

Faculté de Pharmacie de Monastir

4^{ème} année pharmacie

Pharmacothérapie

Chapitre 3 : Les neuroleptiques

2014/2015

Photocopie - IMP.
FACSERVICES
Monastir
98-24 977 051

Ce fichier a été préparé au cours d'une coopération entre Fac Service® et l'équipe Pharmask qui est infiniment reconnaissante à cette initiative très généreuse. MERCI BEAUCOUP

Les psychoses

Les psychoses sont des affections mentales majeures comportant une altération de la pensée et du comportement, des troubles de la synthèse mentale et du raisonnement dont le sujet n'est pas conscient.

Manifestation radicale, du rapport individu/réalité :

- Erreur du jugement.
- Distorsion de sa pensée.
- Reconstruction d'un monde irréel

Plusieurs formes sont décrites :

* Les psychoses aiguës :

- Bouffée délirante
- Confusion mentale
- Manie
- ➔ Adolescents ++++++

* Les psychoses chroniques :

- délires paranoïaques
- Schizophrénies.
- ➔ Adultes +++

La Schizophrénie

A. Définition et sémiologie

La Schizophrénie est l'une des maladies mentales les plus sévères et les plus fréquentes. Elle ne s'explique pas par une anomalie structurale du cerveau de ses victimes mais par un désordre du fonctionnement cérébral.

La Schizophrénie est un désordre mental répandu qui touche environ 1% de la population mondiale. Elle affecte les personnes jeunes, les hommes aussi bien que les femmes.

- ❖ Perte de l'unité (schise) de l'esprit (phrénie).
 - Cette perte de l'unité psychique induit une triple incohérence
 - *de la composante intellectuelle
 - *de la composante émotionnelle
 - *de la composante comportementale

- ❖ Schizophrénie :
 - 1/ symptômes positifs ou productifs
 - 2/ symptômes négatifs ou déficitaires
 - En alternance ou concomitance

1/les symptômes positifs-productifs :

Hyperfonctionnement dopaminergique

- Des hallucinations
 - *auditives++
 - *des délires de persécution, de jalousie
 - *une agitation du sujet avec distorsion et exagération du langage.

Ceci va entraîner une incohérence dans les pensées → des pensées illogiques sans association avec perte du raisonnement

- Désorganisation du discours
- Comportement désorganisé, stéréotypé +agressivité

2/symptômes négatifs ou déficitaires :

- Se laisse aller ; inattention.
- pauvreté du discours
- pauvreté du discours
- pauvreté de relations personnelles
- Indifférence
- Isolement social →repliement sur soi même
- perte de réponses émotionnelles→retrait affectif
- pensée stéréotypée
- diminution de la production de pensée et du discours

3/ des déficits cognitifs++ (associés aux symp +et/ou -)

- trouble de l'attention
 - trouble du traitement de l'information
 - trouble de la mémoire
- Cette symptomatologie entraîne
- *anxiété
 - *dépression → 10% suicide

On note une variabilité interindividuelle

- Balance symptômes positifs/ symptômes négatifs.

Des carrières prometteuses sont détruites et des vies sont ruinées.

EXEMPLE DE SCHIZOPHRENE :

Mr X enseignant de physique à 25 ans il fut admis à l'hôpital à la suite de son comportement qui est devenu excentrique (bizarre, extravagant). Il quittait son domicile pour y revenir aussitôt puis ressortir etc...

Il s'était mis à faire du sport avec une intensité excessive, se montrait irritable et agressif incapable de supporter le bruit. Il commençait à exprimer des idées

bizarres. Il affirmait par exemple devoir se rendre au poste de police parce que le livre qu'il venait d'emprunter avait été falsifié ou encore il prétendait enseigner un mauvais programme à ses élèves.

Quelques jours après son hospitalisation il affichât un état délirant aigu avec des discours incohérents, il passait des larmes à l'exaltation en quelques instants. Il pensait que la radio et la télévision se référaient souvent à lui dans certaines émissions.

Il était convaincu que sa nourriture était empoisonnée que sa tête était comprimée chaque fois qu'un avion passait au dessus de lui. Il entendait ses propres pensées dites à haute voix et des sons hallucinatoires tels que des bruits de klaxons ou parfois des mots. Il affirmait que les pensées des autres s'étaient introduites dans son esprit.

Les traits caractéristiques de ces cas peuvent se répartir en 3 groupes :

- distorsion de la réalité : hallucinations et illusions*
- désorganisation : discours incohérent, comportement désorganisé*
- pauvreté psychomotrice : pauvreté de langage, de la pensée de l'action, absence de réaction face à l'environnement et manque d'émotion. Le patient ne répond pas émotionnellement aux évènements.*

Au stade précoce et aigu de la maladie, la distorsion de la réalité et la désorganisation sont plus marquées qu'au stade tardif et chronique où la pauvreté psychomotrice est le trait dominant.

B. Etiologie de la schizophrénie :

- 10% facteurs génétique
- Facteur environnementaux aux – infection virale
 - hypertension durant la grossesse

- La schizophrénie est associée à un **dysfonctionnement cérébral** de certains neurones dopaminergiques centraux. Il s'agit :
 - ↗**d'une hyperactivité** des voies dopaminergiques **mésolimbiques**
 - ↘**hypoactivité mésocorticale**.

1/ L'hypothèse dopaminergique :

Elle est classique, elle est avancée par Calesson :

1/ La **symptomatologie positive**, caractérisée par les délires et les hallucinations, découle d'une hyperactivité de la transmission dopaminergique.

2/ un circuit est impliqué dans la conduction inductrice ou réductrice. Les psychoses et le circuit dopaminergique mésocorticaux limbique et l'action d'un neuroleptique doit être respectée pour obtenir une action anti-psychotique et le blocage de récepteurs D2.

Cette hypothèse est revue par Weiberger qui propose :

- une hyperactivité dopaminergique sous-corticale associée à la symptomatologie positive (hallucinations, délire)
- et une hypoactivité dopaminergique pré-frontale liée à la fois à la symptomatologie dite négative et aux troubles cognitifs.

Ces récepteurs D1 sont localisés sur les dendrites et les épines dendritiques des cellules pyramidales et sur les terminaisons axonales non dopaminergiques. L'hyperactivité dopaminergique sous-corticale pourrait être secondaire à une déficience de contrôle du cortex pré-frontal exercé par le biais des cellules pyramidales glutamatergiques.

2/ L'hypothèse glutamatergique :

L'hypothèse d'une **réduction d'une transmission glutamatergique** est envisagée depuis l'observation de l'induction des symptômes **positifs, négatifs et cognitifs** par la *phéncyclidine* (PCP) et le kétamine, qui sont des **ATG des récepteurs NMDA** (N-méthyl-D-Aspartate).

Le blocage de ces récepteurs NMDA produit les anomalies de la fonction dopaminergique observées dans la schizophrénie. En effet, l'administration prolongée de la phéncyclidine provoque un déséquilibre dans la transmission dopaminergique à savoir une diminution de l'activité pré-frontale et une augmentation de l'activité mésolimbique.

La ↓ de l'activité des récepteurs NMDA expliquerait donc à elle seule les symptômes de la schizophrénie.

D'autres récepteurs glutamatergiques : les récepteurs Kainate et AMPA sont impliqués dans l'hyperactivité. Les Ag des récepteurs AMPA pourraient améliorer certains aspects de la symptomatologie négative et la cognition chez les sujets schizophrènes.

Des essais cliniques sont en cours pour tester les molécules activant les récepteurs NMDA et les récepteurs AMPA. Si leur efficacité est prouvée, les Ag de ces récepteurs deviendraient dans une classe nouvelle de médicaments pour traiter plus spécifiquement les symptômes négatifs et les troubles cognitifs de la schizophrénie.

