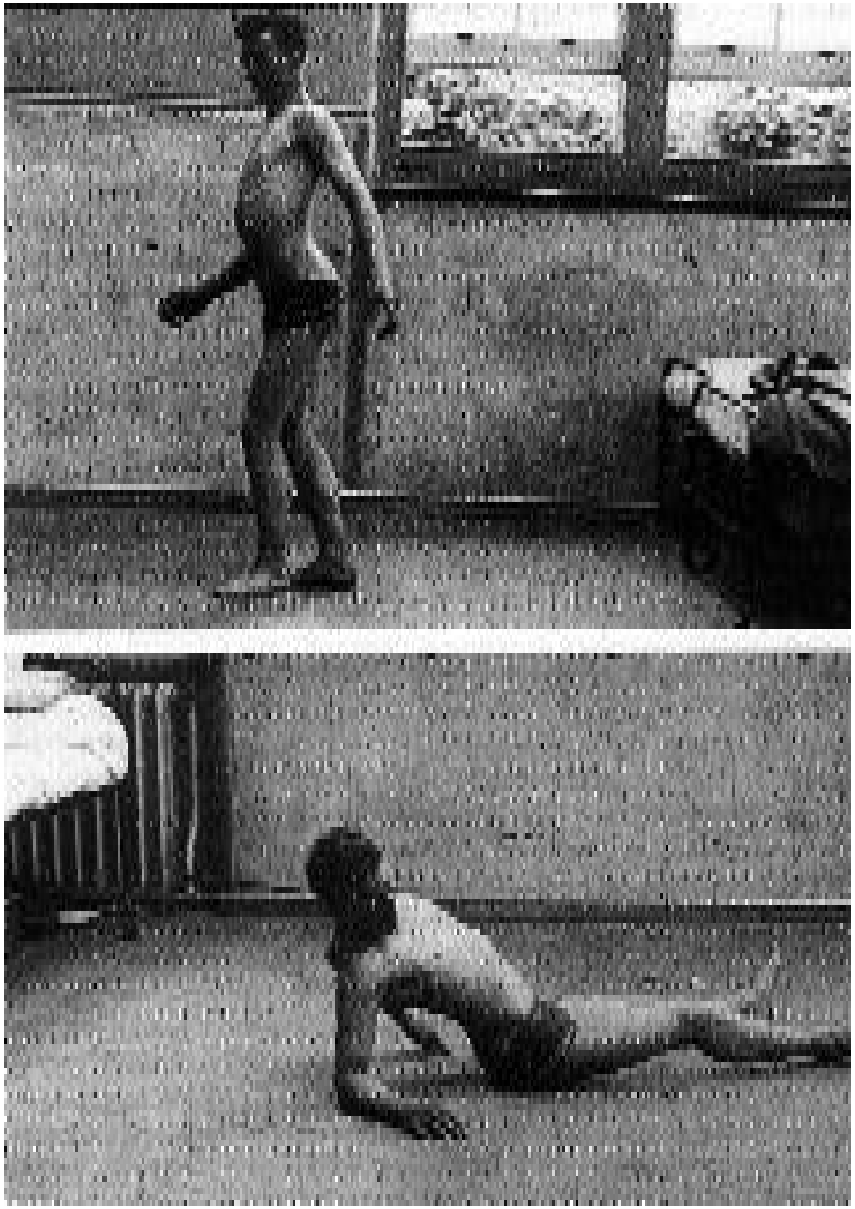
FIGURE 11–5. Le blocage à **long terme** des récepteurs de la dopamine D2 par un antagoniste au niveau de la voie **nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés **dyskinésies tardives**.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

- 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 indésirable les plus invalidants :

<u>les syndromes extrapyramidaux (moteurs)</u>

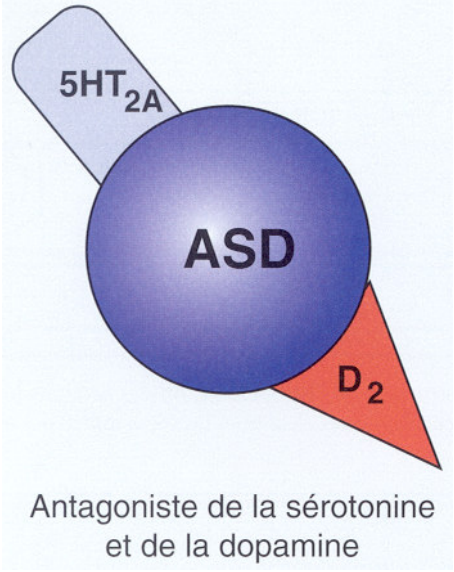


Syndrome neuroleptique malin

- 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 :

Biochimiques : ASD - Antagoniste mixte sérotonine (récepteurs 5HT2A) et dopamine (récepteur D2)

