

# *Pharmacologie du système nerveux*

## Chapitre 5

# Les antipsychotiques (neuroleptiques)

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

Hermans FARM2129 - 238

## 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, maladie d'Alzheimer

Symptômes : altérations • des capacités mentales  
• des réponses affectives  
• de la perception de la réalité  
• des relations sociales

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

Hermans FARM2129 - 239

# Introduction : les psychoses

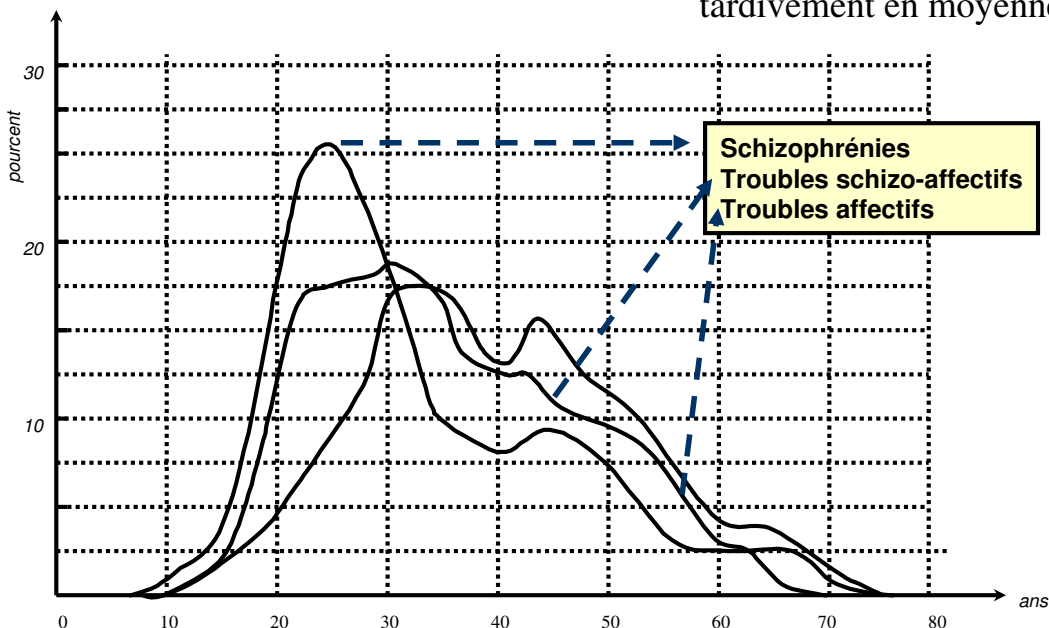
## Types de psychoses :

- **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)