3/ L'hypothèse sérotoninergique :

L'implication de la sérotonine dans l'éthiologie de la schizophrénie a été évoquée dès l'observation des propriétés psychodéliques (entraîne la psychose et le délire) de Lyzergamid (LSD) et d'autres agents Ag des récepteurs 5-HT_{2A}.

Ces substances ont la propriété d'induire en fonction de la dose des hallucinations, une ↓ de l'attention et de la concentration, une instabilité de

l'humeur, une dépersonnalisation, une déréalisation et des troubles de la pensée, symptomatologie évoquant la psychose schizophrénique.

La **sérotonine** a suscité un regain d'intérêt par le mode d'action des **neuroleptiques atypiques** sur les troubles cognitifs et la symptomatologie négative qu'est attribuée **au blocage des récepteurs 5-HT₂**.

Les neuroleptiques

Les neuroleptiques appartiennent au groupe des psychotropes. Ils modifient l'activité mentale à des doses pharmacologiques. Ils agissent par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques au niveau SNC soit en les bloquant soit en les stimulant.

Il ya de très nombreux médiateurs qui sont impliqués pour réguler l'activité mentale. Les plus importants : les acides aminés tels que le glutamate qui agit par l'intermédiaire de récepteurs, le GABA aussi les catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline), sérotonine, acétylcholine.

Le terme de neuroleptique a été proposé par DELAY et DENIKER en 1955.

Il donne aux neuroleptiques une définition en 5 points qui reste encore valable :

- crée un état d'indifférence psychomotrice,
- diminue les états d'excitation, d'agressivité, d'agitation et les manifestations maniaques,
- réduit les psychoses aiguës et chroniques,
- produit des effets secondaires neurovégétatifs et de type neurologiques
- l'effet se fait à un niveau sous-cortical

Les psychotropes selon la classification de Delay et Deniker regroupent :

* Les psycholeptiques ou substances qui diminuent l'activité mentale :

- neuroleptiques (tranquillisants majeurs)
- tranquillisants ou anxiolytiques
- hypnotiques.

* Les psychoanaleptiques ou substances qui augmentent l'activité mentale :

- Antidépresseurs ou thymoanaleptiques
- Nooanaleptiques ou stimulants de la vigilance
- Psychostimulants.

- * Les psychodysleptiques ou substances qui dévient l'activité mentale :
 - les hallucinogènes.

L'histoire des anti-psychotiques débute en 1931 par la description d'une plante indienne ; la Rauwofolia serpentina ; plante indienne efficace dans le HTA et la schizophrénie.

Le principe actif responsable de ces effets est la reserpine ; Serpasil[®] ; retiré depuis 1990

Chlorpromazine : fait partie de phénothiazines, il est toujours utilisé mais ce n'est pas le plus efficace des neuroleptiques.

I. Classification des NL :

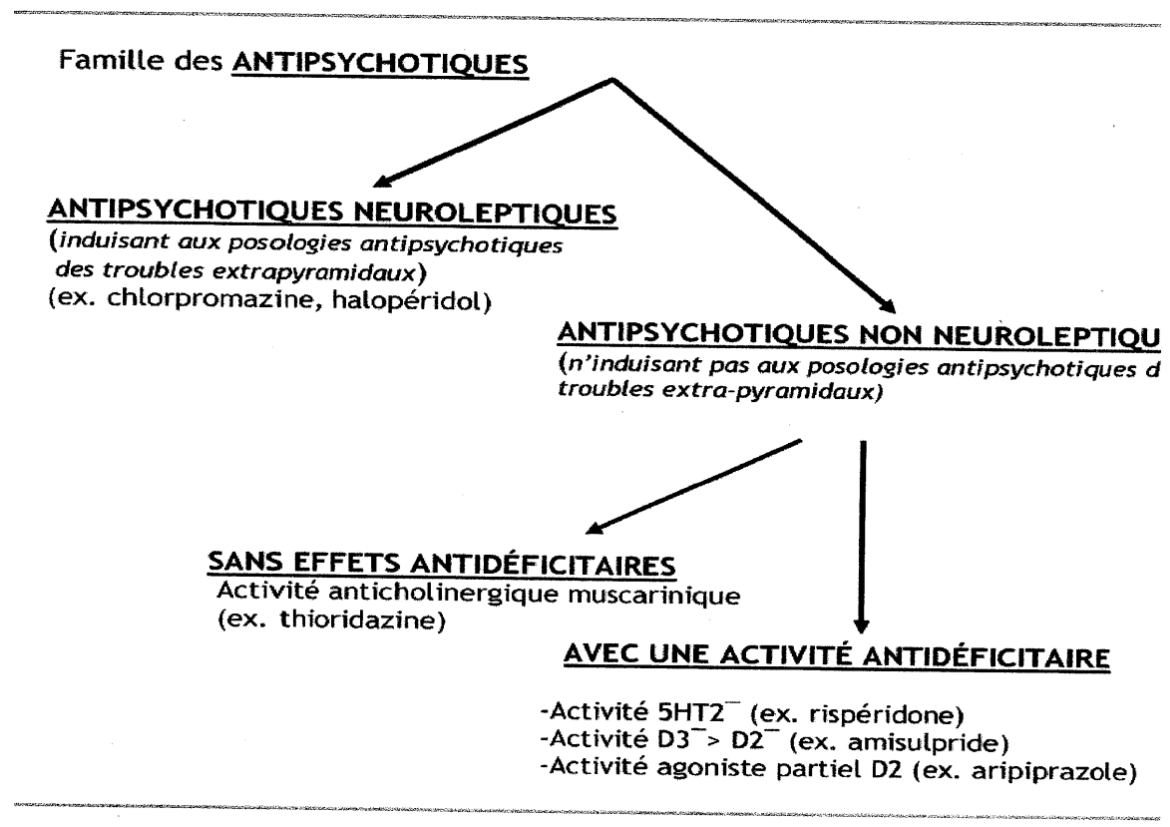
En fonction de plusieurs types de critères :

1. Classification selon l'effet thérapeutique :

Déniker et Ginestlet ont posé un axe de classification. Cette classification distingue 4 catégories qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle dés-inhibiteur :

NL sédatifs	Levomepromazine ; Nozinan [®] (= Levopromaffine) ou chlorpromazine. → effet sédatif important, effet végétatif dominant
NL moyennement sédatifs	Thioridazine ou Propérialazine → effets thérapeutique et indésirable modérés
NL polyvalents	Halopiridol / Fluphenazine/ Pipothiazine → action sédatif et action réductrice sur les hallucinations et les délires ou désinhibiteurs dans les syndromes déficitaires
NL désinhibiteurs	Sulpiride / Prochlorpérazine → associant pour certains des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques

<p>Principaux NL classiques (1^{ère} génération) encore utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyanmémazine ; Tercian[®] très sédatif - Levopromazine Nozinan[®] très sédatif - Halopéridol ; Haldol[®] action anti-productive et action sédatif rapide dans l'urgence - Tiapride ; Tiapridal[®] <p>Les effets secondaires varient également en fonction des étapes chronologiques de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> * à l'effet sédatif initial s'associe parfois l'akinésie * à l'effet anti-psychotique s'associe parfois les effets extrapyramidaux (akinésie, rigidité, tremblement) * à effet désinhibiteur s'associe parfois des dyskinésies tardives 	<p>Anti-psychotiques de seconde génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amisulpride Solian[®] • Olanzapine Zyprexa[®] • Risperidone Risperdal[®] • Risperidone AP (action prolongée) Risperdal consta[®] • Clozapine Leponex[®] • Aripiprazole Abilify[®]
--	--