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

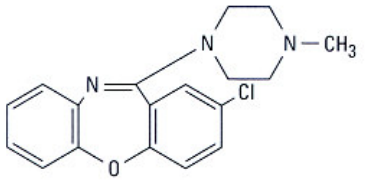
‘Nouveaux’ antipsychotiques

Benzisoxazole

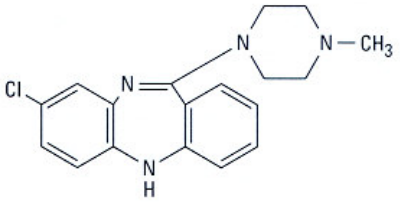
- Rispéridone
- Sertindole

Dibenzoazépine

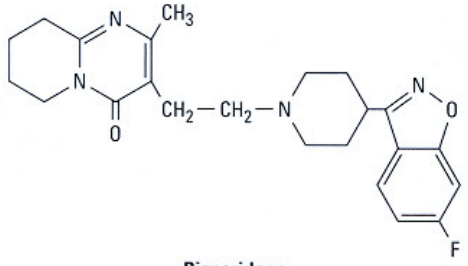
- Loxapine
- Clozapine
- Olanzapine
- Quétiapine



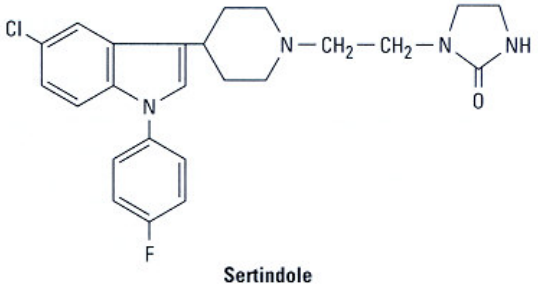
Loxapine



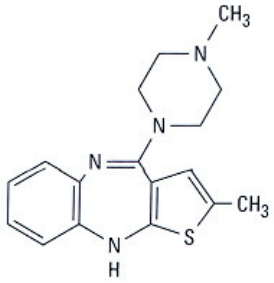
Clozapine



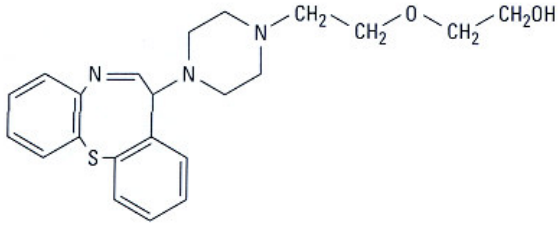
Risperidone



Sertindole