Hermans FARM2129 - 240

## 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



Hermans FARM2129 - 241

# 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,

Hermans FARM2129 - 242

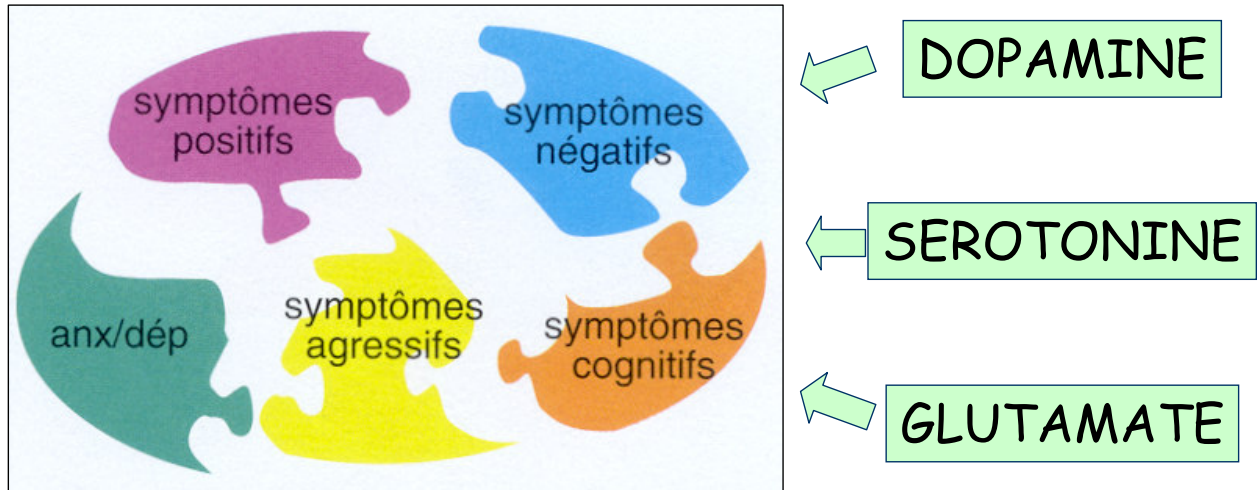
# Introduction: la Schizophrénie

- **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**

Hermans FARM2129 - 243

# Les cinq dimensions de la schizophrénie



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

Hermans FARM2129 - 244

## 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

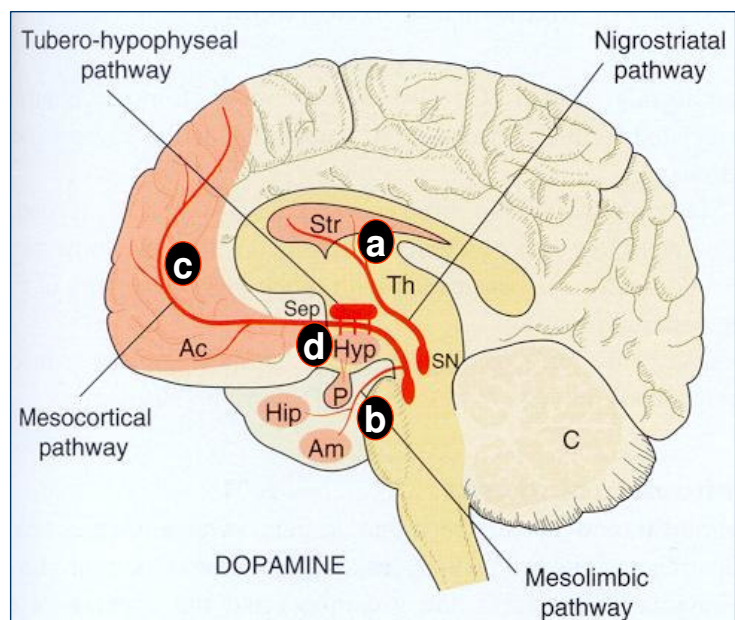
P : hypophyse (gl. Pinéale)

Hip : hippocampe

Am : amygdale

Ac : Noyau accumbens

SN : substance noire



Hermans FARM2129 - 245

### 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)

Hermans FARM2129 - 246

## Les voies dopaminergiques Fonctions et implications en pathologie

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

Hermans FARM2129 - 247

# Approche thérapeutique des psychoses : les neuroleptiques (*antipsychotiques*)

Hermans FARM2129 - 248

## Actions thérapeutiques du neuroleptique idéal

- Action sédatrice : (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

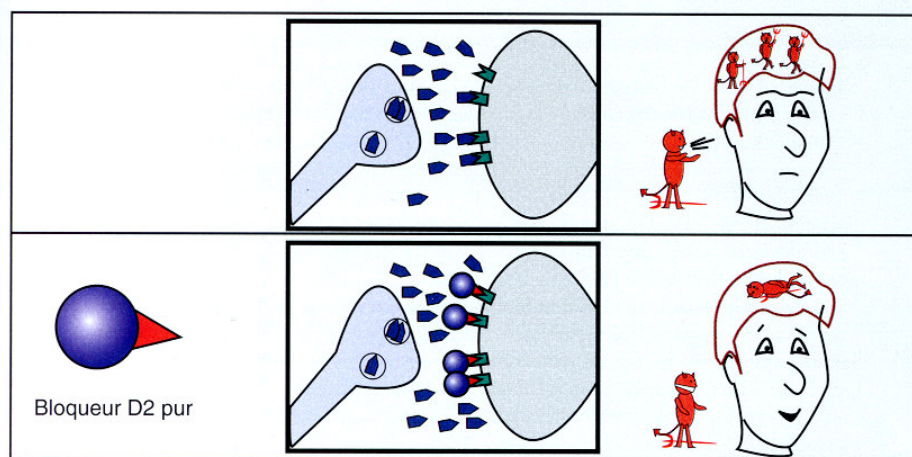
- Psychoses aiguës et comportement perturbé de toutes origines : Effet rapide sur l'agitation, ensuite effet sédatif et enfin, effet antiproductif.
  - Bouffées délirantes (p. ex. toxiques)
  - Accès maniaque
  - Crises d'agitations chez les psychopathes
  - Crises dépressives agitées
- En chronique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

Hermans FARM2129 - 249

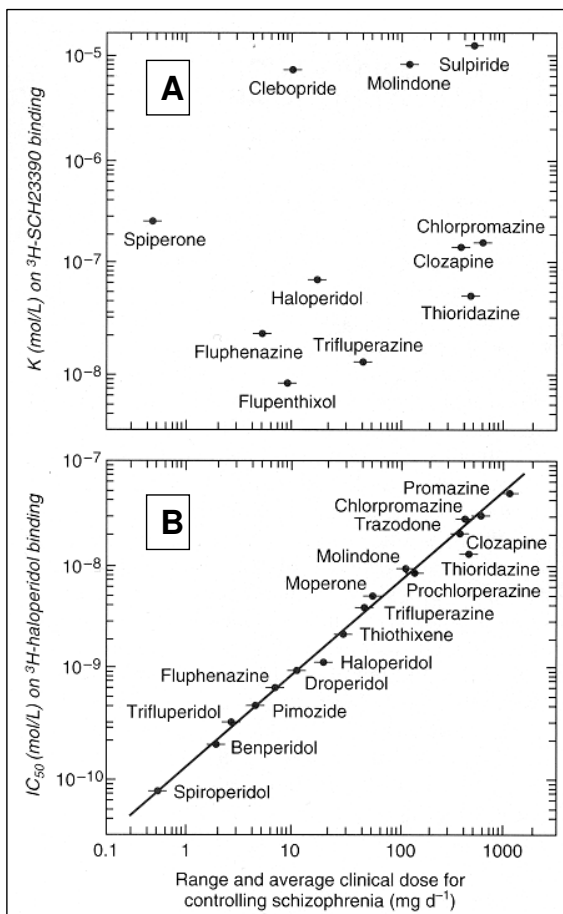
# Approche thérapeutique des psychoses : les neuroleptiques (antipsychotiques)