2. Classification selon la structure chimique :

<p>1^{ère} génération (qui sont des Atg des R D₂) ; 4 classes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1- les phénothiazines ; différentes structures tricycliques obtenues par modification de la chaîne latérale, le chef de file ; chlorpromazine -2- les butyrophénones ; le chef de file ; l'halopiridol : Haldol[®] remarquable par son activité anti-hallucinatoire -3- d'autres composés tricycliques ; Trioxanthène / résulte de modifications apportées au noyau de phénothiazine -4- benzamides ; chef de file: Sulpiride ; 1^{er} NL atypique ; mixte (à faible dose → symptomatologie -, à forte dose → symptomatologie +) 	<p>NL de seconde génération : anti-psychotiques= NL atypiques (Atg D1, partiellement D2, D3 et sur H : 5-HT_{2A})</p> <p>Ils appartiennent aux classes principales suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dibenzodiazépines et dérivés ayant une structure tricyclique proche de celle de phénothiazine Benzodiazépine : Clozapine Leponex[®], Olanzapine ; Zupprexa... - benzioxazoles ; Risperidone (structure bicyclique) - imidazolidinones : Sertindole
--	---

II. Pharmacologie

A. Mode d'action des neuroleptiques :

Le point d'impact commun à tous les neuroleptiques (NL) est le blocage des récepteurs dopaminergiques de type 2.

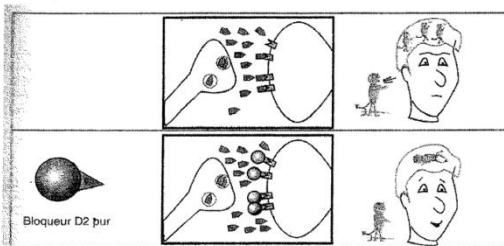
→ bloquer les récepteurs pré-synaptiques.

→ effet anti-psychotique (anti-producteur) → bloquer les récepteurs post-synaptiques

L'action antagoniste des NL s'exerce par l'intermédiaire de 4 voies dopaminergiques avec pour conséquence certains effets thérapeutiques mais aussi indésirables.

1. La voie mésolimbique :

Voie mésolimbique et symptômes positifs



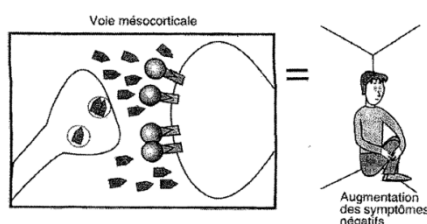
Hyperactivité DA dans cette voie
action antiproductive : antagonisme D2 mésolimbique

Elle intervient dans la régulation de la **vie émotionnelle** et dans le contrôle de la motivation. Le dysfonctionnement se manifeste par des pensées et percepts inappropriés. Si on la stimule trop, il y aura délire, hallucinations...

Les NL s'opposent à l'action de la dopamine en particulier ceux qui bloquent les R type D2, ils ↓ donc les manifestations de délire et d'hallucinations (symptômes +) observés au cours de la schizophrénie.

L'action des NL sur cette voie est recherchée car elle s'étendrait leurs effets en s'opposant à l'hyperactivité dopaminergique sous-corticale supposée.

Voie mésocorticale et symptômes négatifs



Déficit en DA dans cette voie
antagonisme D2 mésocortical : syndrome déficitaire secondaire

2. La voie mésocorticale :

L'activité de cette voie serait nécessaire à certaines activités

mnésiques (mémoire) ainsi qu'au processus attentionnel.

Chez les schizophrènes, **une hypoactivité** à ce niveau pourrait s'étendre les **symptômes négatifs** ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez ce sujet.

Les NL de 1^{ère} génération sont des bloqueurs de récepteurs D2 de la dopamine et peuvent être responsables de cet hypofonctionnement qui serait impliqué dans la genèse de symptômes – et des déficits attentionnels et exécutifs II^{aires}.

L'effet antagoniste des récepteurs 5 HT₂ A des NL de 2^{ème} génération atténuerait l'antagonisme des RD2 striataux et préviendrait l'apparition d'effets indésirables neurologiques (effets extra-pyramidaux → syndrome Parkinsonien) voire atténuerait un déficit secondaire en dopamine au niveau pré-frontale.

3. La voie nigro-striatale :

Lorsque le blocage des R D2 de la voie nigrostriatale par les NL dépasse un certain seuil, des **symptômes extrapyramidaux (SEP)** apparaissent.

Ils apparaissent sous forme d'un syndrome parkinsonien de dyskinésie aigüe ou d'une akathisie (impossibilité de se tenir en place).

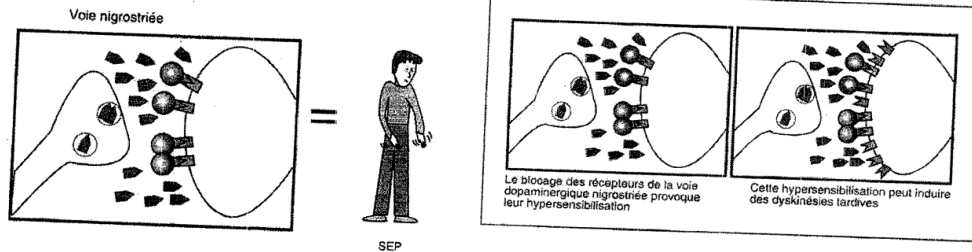
Par ailleurs, l'utilisation à long terme de ces substances peut entraîner une hypersensibilisation de ces Rs à l'origine de **dyskinésie tardive**.

→ Ces effets indésirables neurologiques sont des manifestations à la fois très fréquentes et gênantes de NL de **1^{ère} génération**.

Les symptômes extra-pyramidaux apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des R de type D2 striataux dépasse 80%. **Les NL de 2^{ème} génération se lient également aux R 5HT₂ A ,ce qui permet la libération de DA et donc ↓ du taux d'occupation des RD2 par les NL de 2^{ème} génération d'où une ↓ de la prévalence des symptômes extra-pyramidaux.**

Voie nigrostriée et symptômes extrapyramidaux (SEP)

Voie nigrostriée et dyskinésies tardives (DT)



4. La voie tubéro-infundibulaire :

Les NL entraînent ↓ de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la **dopamine** au niveau de l'**hypophyse**.

Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une **hyperprolactinémie** avec des conséquences possibles ; aménorrhée, galactorrhée chez la femme ou une impuissance sexuelle chez l'homme.

Les effets Atg 5HT2 des NL de 2^{ème} génération s'opposeraient en partie aux effets Atg D2 sur les cellules galactophores. L'activité Ag partiel de l'aripirazole inhiberait la libération de prolactine.

Les neuroleptiques classiques
Propriétés pharmacologiques

■ **Blocage des récepteurs dopaminergiques D2**

<u>Voie dopaminergique</u>	<u>Effets cliniques</u>
Voie nigrostriale	Syndrome extrapyramidal Dyskinésies tardives
Voie mésolimbique	Effets sur les symptômes productifs
Voie mésocorticale	Syndrome déficitaire des NL
Voies tubero-infundibulaire	Augmentation de la prolactinémie: aménorrhée - galactorrhée, troubles

B. Actions des neuroleptiques au niveau des récepteurs :

1. Antagonisme des récepteurs D2 :

NL de 1^{ère} génération :

Les récepteurs dopaminergiques D2 sont la pierre angulaire de la physiopathologie de la schizophrénie.