Olanzapine



Quetiapine

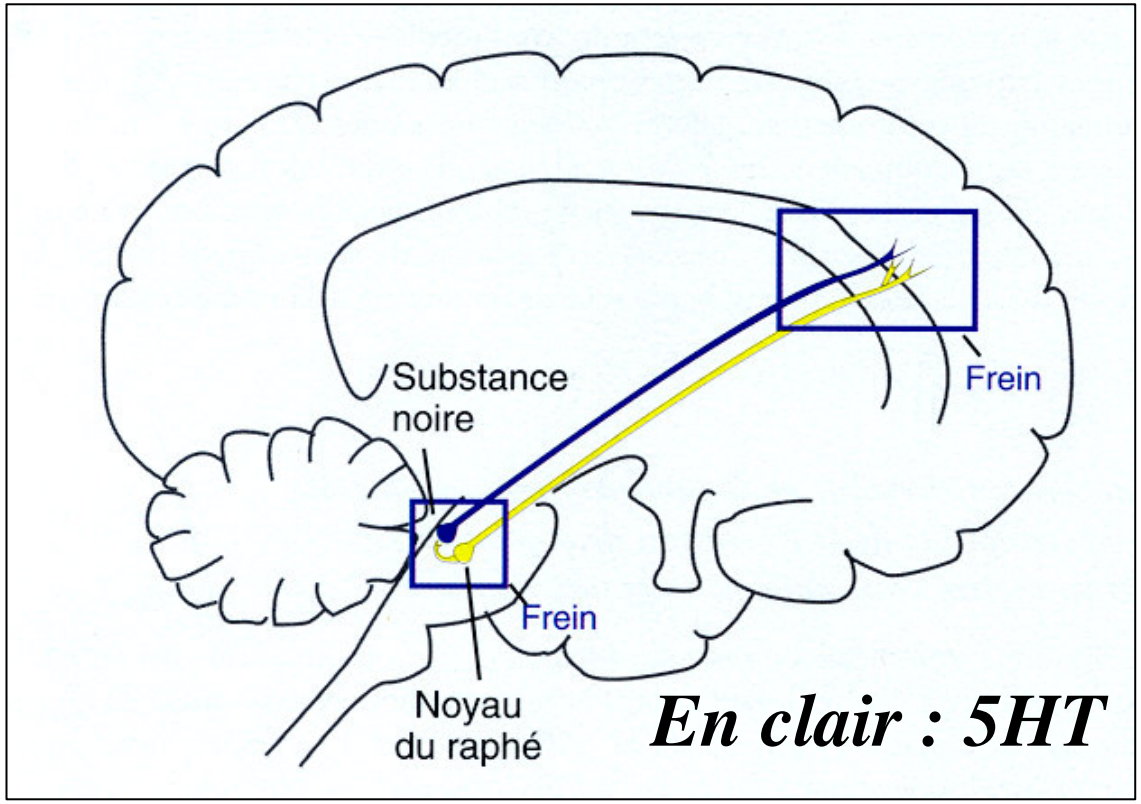
Les neuroleptiques atypiques

interactions sérotonine/dopamine

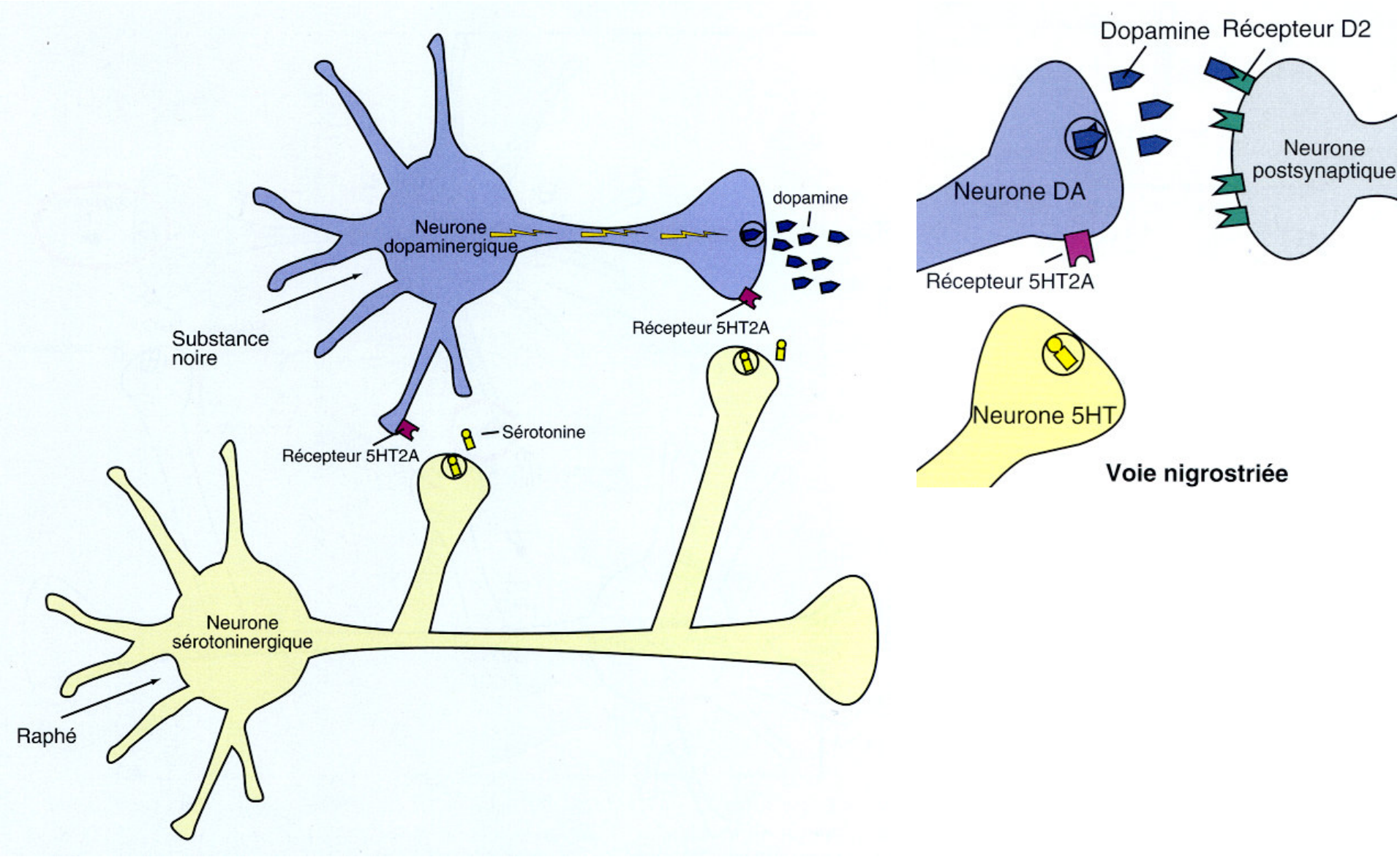
- Les voies sérotoninergiques opèrent un contrôle négatif sur les neurones dopaminergiques (à la fois au niveau des corps cellulaires que au niveau des terminaisons nerveuses)

- La stimulation des récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergiques entraîne une inhibition de la libération de dopamine.