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*



Hermans FARM2129 - 250



Katzung 1998

Hermans FARM2129 - 251

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

## Effets 2aires dopaminergiques

# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

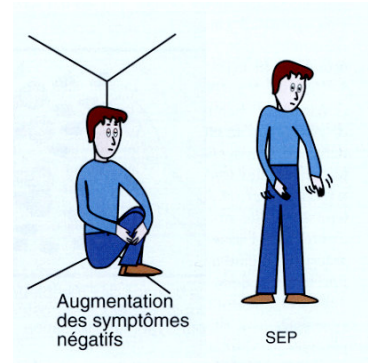
Les neuroleptiques classiques ne montrent pas de sélectivité pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique

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



Hermans FARM2129 - 252

# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

La plupart des neuroleptiques classiques bloquent également

- les récepteurs muscariniques M1
- les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$
- les récepteurs de l'histamine H1

## Effets 2aires non- dopaminergiques

### Effets M1

Constipation



Vision floue

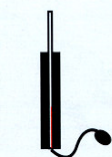


Bouche sèche



Somnolence

### Effets $\alpha_1$



Hypotension artérielle



Vertige



Somnolence

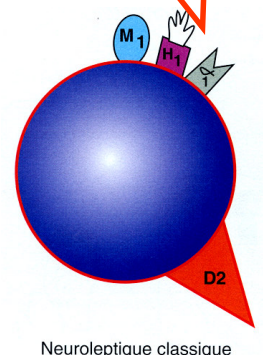
### Effets H1



Prise de poids



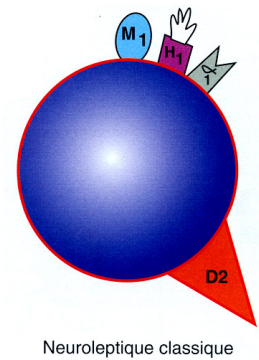
Somnolence



Neuroleptique classique

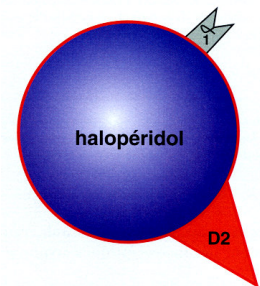
# Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques

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



Hermans FARM2129 - 254

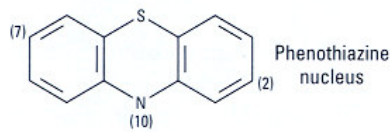
## Neuroleptiques : effets indésirables

- 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

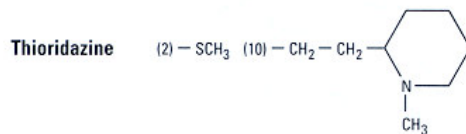
Hermans FARM2129 - 255

# 'Anciens' antipsychotiques

## PHENOTHIAZINE DERIVATIVES



**Chlorpromazine** (2) - Cl (10) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

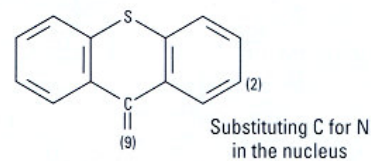


**Trifluoperazine** (2) - CF<sub>3</sub> (10) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N -

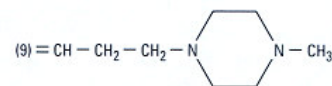
**Perphenazine** (2) - Cl (10) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N -

**Fluphenazine** (2) - CF<sub>3</sub> (10) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N -

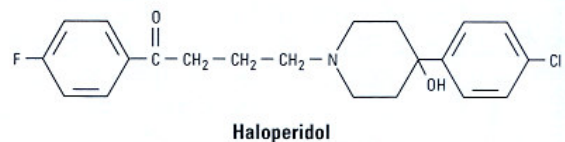
## THIOXANTHENE DERIVATIVE



**Thiothixene** (2) - SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

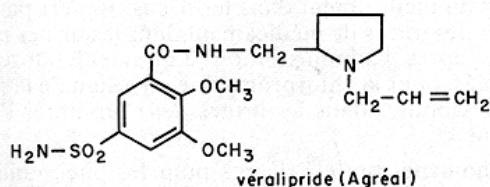
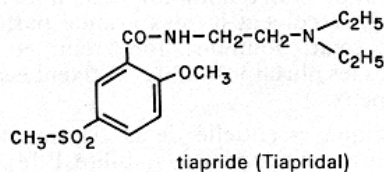
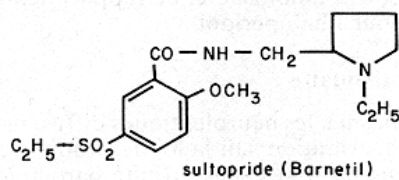
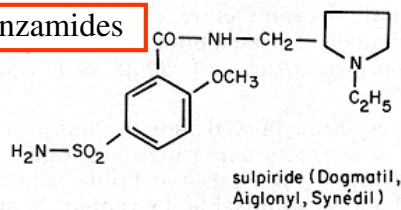


## BUTYROPHENONE

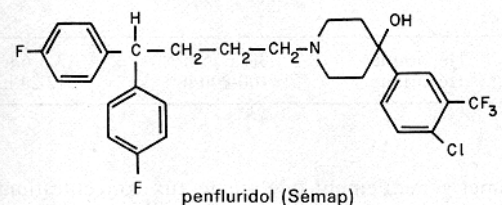
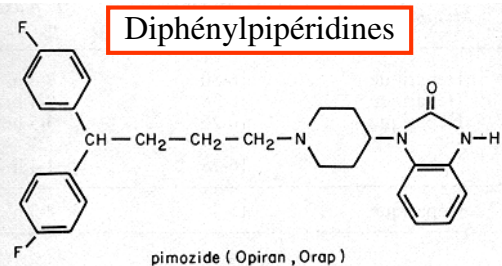