- Ses expressions positives sont la conséquence d'une hyperactivité de la transmission dopaminergique mésolimbique qui s'exerce sur ces récepteurs.
- Tandis que les manifestations déficitaires de l'affection résultent d'une hypoactivité de la transmission dopaminergique mésocorticale.
- Quant aux troubles extrapyramidaux induits par les NL, ils procèdent de l'interruption de la transmission DA nigro-striatale.

Les ligands des récepteurs D2 sont caractérisés par leur activité intrinsèque α . La dopamine est leur agoniste physiologique ($\alpha=1$).

- Les NL sont, du fait de l'activité constitutive de ces récepteurs, des agonistes inverses ($\alpha < 0$) : non seulement ils suppriment les effets de la DA mais ils développent même des effets diamétralement opposés.

- Entre ces comportements extrêmes se situent ceux développés par les **agonistes partiels**, encore désignés **agonistes-antagonistes** ($0 < \alpha < 1$) représentés en thérapeutiques antipsychotique par les OPC 14597 = Aripiprazole ABILIFY®.

- ✓ Cet agoniste partiel, en stimulant les autorécepteurs de type D2 et D3, **tempère** le fonctionnement des neurones dopaminergiques hyperactifs.

En outre, se substituant la dopamine sur les récepteurs D2 post-synaptiques, il transforme une stimulation intense en une stimulation beaucoup plus faible, ce qui réduit les expressions positives (délire, hallucinations, agitation...).

- ✓ En revanche, là où ces récepteurs ne sont pas stimulés par la DA, leur occupation par l'Aripiprazole crée un **certain degré de stimulation**, qui pallie en partie **les expressions déficitaires**.

Ces actions de l'Aripiprazole qui s'exercent tant sur le versant positif (voie mésolimbique) que sur le versant déficitaire de la schizophrénie suppriment ou relativisent plusieurs effets diverses développés par les NL (troubles extrapyramidaux) et autres antipsychotiques non neuroleptiques (hyperprolactinémie, sédation, dyskinésies tardives, troubles de la thermorégulation, boulimie, prise de poids, troubles dépressifs ...).

- **Antipsychotiques : NL de 2^{ème} génération :**

L'antagonisme des R type D2 est commun à tous les NL soit de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Les R D1 sont post-synaptiques et présents dans tout le cerveau. Ils interagissent de façon fonctionnelle avec les RD2 en facilitant leur stimulation.

Les RD2 existent notamment au niveau des corps cellulaires dopaminergiques (auto-R somatodendritiques), au niveau présynaptique et au niveau postsynaptique.

La stimulation des auto-R ↓ l'activité des neurones dopaminergiques ainsi que la synthèse et la libération de dopamine. **Les auto-R ont une meilleure affinité pour les agonistes dopaminergiques que les récepteurs post-synaptiques.**

Les récepteurs D2 seraient présents dans le système mésolimbique et nigrostriatal.

Parmi les neurones dopaminergiques, ceux qui se projettent vers le cortex pré-frontal et singulaire ont peu ou pas d'auto-R, ils sont peu sensibles aux ligands D2.

Le sulpiride et l'amisulpiride, à faibles doses, pourraient avoir une action prédominante sur les auto-R dopaminergiques pré-synaptiques tandis que à dose plus élevée leur effet préférentiel serait l'antagonisme des R dopaminergiques post-synaptiques.

Cet effet différentiel a pour conséquence : à faible dose, un **↑ de la transmission dopaminergique** de certaines structures cérébrales et peut être un effet **anti-déficitaire**. L'affinité des NL pour les RD2 post-synaptiques est également responsable des **effets secondaires neurologiques** et de l'**↑ de taux de prolactine**.

2. Interaction des NL avec d'autres neurotransmetteurs :

a. Avec le système sérotoninergique ; antagonisme des R HT₂ A (NL Atypiques) :

L'effet **Atg des R 5HT₂** est particulièrement important avec les **NL de 2^{ème} génération** dont il présente une caractéristique centrale.

Cet effet sur les R 5HT₂ ↑ en particulier la tolérance neurologique des NL au niveau de la voie nigrostriatale (pas d'effets extrapyramidaux).

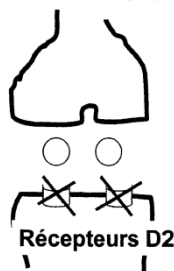
L'antagonisme des R 5HT₂ peut contribuer à la prise du poids fréquemment observée avec le chlorpromazine (1^{ère} G), olanzépine (2^{ème} G).

* Spécificité des NL atypiques :

Mécanismes d'action

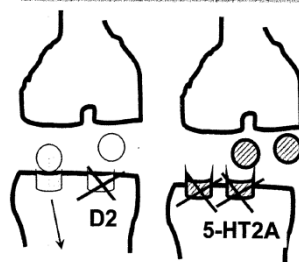
Neurolept. classiques

antagonisme R.
dopaminergiques D2



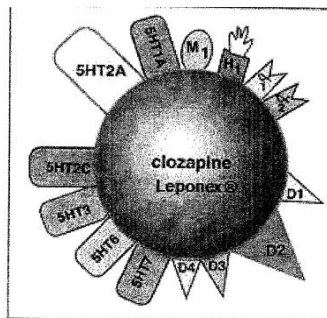
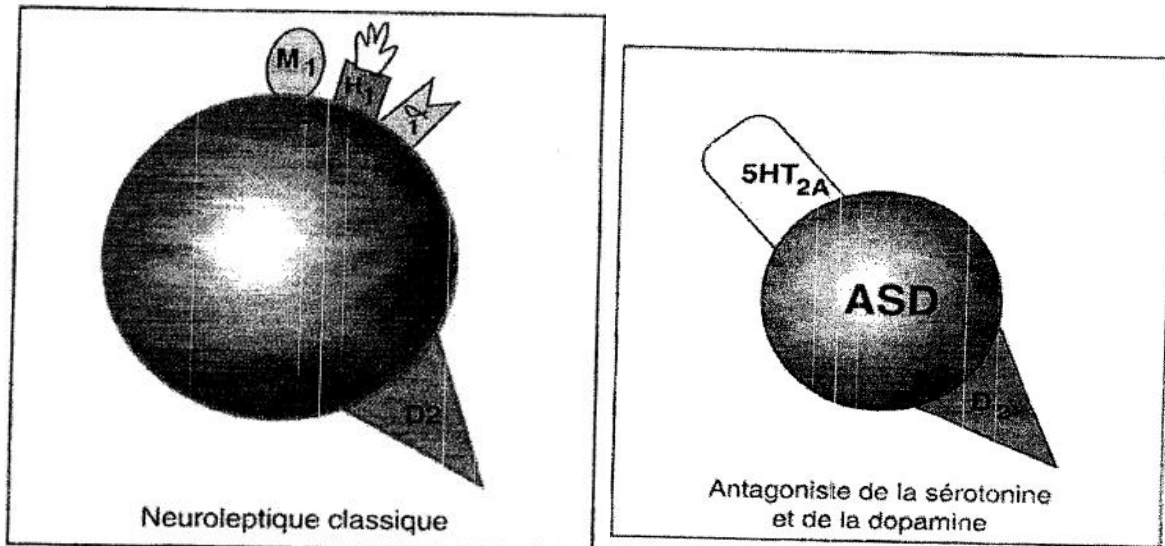
Neurolept. atypiques

antagonisme des R 5HT_{2A}
et des R D2



l'atypicité.