Hétérorécepteurs 5HT2A sur fibres DA

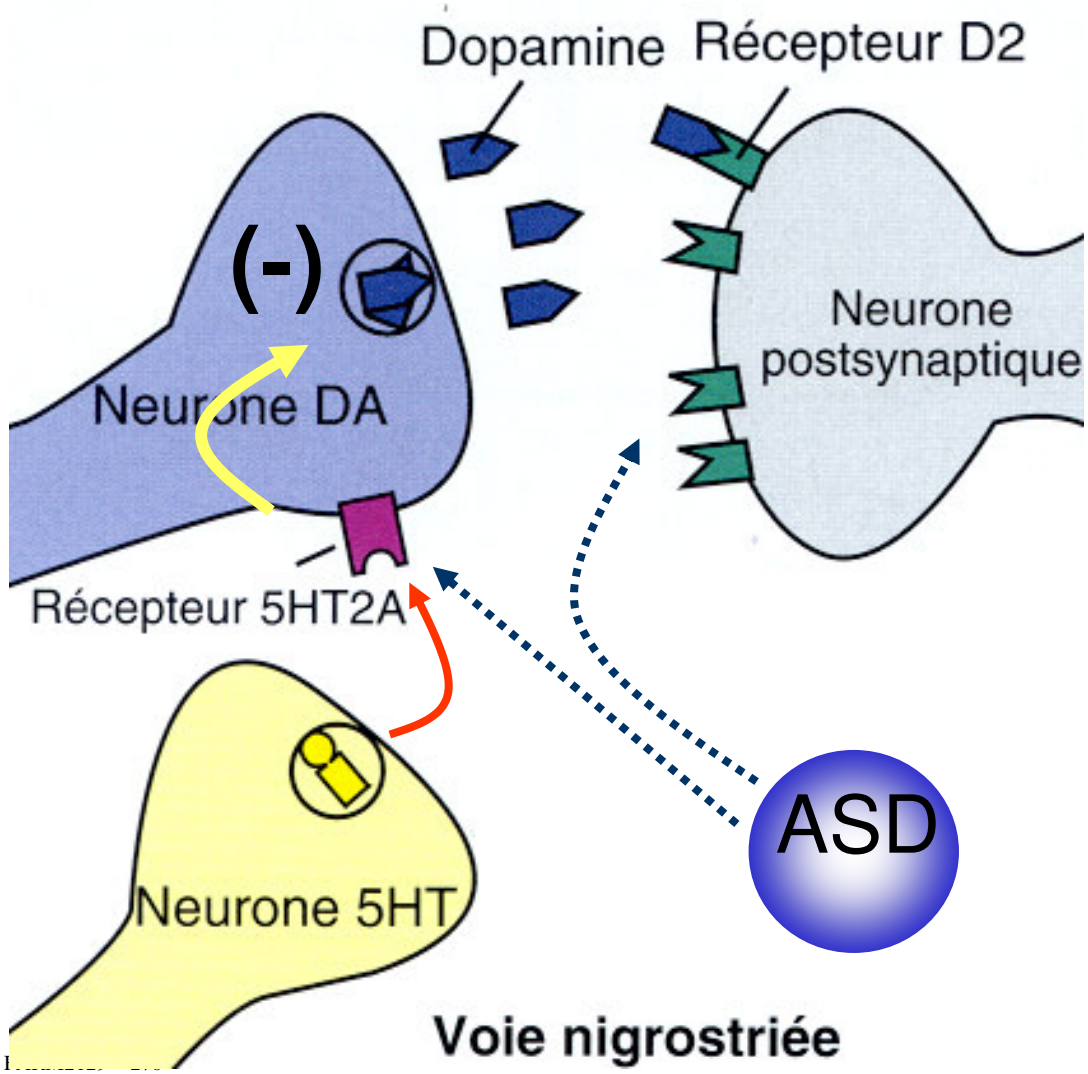


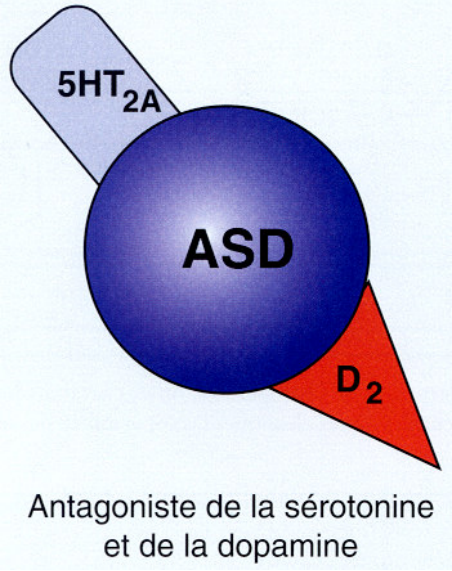
Interactions dopamine/sérotonine



Les neuroleptiques atypiques

implication sérotoninergique

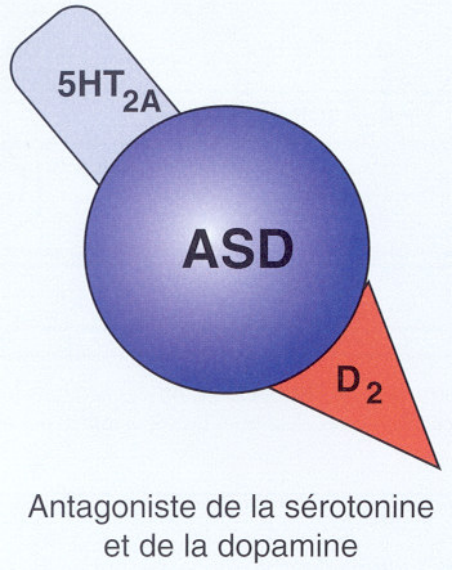




- Les antagonistes 5HT2A bloquent cette inhibition et favorisent donc la libération de dopamine.
- Bilan : 2 composantes opposées :
  - *(1) induction de libération de dopamine*
  - *(2) blocage des récepteurs dopaminergiques (antagonisme D2)*

Les neuroleptiques atypiques

implication sérotoninergique



- La résultante entre l'effet 5HT2A (favorise la transmission dopaminergique) et l'effet D2 (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 5HT2A est faible, la résultante est le blocage D2, favorable au traitement des symptômes positifs des psychoses.