# Antipsychotiques de seconde génération

## Benzamides



## Diphénylpipéridines



# ‘Anciens’ antipsychotiques en Belgique

## Phénothiazines

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

## Butyrophénones

melpérone  
dropéridol  
pipampérone  
benpéridol  
halopéridol  
brompéridol

## Benzamides

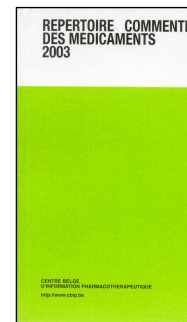
véralipride  
sultopride  
sulpiride  
lévosulpiride  
amisulpride

## Diphénylpipéridines

fluspirilène  
pimozide  
penfluridol

## Thioxanthène

zuclopenthixol  
flupentixol



## 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, trifluopérazine,

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

# 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
  - 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)

Hermans FARM2129 - 260

## 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 âgées)

Hermans FARM2129 - 261

# 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*

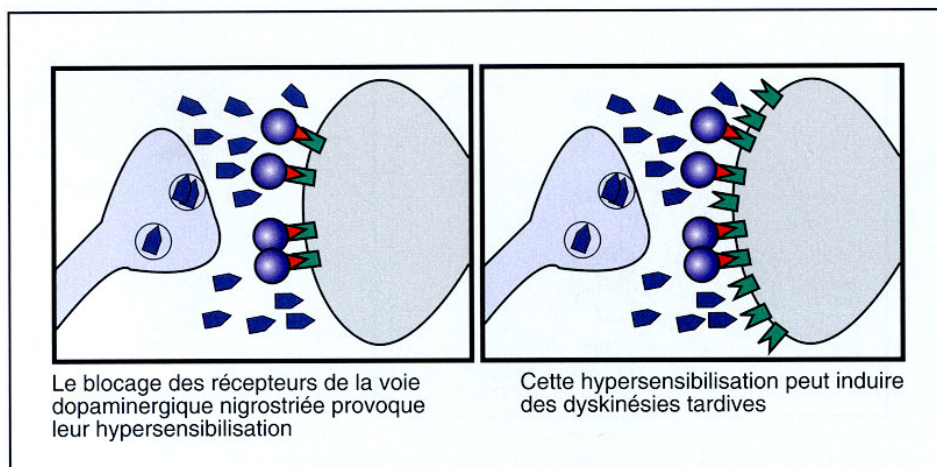


FIGURE 11-5. Le blocage à **long terme** des récepteurs de la dopamine D2 par un antagoniste au niveau de la voie **nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés **dyskinésies tardives**.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

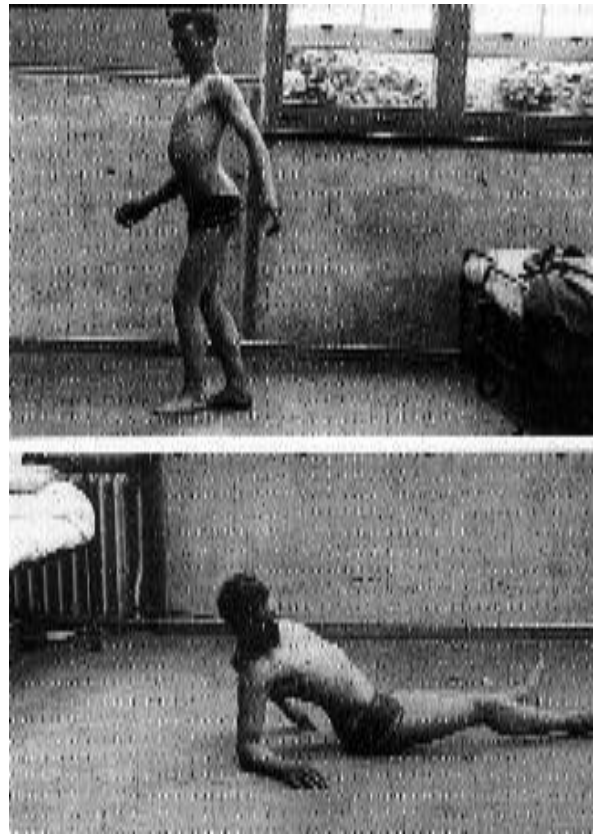
Hermans FARM2129 - 262

## Les effets indésirables 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.

Hermans FARM2129 - 263

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



Hermans FARM2129 - 264

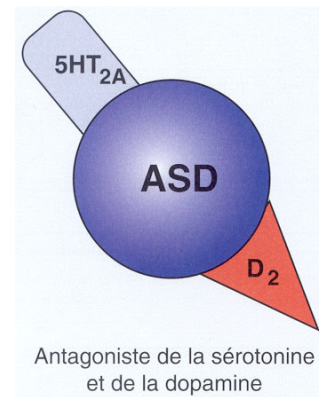
## Syndrome neuroleptique malin

- 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,...)