Le taux d'occupation des R 5HT₂ avec les NL atypiques est plus élevé que celui des RD₂, commun à certain nombre de NL de nouvelle génération et des molécules plus anciennes comme la loxapine ou thioridazine, représente pour certains auteurs un élément constitutif de la définition de



La clozapine occupe faiblement les RD2 et D3 mais elle exerce une action puissante sur les RD1 et D4 associée à des effets sur les R sérotoninergiques de type 5HT2 A et C, 5HT3, 5HT6 et 5 HT7, ainsi qu'à des effets sur les R muscariniques de l'acétylcholine également à l'histamine (H1) et à l'adrénaline (α 1 et α 2) et à la noradrénaline pourraient expliquer l'efficacité de la clozapine.

La quétiapine (Xeroquel[®]) est un anti-psychotique à prise unique quotidienne. Il rejoint l'aripiprazole, l'olanzapine, la rispéridone, l'amisulpiride et la clozapine.

Il est utilisé dans le traitement de schizophrénie, dans les troubles bipolaires, les épisodes maniaques modérées à sévères, dans les épisodes dépressifs majeurs.

Il possède une affinité modérée pour les RD1, D2, R sérotoninergiques 5 HT₂A, 5 HT₁A, les R histaminergiques, et surtout les R α 1 et α 2 adrénergiques.

b. Effets sur les R d'acétylcholine :

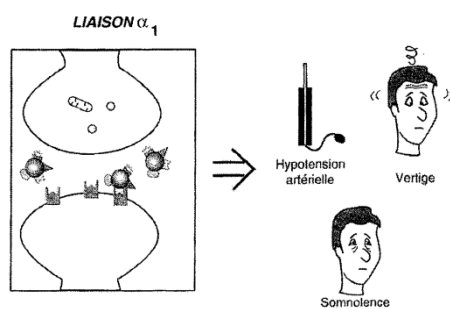
Ces effets caractérisent aussi bien certains NL de 1^{ère} génération que de 2^{ème} G. ils s'exercent sur les R muscariniques et sont de nature inhibitrice avec production d'effets atropiniques

- ❖ périphériques (sècheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation)
- ❖ centraux (des troubles de l'attention qui sont à l'origine d'une amnésie antérograde voire une sédation.

Par ailleurs, les effets anticholinergiques s'opposent à l'action Atg D2 au niveau de la voie nigrostriatale. Cela explique que les phénothiazines aliphatiques tels que le levomépromazine, chlorpromazine et né nécessite pas le recours à des correcteurs anti-cholinergiques et n'entraîne pas d'effet extrapyramidal.

La **forte activité anti-cholinergique** de la *clozapine*, de la *chlorpromazine* ou de la *thioridazine* contribue à la **meilleure tolérance neurologique** de ces médicaments.

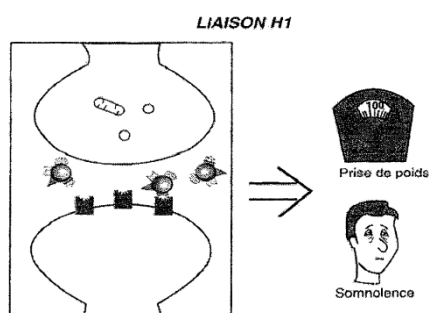
c·Effets sur le R α_1 adrénergiques :



Cet effet à l'origine d'effets secondaires :

- une ↓ de la pression artérielle (vertiges) → **hypotension orthostatique**
- une sédation (**somnolence**)
- effets **secondaires sexuels** ; troubles de l'érection et d'éjaculation
- palpitations cardiaques et parfois sialorrhée (atg α_1 et α_2)

d·Effets sur les R histaminergiques :



Les effets anti-histaminergiques (surtout anti-H1) peuvent entraîner :

- une ↑ de l'appétit à l'origine **d'une prise de poids**
- une ↓ de la vigilance (**somnolence**)

C. Mécanisme d'action des neuroleptiques :

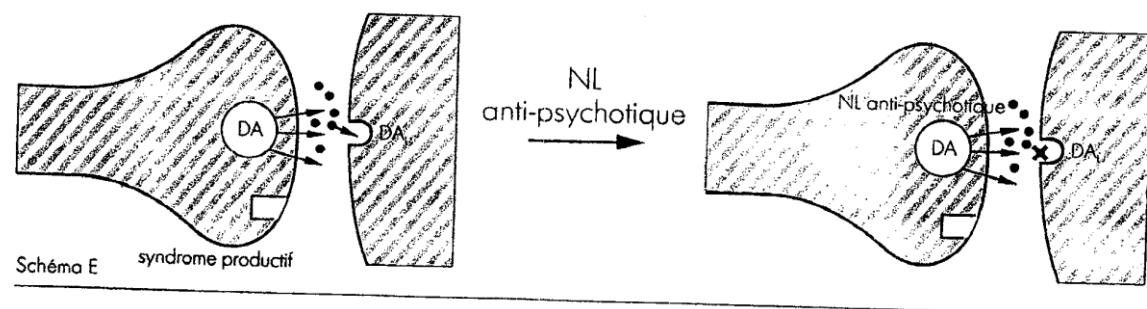
Le point d'impact commun à tous les neuroleptiques (NL) est le blocage des récepteurs dopaminergiques.

- Antagonisme au niveau des voies dopaminergiques :

Au niveau des structures mésocorticales et mésolimbiques c'est-à-dire les structures responsables des différentes formes psychotiques. Mais également un antagonisme au niveau des autres structures dopaminergiques : voie nigrostriatale → on va avoir une chute du tonus dopaminergique qui conduit au syndrome extrapyramidal (= syndrome Parkinsonien), au niveau de la voie tubéroinfundibulaire la chute dopaminergique provoque des troubles hormonaux.

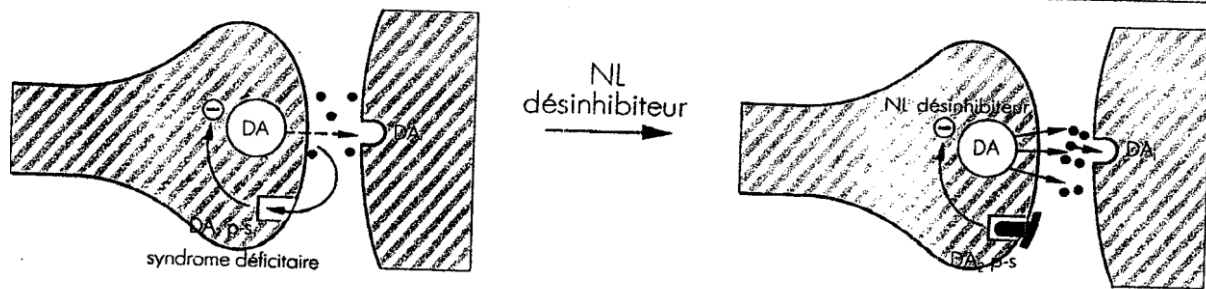
1. Action sur les récepteurs dopaminergique:

❖ Au niveau des récepteurs post synaptiques



l'antagonisme de ces récepteurs conduit à un blocage de la stimulation du neurone post- synaptique. Cet effet est souhaitable pour atténuer les symptômes de patients productifs (**symptômes positifs**).

Les NL anti productifs agissant sur les récepteurs post- synaptiques sont des NL antipsychotiques et sont plutôt sédatifs qui sont actifs chez les malades agités

❖ Au niveau des récepteurs pré- synaptiques :

cette action amplifie la transmission dopaminergique. En principe cette action s'effectue pour des concentrations plus petites que celles nécessaires au blocage des récepteurs post- synaptiques. Elle pourra atténuer les symptômes négatifs dus à un hypofonctionnement des synapses dopaminergiques.