- Dans les autres voies (mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire), l'effet 5HT2A 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) .

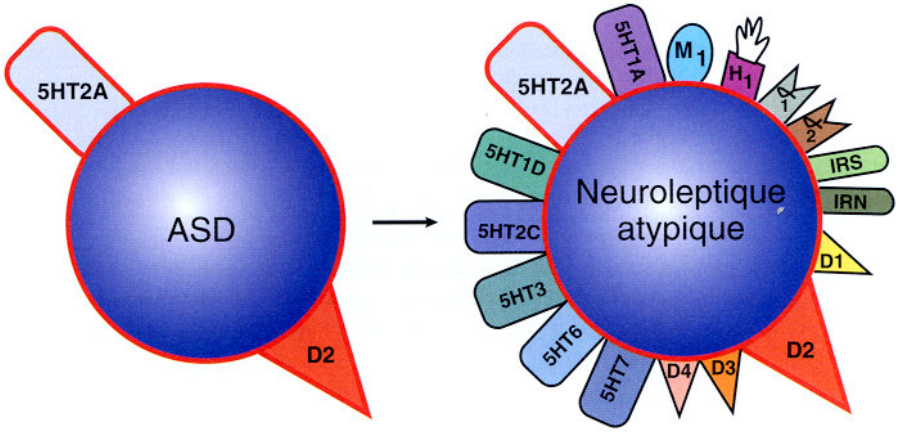
Les neuroleptiques typiques et atypiques: relation entre structure, puissance et toxicité

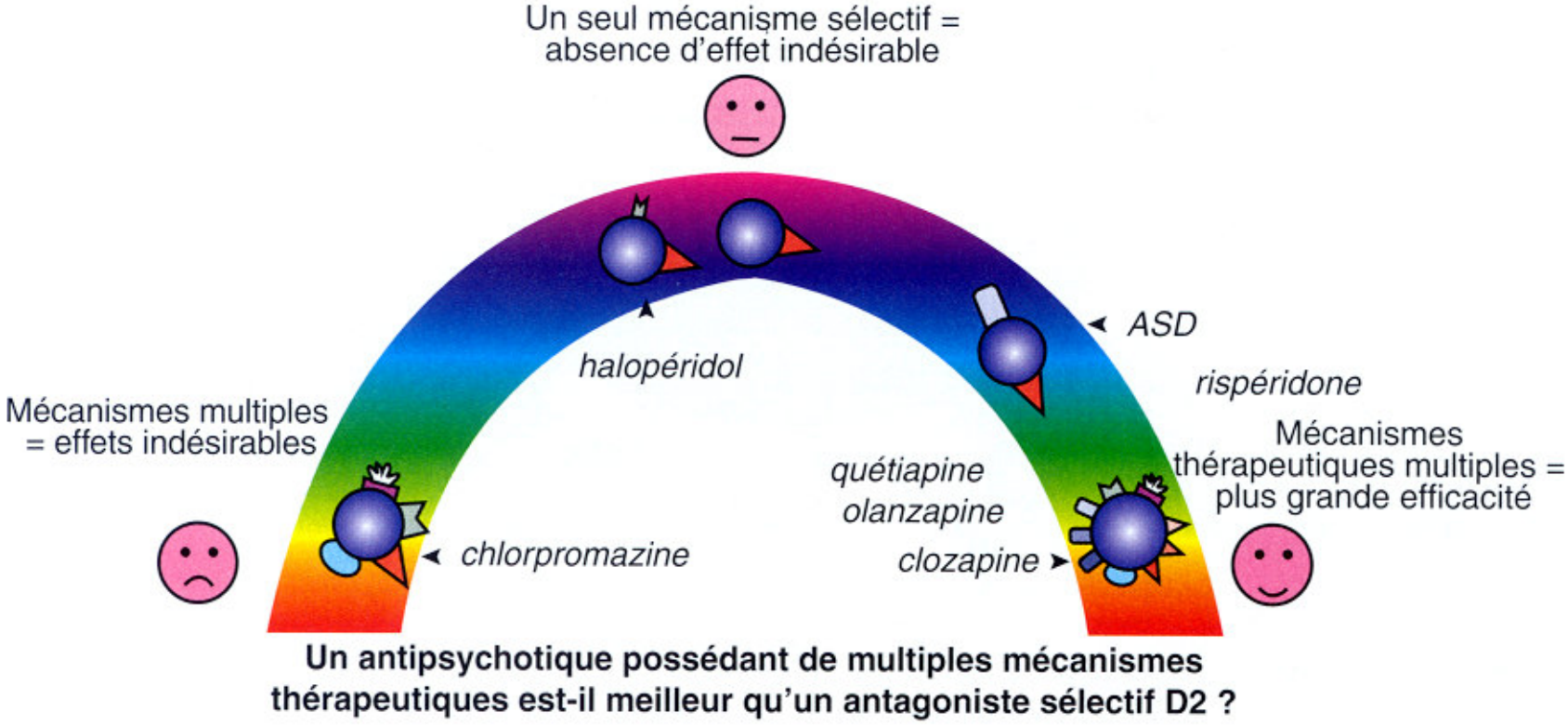
Chemical Class	Drug	Clinical Potency	Extrapyramidal Toxicity	Sedative Action	Hypotensive Actions
Phenothiazines					
Aliphatic	Chlorpromazine	Low	Medium	High	High
Piperazine	Fluphenazine	High	High	Low	Very low
Thioxanthene	Thiothixene	High	Medium	Medium	Medium
Butyrophenone	Haloperidol	High	Very high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

[1]At dosages below 8 mg/d.