Hermans FARM2129 - 265

# Les neuroleptiques atypiques

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



## Caractéristiques :

Biochimiques : ASD - 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

Hermans FARM2129 - 266

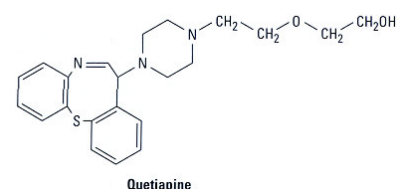
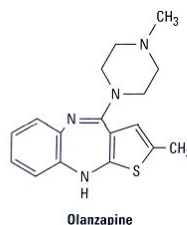
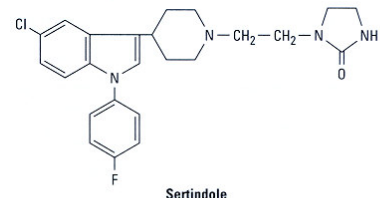
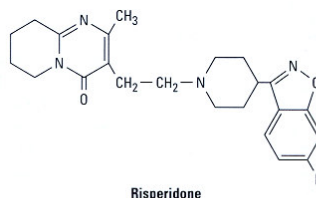
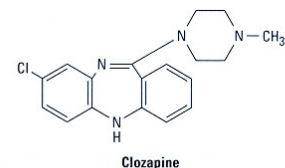
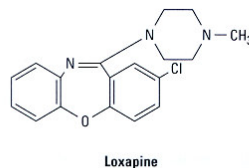
## 'Nouveaux' antipsychotiques