Les NL agissant sur les récepteurs pré- synaptiques sont plutôt des désinhibiteurs. L'augmentation de la dopa est favorable à la reprise de l'activité et de la levée des états d'indifférence.

2. Interaction des NL avec d'autres neurotransmetteurs ce qui rend compte de leurs effets secondaires.

Transmission noradrénergique :

Certains NL comme le Droperidol, la Trifluoperazine, la chlorpromazine et la Levomepromazine bloquent également les récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques. Ce blocage explique l'hypotension orthostatique, l'effet sédatif.

* Transmission cholinergique :

Certains NL bloquent les récepteurs muscariniques → exple : thioridazine

Clozapine. Cet Atgonisme conduit à des effets neurovégétatifs : mydriase, troubles visuels, inhibition du péristaltisme, diminution des sécrétions salivaires et sudorales avec rétention urinaire.

* Transmission histaminergique :

Les phénothiazines sont des (bloqueurs) antagonistes des récepteurs H_1

➔ Effets anti nauséux et sédatifs.

* Transmission sérotoninergique :

Le blocage des récepteurs 5 HT1 conduit à un effet antimigraineux.

3. Les récepteurs à la dopamine avant et après traitement aux NL :

▪ Avant le traitement :

Les récepteurs D₂ des voies mésolimbiques et mésocorticales sont hypersensitifs ➔ Schizophrénie.

Les évidences cliniques ou expérimentales :

- la densité des récepteurs D₂ est élevée dans les structures dopaminergiques des cerveaux de sujets schizophrènes (étude post- mortum).

- ces symptômes sont aggravés par la L- Dopa et par d'autres sympatomimétiques indirects.

▪ Après court et moyen terme de l'Atgonisme par les NL

On a une diminution et éventuellement une abolition de l'activité dopaminergique couplée aux récepteurs D₁, D₂ et D₃.

Cet Atgonisme conduit aux effets antipsychotiques mais également à des effets neurologiques (symptôme parkinsoniens qui disparaissent avec les antiparkinsoniens anticholinergiques).

▪ Après moyen terme et long terme

Changement de la sensibilité des récepteurs bloqués par les NL

➔ Ces récepteurs vont devenir hypersensibles ➔ rechutes de type Schizophrénique.

III.Pharmacocinétique :

A-Résorption et distribution

La résorption gastro-intestinal des NL est extrêmement variable d'un individu à l'autre. Ils subissent l'effet de **1^{er} passage hépatique important** et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, entraînant une ↓ de la quantité de NL disponible.

Le volume de distribution est élevé et ceci est dû à leur **importante lipophilie**.

Les phénothiazines	sont rapidement absorbés de fait de leur liposolubilité. Le pic plasmatique est atteint en moyen entre 2-3h. Leur biodisponibilité est < 60% et variable d'un sujet à l'autre du fait du 1 ^{er} passage hépatique. L'alimentation ↓ l'absorption de ces médicaments.
Les butyrophénones	sont aussi liposolubles et subissent le 1 ^{er} passage hépatique important. Leur biodisponibilité est > 50%. Le pic plasmatique est atteint au bout de quelques heures.
Les thioxanthènes	biodisponibilité environ 50% → liée à faible absorption entérique (1 ^{er} passage hépatique).
Les benzamides	biodisponibilité variable d'un composé à un autre. Elle varie de 20-80%. Leur clairance est réduite en cas d'insuffisance rénale.
Les dibenzodiazépines et dérivés	biodisponibilité : 50-60% (fort effet de 1er passage hépatique). Il existe une importante variabilité inter-individuelle.

Les produits de **1/2 vie longue** autorisent des **prises uniques**, ex ; **halopéridol, rispéridone, olanzapine**.

B-Métabolisme :

La plupart des NL sont métabolisés au niveau hépatique par le Cyt P 450 mais aussi les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont impliquées dans le métabolisme des NL.

L'activité de CYP 2D6 dépend de la race, sexe et de l'alimentation. Les caucasiens sont des métaboliseurs lents.

Le tabac induit l'activité du CYP450 entraînant une dégradation plus importante de la clozapine et l'olanzapine qui sont métabolisés par cette isoenzyme.

L'hydroxylation et la sulfooxydation → métabolites généralement actifs.

Les métabolites des phénothiazines sont actifs quoique de façon < que la molécule mère. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol qui est actif aussi mais les effets cliniques sont < que la molécule initiale. Les métabolites de thioxanthène sont peu actifs.

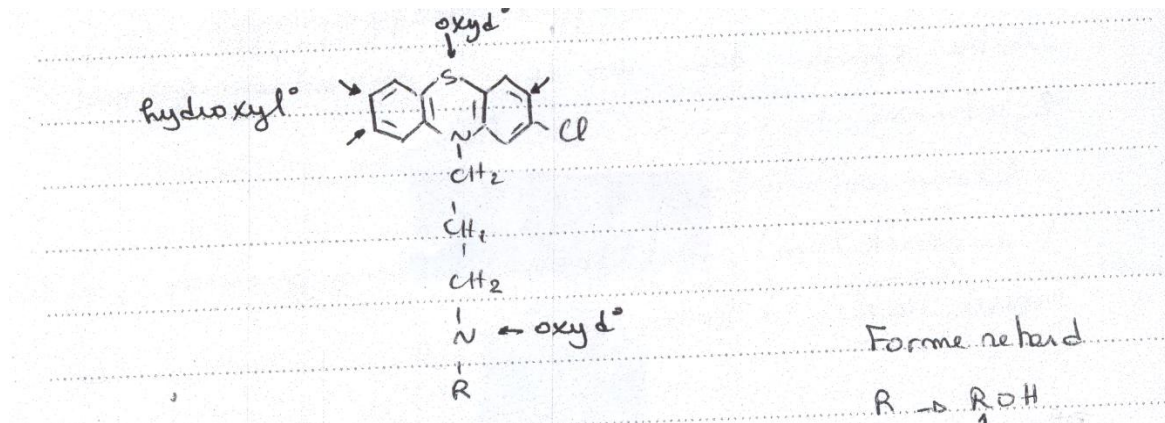
Les benzamides sont peu métabolisés et donnent des métabolites inactifs et sont éliminés principalement par voie urinaire.

La liaison aux protéines plasmatiques est variable selon les molécules mais en général, elle est élevée → LPP ↗. Les dosages sanguins des NL sont peu utilisés en pratique car les valeurs seuils (qui donnent l'effet thérapeutique) sont très éloignées d'un sujet à un autre (30-350 ng/mL → chlopromazine, 10 – 100ng /mL → halopéridol, la clozapine a un taux plasmatique de 200-400 ng/mL optimal pour son efficacité dans le la schizophrénie résistante).

L'élimination est urinaire.

C-Fabrication des formes retard :

Pour libérer le malade de l'utilisation quotidienne et dans le but d'améliorer la compliance, un traitement d'entretien des produits à action prolongée ont été fabriqués. Ils libèrent lentement le NL.



Fluphénazine

Moditen® → Moditen retard®.

On estérifie donc la fonction OH primaire de la chaîne latérale de certaines phénothiazines. On obtient des esters qui représentent des formes de réserve du médicament puisque grâce aux estérases endogènes on a l'hydrolyse de l'ester qui libère progressivement le NL.

Des durées d'action de 2 à 4 semaines par une seule injection ont été créées.

Decanoate de l'Halopéridol Haldol®

Decanoate de Fluolénazine Modecate

- Utilisation des formes retard :

Après une seule injection le taux plasmatique régulier est constant. Quand les effets secondaires apparaissent il est difficile d'intervenir car la dose a été pour 4 à 5 semaines d'où il faut s'attendre à la persistance des effets secondaires.