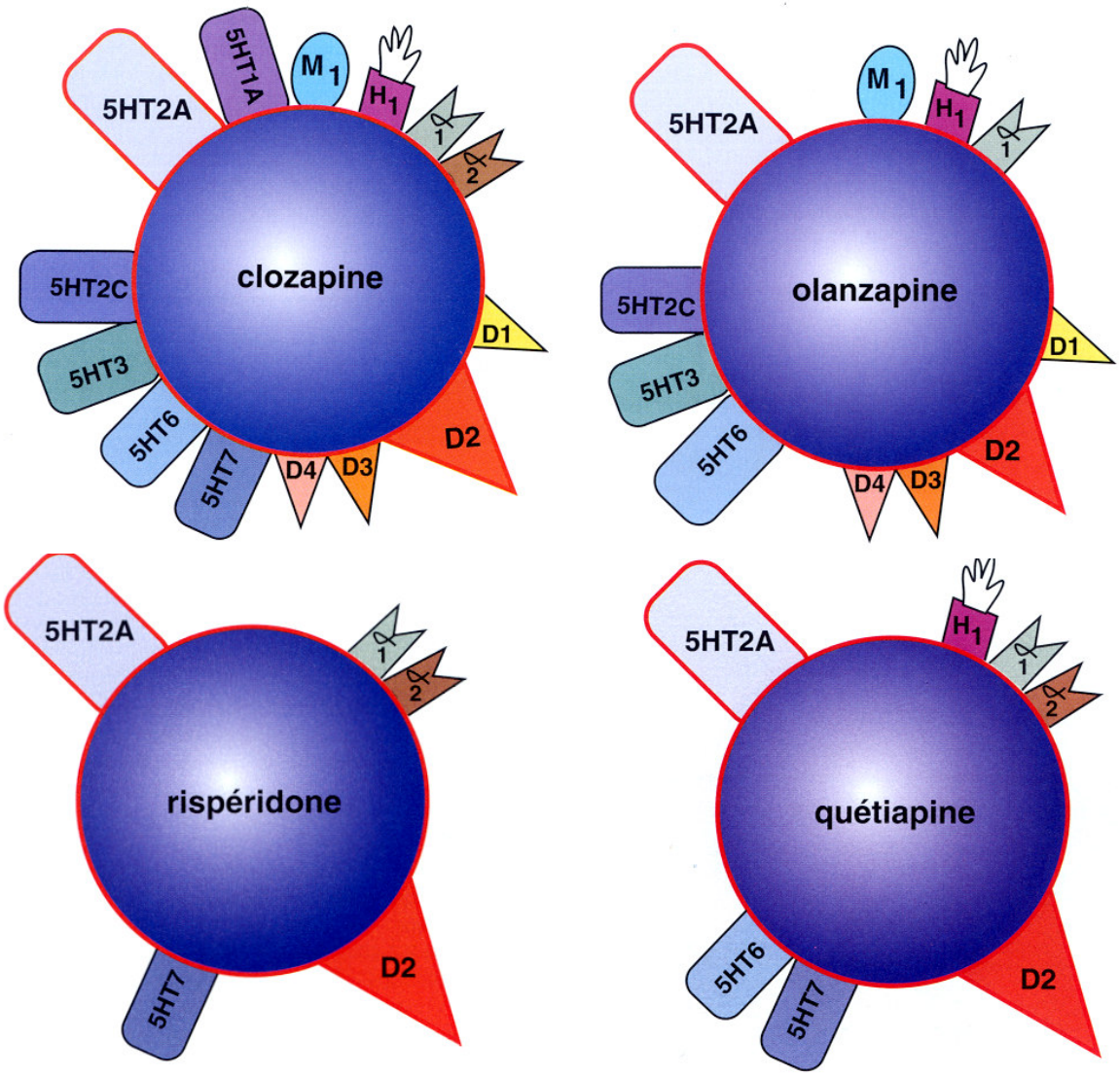
Katzung 1998

Mécanismes thérapeutiques multiples des antipsychotiques atypiques





Profils pharmacologiques complexes des antipsychotiques atypiques



Récepteurs <u>dopaminergiques</u>
D1, D2, D3, D4

Récepteurs <u>sérotoninergiques</u>
5HT1A, 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7