### *Benzisoxazole*

- Rispéridone
- Sertindole

### *Dibenzoazépine*

- Loxapine
- Clozapine
- Olanzapine
- Quétiapine



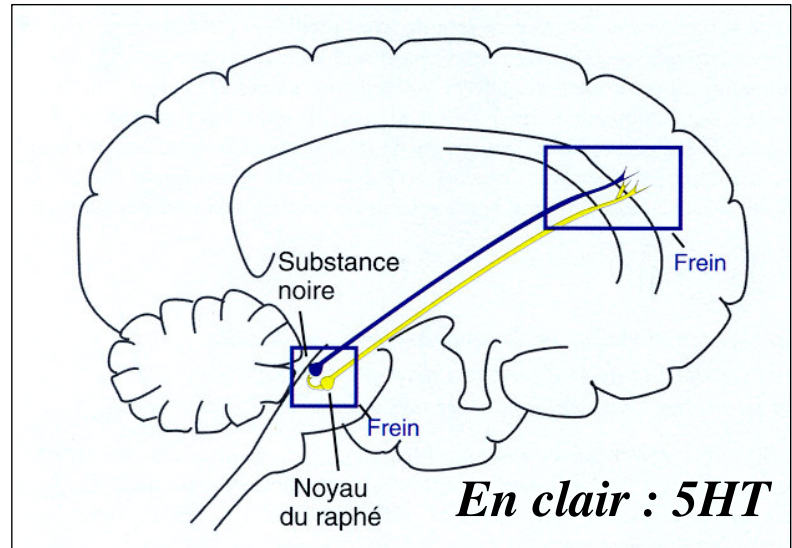
Hermans FARM2129 - 267

# Les neuroleptiques atypiques

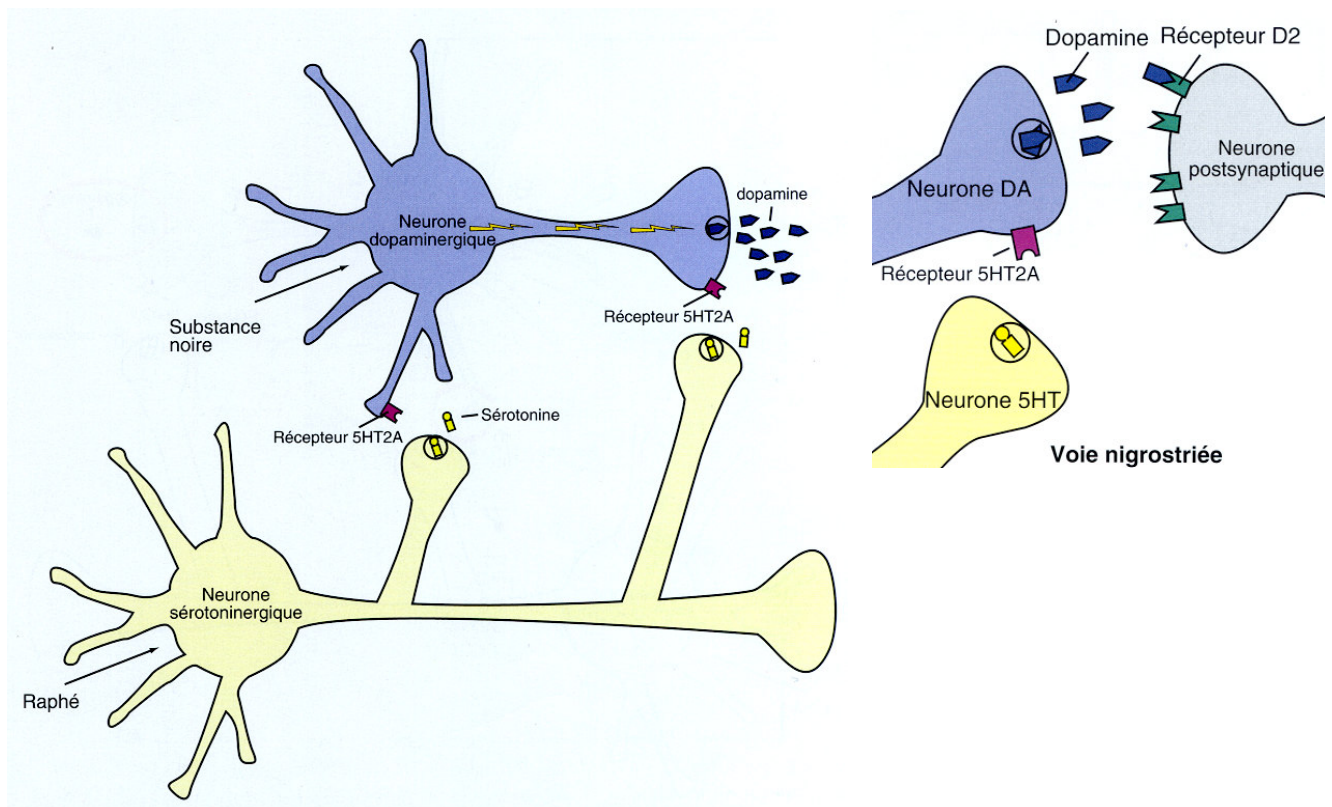
## *interactions sérotonine/dopamine*

- 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 5HT<sub>2A</sub> sur les neurones dopaminergiques entraîne une inhibition de la libération de dopamine.

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

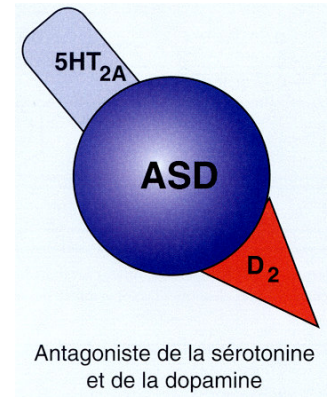
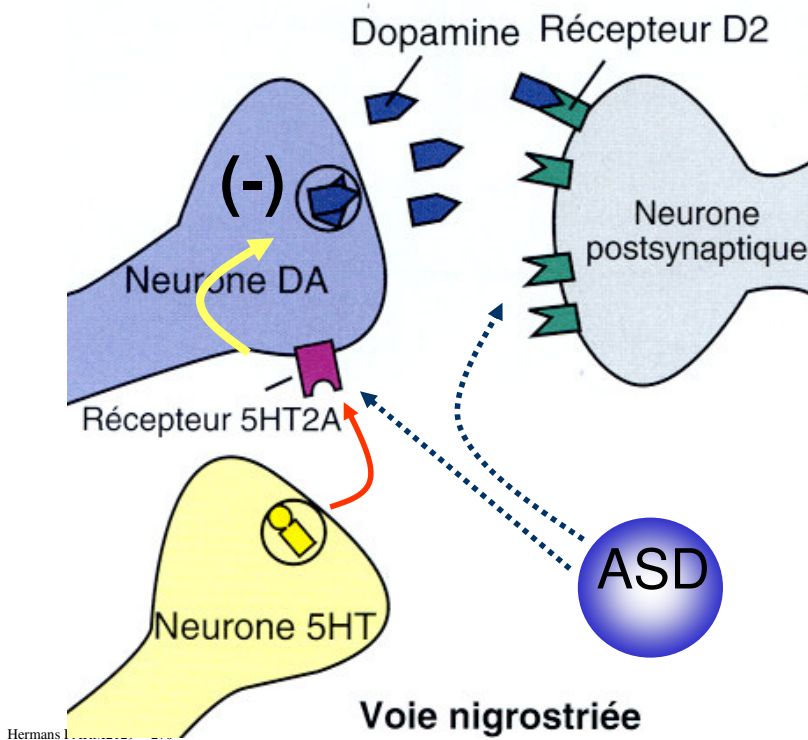


## Interactions dopamine/sérotonine



# Les neuroleptiques atypiques

## *implication sérotoninergique*

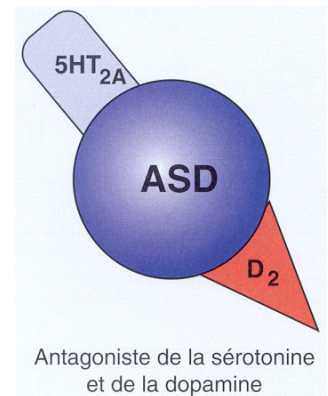


- Les antagonistes 5HT2A bloquent cette inhibition et favorisent donc la libération de dopamine.
- Bilan : 2 composantes opposées :
  - (1) *induction de libération de dopamine*
  - (2) *blocage des récepteurs dopaminergiques (antagonisme D2)*