Il est nécessaire de commencer le traitement par la V.O avec le médicament choisi par ex ; risperidal pendant 15 jours à 3 semaines puis s'il n'y a pas d'effets secondaires importants on passe à la forme retard : LP : l'injection du médicament.

IV. Pharmacovigilance :

A- Les effets indésirables

1- Effets neurologiques :

a) Syndrome extrapyramidal : comporte 3 types de manifestation :

❖ Dyskinésies aiguës :

Telles que crises oculogyres, torticolies spasmodiques, trismus, contraction de la langue.

Ces symptômes apparaissent au début de traitement, parfois même lors de la 1^{ère} prise de NL. Ces manifestations sont bien contrôlées par les antiparkinsoniens anticholinergiques.

❖ Syndrome parkinsonien :

Associant l'akinésie, l'hypertonie et les tremblements.

Syndrome idiopathique favorisé par les NL antiproductifs.

Le traitement se fait par des anticholinergiques antiparkinsoniens.

❖ Syndrome hyperkinétique :

Comporte l'acathésie (impossibilité de rester assis ou allongé), la tasinésie (tendance à se mouvoir) déambulation forcée, et les impatiences. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement.

Peu sensible aux anti-cholinergique.

Différents traitements ont été proposés : le propranolol

Une BDZ (Temesta[®]), la clonidine (Catapresson[®]).

b) Dyskinésies tardives :

Ce sont des mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face dans la majorité des cas la région facio-bucco-linguo masticatrice, protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements de lèvres ou plus rarement les membres et le tronc, hanchement, balancement et pouvant s'associer à des mouvements choréotétosiques des membres, des troubles de déglutition (dysphagie), troubles respiratoires (dyspnée).

Ils peuvent être permanents ou entrecoupés de période de rémission régressive lors du sommeil ou de la réalisation des gestes intentionnels.

Ils se produisent en général après plusieurs mois ou années de traitement et persistent parfois pendant de longues périodes même à vie et même après l'arrêt du traitement.

Le fait d'employer la dose efficace la plus basse possible et de limiter l'utilisation de ce médicament, diminuent le risque.

La **Clozapine** ne provoque apparemment pas de dyskinésie tardive. Les patients souffrant d'une dyskinésie tardive nécessitent parfois une *réduction graduelle de la posologie* de leur traitement antipsychotique ou le passage à la **Clozapine**.

2- Effets psychiques :**a) Syndrome de passivité :**

Découle de l'effet sédatif et de l'effet d'indifférence psychoaffective.

Il comporte une neutralité affective, une perte de l'initiative motrice, une somnolence, de l'apragmatisme, de l'apathie, de l'inertie psychique et d'intérêt intellectuel.

Il est prévenu en utilisant la posologie de NL la plus faible possible.

b) Etat dépressif :

Morosité, mélancolie, tentative d'autolyse.

c) Réactions anxieuses et délirantes :

Apparaissent dans le cadre de traitement par NL désinhibiteur et peuvent témoigner de la reprise d'une certaine vie psychique.

3- Effets secondaires endocriniens et métaboliques :

L'hyperprolactinémie liée à ↓ l'effet inhibiteur de la Dopamine par les antipsychotiques pouvant conduire à une galactorrhée et une aménorrhée.

Une prise de poids est fréquente avec les phénothiazines et les benzamides. Elle est associée à une augmentation de l'appétit.

Diminution de l'activité sexuelle, fréquente avec la thioridazine (Melleride).

4- Effets secondaires neurovégétatifs :

a) Au niveau du SNC :

L'action **adrénoLytique** plus marquée avec **les phénothiazines** est responsable de **l'effet sédatif**.

L'action **anticholinergique** est responsable des **crises anxieuses**, de la **confusion**, de l'agitation surtout chez les sujets âgés.

b) Au niveau du SNA périphérique :

L'action **anticholinergique** et **antinoradrénergique** est responsable de l'hypotension orthostatique et d'une tachycardie sinusale.

Ces effets sont plus fréquents avec les phénothiazines.

L'action anticholinergique est responsable de l'hyposialorrhée, de l'augmentation de la pression intraoculaire pouvant favoriser la décompensation d'un glaucome à angle fermé, d'une constipation, mydriase avec troubles de l'accommodation d'une rétention urinaire en cas d'adénome prostatique.

5- Autres effets secondaires :

- Cutanés : accidents d'hypersensibilité aux rayons solaires ont été rapportés avec les phénothiazines.

- Sanguins : les phénothiazines sont responsables d'une discrète leucopénie avec lymphocytose, **neutropénies, agranulocytoses, rares et essentiellement le fait de la Clozapine.**

➔ **Précaution d'emploi avec la Clozapine.**

6-Syndrome malin des NL :

c'est un accident grave et rare. Il peut survenir à tout moment et avec tous les NL. En 48 h, il s'installe une hyperthermie (40 - 41°), une déshydratation avec sueurs et tachycardie, des troubles de la conscience, des symptômes neurologiques (rigidité, contractures, convulsions). Sur le plan biologique on note une **élévation des CPK.**

L'évolution spontanée est souvent fatale par collapsus cardiovasculaire, insuffisance rénale, troubles du rythme.

La suspicion du syndrome malin impose l'arrêt immédiat du traitement par le NL, la mise en route d'une réhydratation et le transfert du patient en réanimation.

Le Dantrolène s'est avéré efficace dans les différentes formes d'hyperthermie maligne et en particulier le syndrome malin des NL.

Syndrome malin des neuroleptiques

* **Ressemble à une forme très sévère de sd parkinsonien:**
Tremblements, rigidité musculaire, catatonie

* **Troubles végétatifs:**
Hyperthermie, sueurs, PA, Fréq. respiratoire

* **Altération de la conscience**

* **Augmentation des enzymes créatine-kinase (CPK)**

Arrêt du neuroleptique

Traitement peu satisfaisant:

**Bromocriptine en tant qu'agoniste dopaminergique
dantrolène (cf autres hyperthermies médicamenteuses)**

B- Interactions médicamenteuses :

Associations avec : dépresseurs du SNC (morphiniques, barbituriques, antihistaminiques, BDZ)	risques La conséquence est une potentialisation des effets hypnotiques, analgésiques et narcotiques et risque de dépression respiratoire
Antihypertenseurs	majoration du risque d'hypotension orthostatiques
L-Dopa	Antagonisme pharmacologie
ADT	Majoration des EIs centraux
Phénothiazines+BB	↑des taux plasmatiques des deux médicaments → potentialisation de l'effet antipsychotique.
chlorpromazine antidiabétiques	+ ↑ la glycémie par diminution de la libération d'insuline
antiacides	diminuent leur absorption
Benzamides (sultoprides++) les antiarythmiques de classe I, les ADT, les bradycardisants, les digitaliques	+ (+tous les médicaments pouvant donner des torsades de pointe)→ risque de troubles du rythme ventriculaire

C- Contre-indications :

1- Absolues :

- hypersensibilité connue et notamment aux phénothiazines.

2- Relatives :

la prudence s'impose en cas :

- d'association avec un autre sédatif
- d'atteinte neurologique (maladie de Parkinson)
- d'épilepsie (risque de diminution du seuil épiléptogène)
- de maladie cardiovasculaire (risque d'hypotension),

- de myasthénie
- de glaucome à angle fermé.
- d'adénome prostatique
- d'antécédents d'agranulocytose toxique.

V. Utilisation thérapeutique

1. Les principaux neuroleptiques :

- **Classification chimique :**
 - Phénothiazines
 - thioxanthènes
 - butyrophénones
 - benzamides et autres.