Récepteurs <u>adrénergiques</u>
α1 et α2

Récepteurs <u>muscariniques</u>

Récepteurs <u>histaminergiques</u>
H1

Sites de <u>recapture</u> de la sérotonine et de la noradrénaline

H

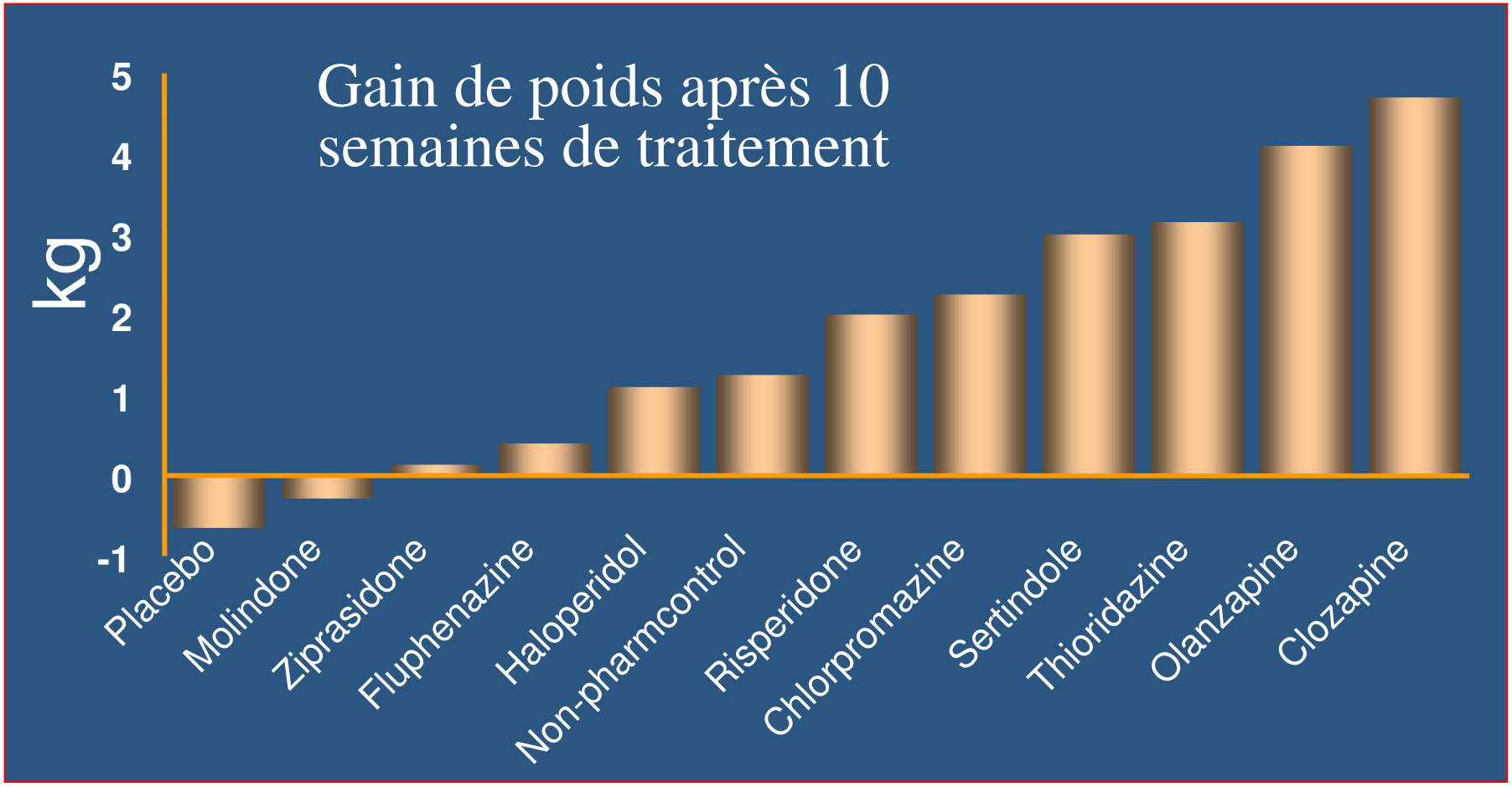
Les neuroleptiques atypiques avantages et inconvénients

- 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 dérivé plus traditionnel !

Les neuroleptiques atypiques : caractéristiques individuelles



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)

- Rispéridone : 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)

  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)

  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.

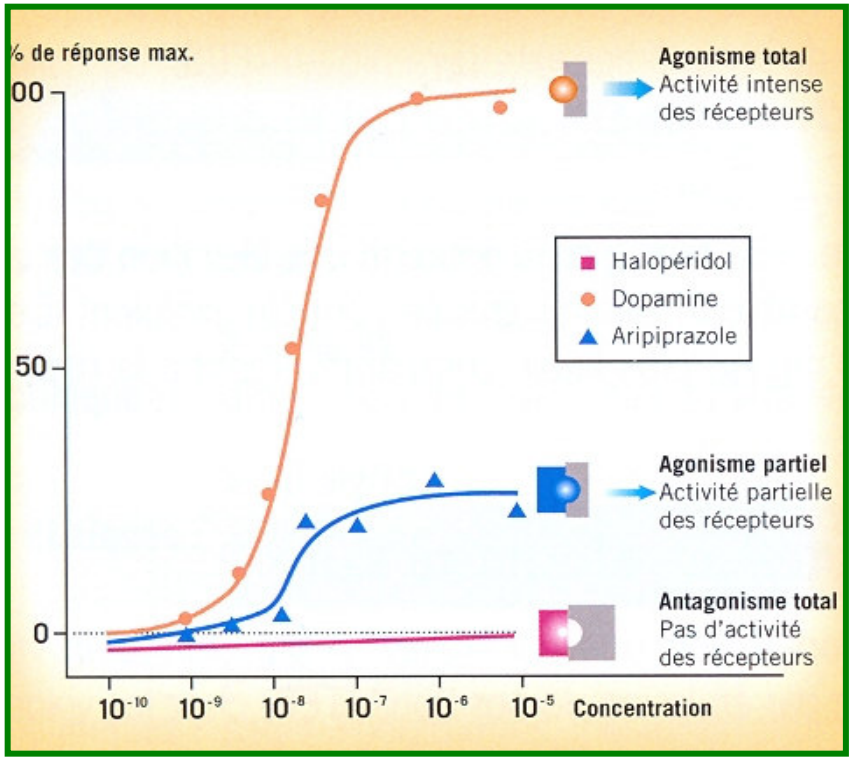
Une nouvelle famille d'antipsychotique : ARIPIPRAZOLE, agoniste partiel dopaminergique