# 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

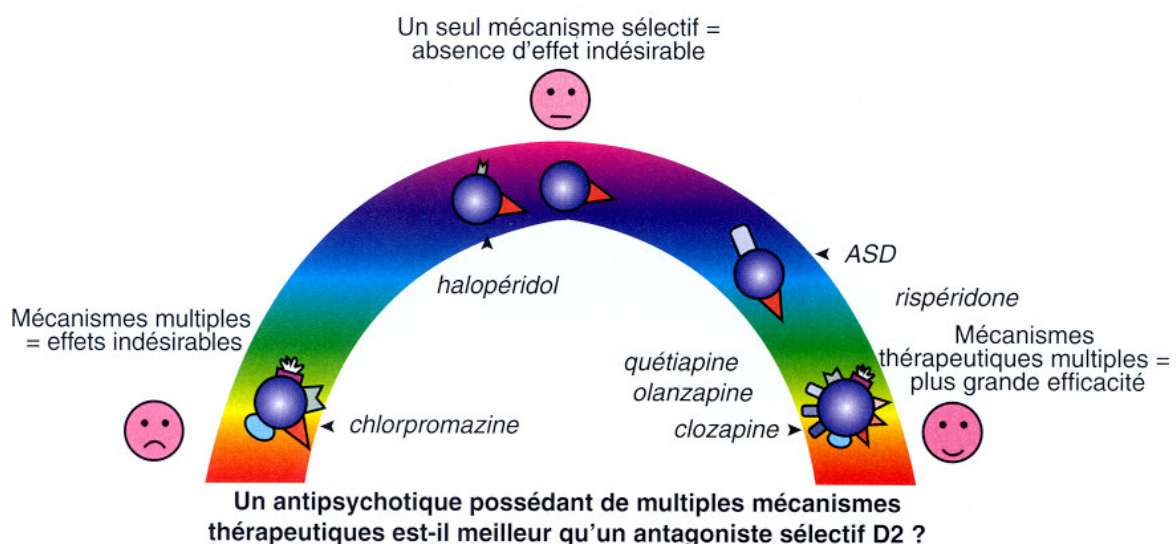
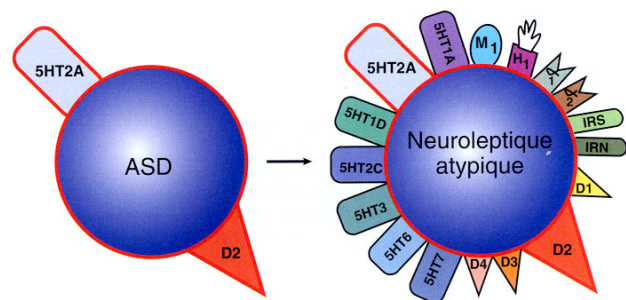
| Chemical Class           | Drug           | Clinical Potency | Extrapyramidal Toxicity | Sedative Action | Hypotensive Actions |
|--------------------------|----------------|------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|
| Phenothiazines Aliphatic | Chlorpromazine | 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 <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

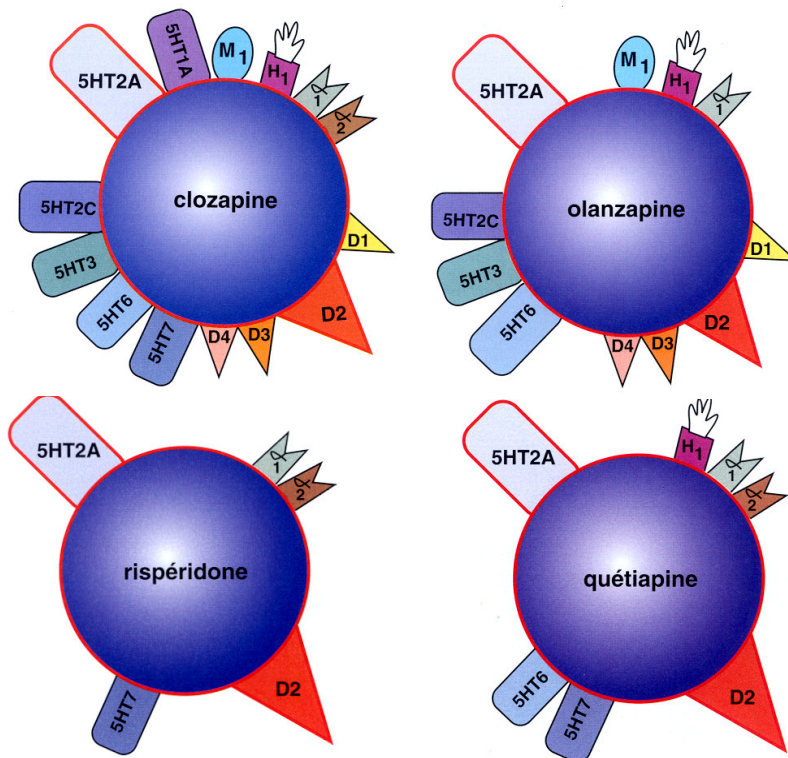
Hermans FARM2129 - 272

## Mécanismes thérapeutiques multiples des antipsychotiques atypiques



Hermans FARM2129 - 273

# Profils pharmacologiques complexes des antipsychotiques atypiques



Récepteurs  
dopaminergiques  
D1, D2, D3, D4

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

Récepteurs  
adrénergiques  
 $\alpha 1$  et  $\alpha 2$

Récepteurs  
muscariniques

Récepteurs  
histaminergiques  
H1

Sites de recapture de  
la sérotonine et de la  
noradrénaline

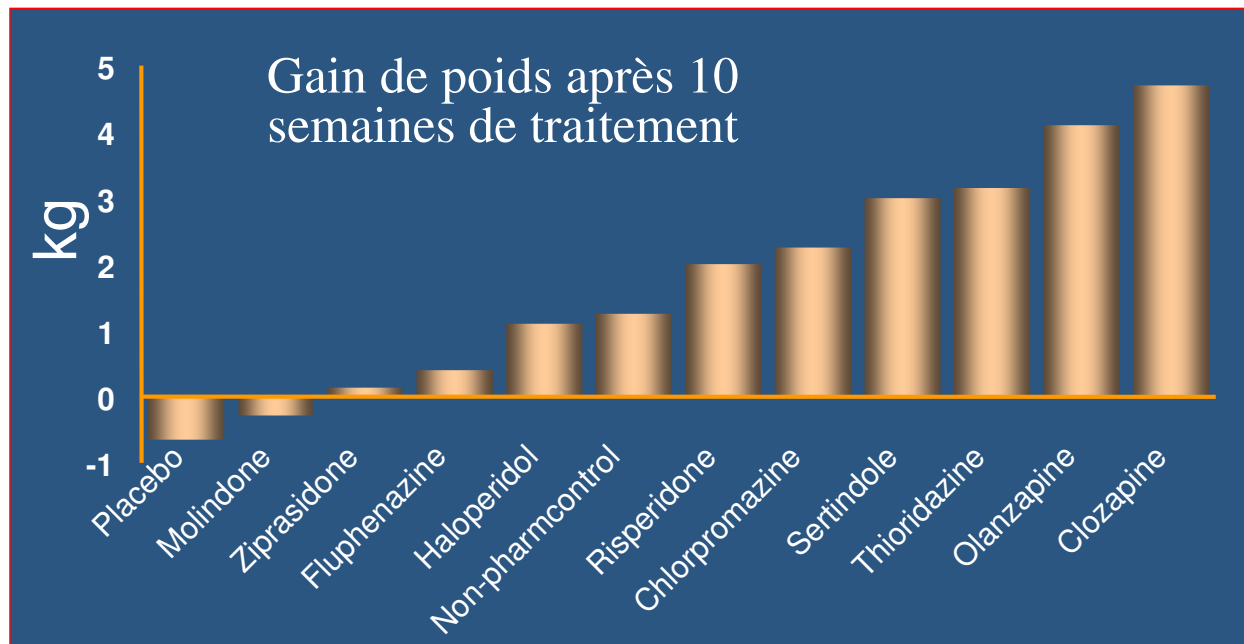
H

## 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



Hermans FARM2129 - 276

# 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)

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

Hermans FARM2129 - 277

# 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.*

Hermans FARM2129 - 278

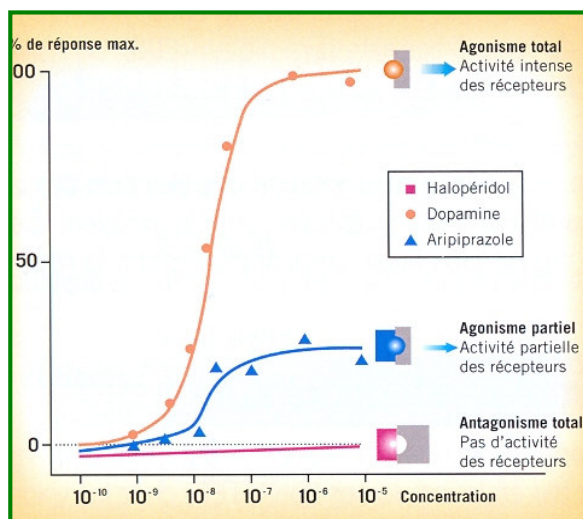
## Une nouvelle famille d'antipsychotique : ARIPIPRAZOLE, agoniste partiel dopaminergique

0022-3566/02/0021-381-389\$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

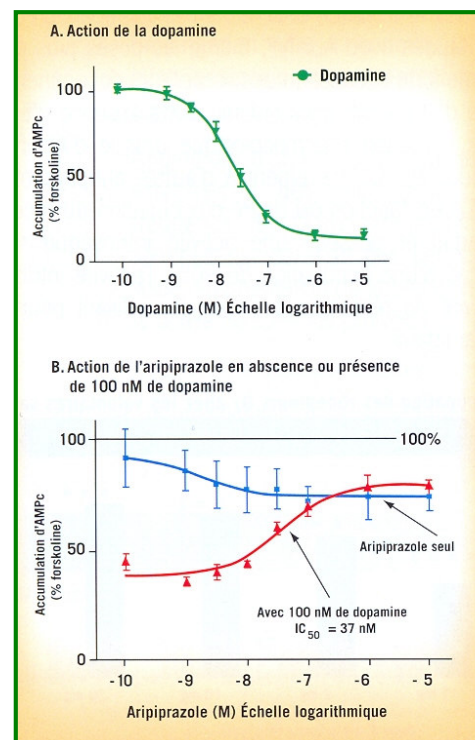
Vol. 302, No. 1  
83170/060838  
Printed in U.S.A.

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

KEVIN D. BURRIS,<sup>1</sup> THADDEUS F. MOLSKI, CEN XU, ELAINE RYAN, KATSURA TOTTORI, TETSURO KIKUCHI, FRANK D. YOECCA, AND PERRY B. MOLINOFF<sup>1</sup>



Hermans FARM2129 - 279



# 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)

Hermans F

## *Intérêt des agonistes partiels en pharmacothérapie*

**En théorie**



### **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

Hermans FARM2129 - 282

## 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

Hermans FARM2129 - 283

## 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.

Hermans FARM2129 - 284

## 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.

Hermans FARM2129 - 285

# Chapitre 5 en résumé :

## *Les antipsychotiques*

‘typiques’

Phénothiazines

'-azine'

Butyrophénones

'-éridol'

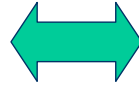
Thioxanthène

'-xol'

Diphénylpipéridines

Benzamides

'-pride'



‘atypiques’

Clotiapine

Clozapine

Risperidone

Quétiapine

Olanzapine

Aripiprazole