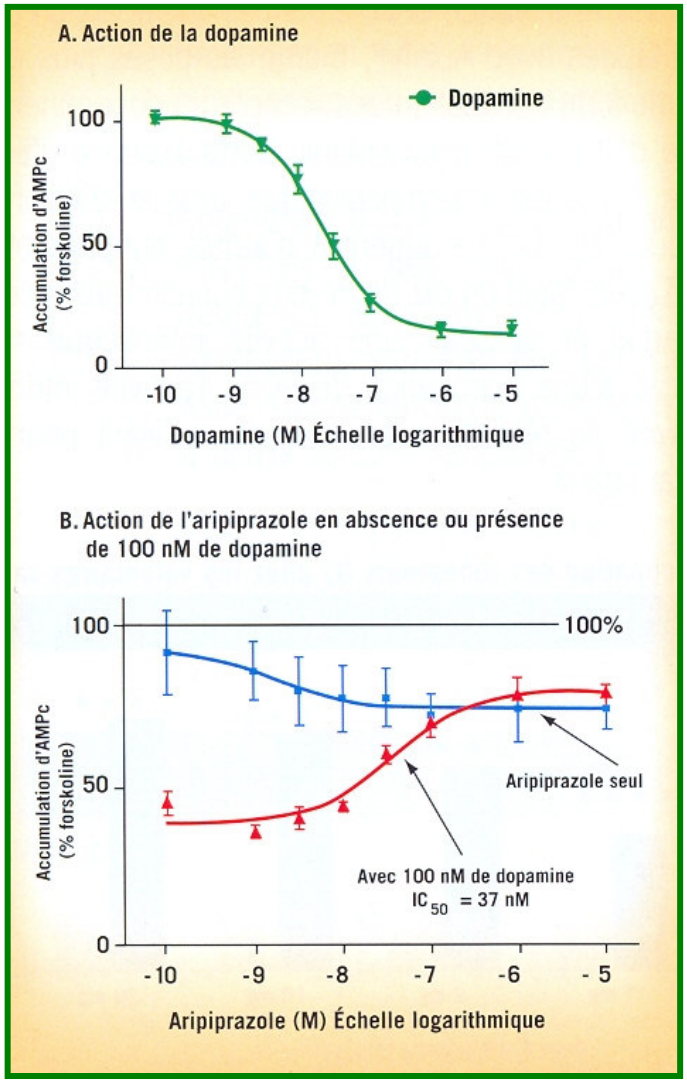
0022-3565/02/3021-381–389$7.00
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Copyright © 2002 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
JPET 302:381–389, 2002

Vol. 302, No. 1
33175/990838
Printed in U.S.A.

Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors

KEVIN D. BURRIS,[1] THADDEUS F. MOLSKI, CEN XU, ELAINE RYAN, KATSURA TOTTORI, TETSURO KIKUCHI, FRANK D. YOCCA, AND PERRY B. MOLINOFF[1]





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

Intérêt des agonistes partiels en pharmacothérapie

Leur visage d'antagoniste

- permet de freiner la communication cellulaire excessive (endogène ou exogène)

Leur visage d'agoniste

- maintient une activité de base, respectant une certaine physiologie
- Évite le blocage (responsable d'effets secondaires et de phénomènes d'adaptation)

En théorie

Intérêt des agonistes partiels en pharmacothérapie

Leur visage d'antagoniste

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

Leur visage d'agoniste

- maintient une activité de base, respectant une certaine physiologie comportementale/émotionnelle
- assure un soutien DA dans les régions hypoactives (voie mésocorticale)
- Évite le blocage (responsable d'effets secondaires et de phénomène d'adaptation)

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

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
- akathisie
- dystonie aiguë
- dyskinésie tardive
- syndrome malin des neuroleptiques
- effets endocriniens
- effets subjectifs

Les neuroleptiques atypiques:

- sédation
- prise de poids (avec les complications que ça 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», 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.

Chapitre 5 en résumé :
Les antipsychotiques

‘typiques’

Phénothiazines
'-azine'

Butyrophénones
'-éridol'

Thioxanthène
'-xol'

Diphénylpipéridines

Benzamides
'-pride'

‘atypiques’

Clotiapine

Clozapine

Rispéridone

Quétiapine

Olanzapine

Aripiprazole