Le dénominateur commun dans la structure de ces NL est le cycle benzénique qui par l'intermédiaire d'un tome X (C, N ou O) est relié à un chaînon carboné terminé par une fonction amine tertiaire.

- Phénothiazines :
- Chlorpromazine Largactil®
- Thioridazine Melleril®...

- **Classification en fonction de l'effet sur le malade :**

Cette classification tient compte de l'importance relative des 3 effets :

- Sédatif
- Désinhibiteur
- antiproductif.

En effet, les neuroleptiques peuvent provoquer tous ces effets mais selon une intensité différente qui oriente leur indication thérapeutique :

- **Action sédatif** : apparaît dans tout état d'agitation d'origine psychotique ou non (ivresse, agitation psychopathique) et s'apparente à la création d'un état d'indifférence psychomotrice.

L'effet sédatif est d'apparition rapide faisant des NL des produits de référence des urgences de tout ordre comportant une agitation psychique.

Cet effet n'est pas hypnotique mais apparaît comme fortement anxiolytique.

▪ **Action désinhibitrice et psychostimulante** : anciennement dénommée effet incisif, concerne la capacité des NL à faciliter la reprise du contact avec autrui chez des patients schizophrènes. Plusieurs molécules de la classe des benzamides ont montré une certaine spécificité pour cette action. Exple : le Dogmatil[®] et le Solian[®]

▪ **Action antireproductive** : c'est l'effet le plus net, le mieux connu et le plus intéressant des NL. Il se traduit par une diminution progressive des idées délirantes et des hallucinations.

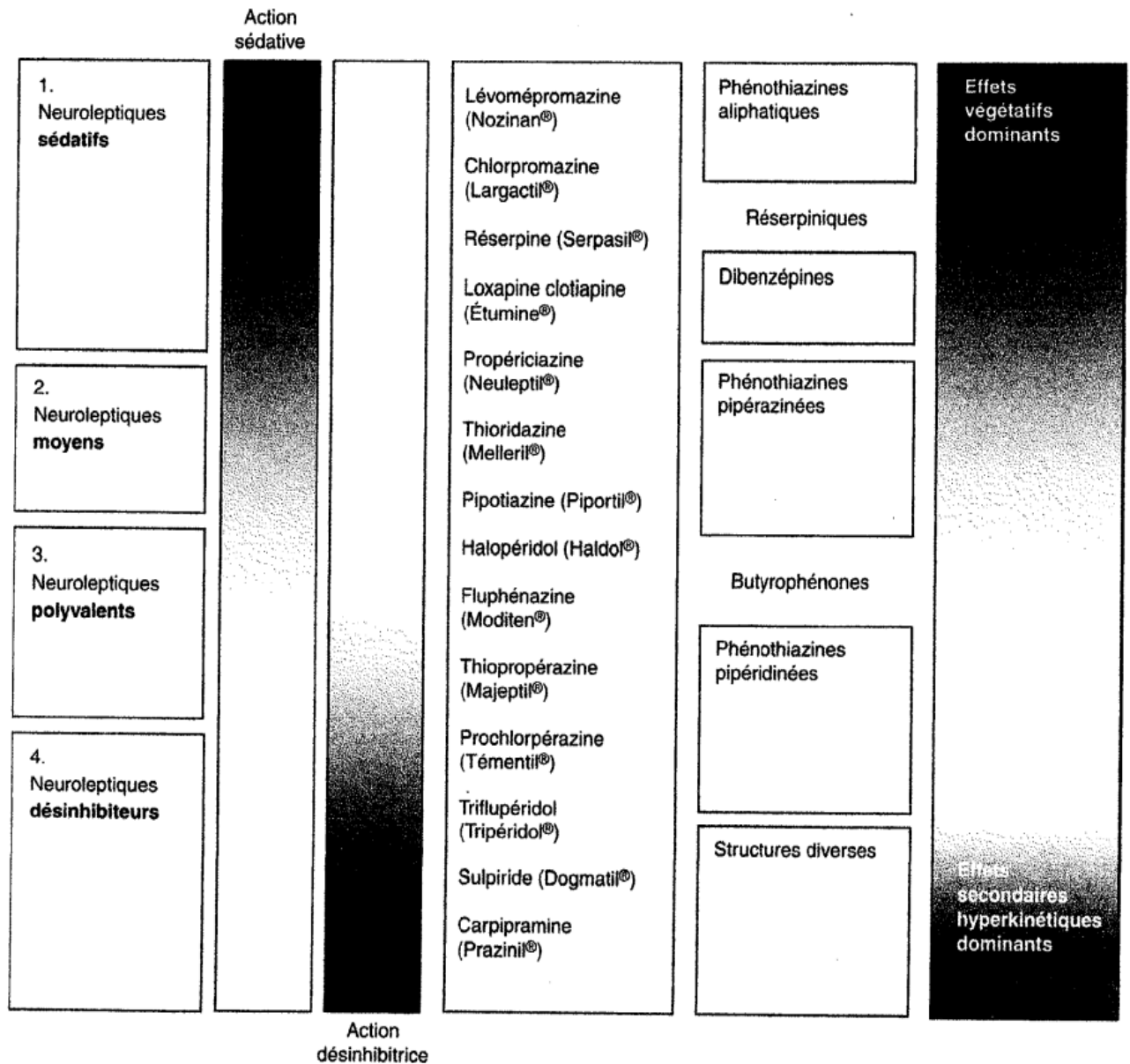
Parmi les différentes molécules : les butyrophénones et notamment l'Haldol[®] manifestent l'effet anti hallucinatoire le plus rapide et le plus efficace.

Principaux NL classiques encore utilisés

- Cyamémazine TERCIAN 25 ou 100 mg :
 - Très sédatif
 - 25 à 300 mg/j
- Lévipromazine NOZINAN 25 ou 100 mg :
 - Très sédatif
 - 25 à 400 mg/j
- Halopéridol HALDOL 1, 5 ou 20 mg :
 - Action anti-productive et hallucinolytique + sédation
 - 1 à 30 mg/j (25 mg/j)
- Loxapine LOXAPAC 25 ou 50 mg :
 - Effet antiproductif et action sédatif rapide dans l'urgence
 - 75 à 600 mg/j
- Tiapride TIAPRIDAL 100: 75 à 800 mg/j

Antipsychotiques de seconde génération

- Amisulpride (SOLIAN) : 50 à 1200 mg/j
- Olanzapine (ZYPREXA) : 5 à 20 mg/j
- Risperidone (RISPERDAL) : 4 à 8 mg/j
- Risperidone AP (RISPERDAL Consta) : 50 mg ts les 14 jrs
- Clozapine (LEPONEX) : 150 à 450 mg/j
- Aripiprazole (ABILIFY) : 5 à 20 mg/j



Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes

2. Propriétés pharmacologiques des NL :

* Chez l'animal :

- catalepsie : attitude de posture anormale maintenue pendant un temps assez long
- ↓ de l'agressivité
- ↓ des activités motrices et exploratrices
- inhibition des stéréotypies provoquées par l'amphétamine
- inhibition des comportements saltatoires provoqués par l'amphétamine suivie de la L- Dopa
- effet antiémétique après administration d'apomorphine.

* Chez l'homme :

✓ **Action psychotrope :**

- ralentissement psychomoteur
- indifférence affective
- apaisement émotionnel
- réduction de l'activité motrice et intellectuelle ainsi que l'agressivité
- effet sédatif.

✓ **Action désinhibitrice :**

Certains NL stimulent les patients repliés sur eux-mêmes et rétablissent leurs activités psychomotrices, leur intérêt pour le monde extérieur, leur affectivité et leurs émotions.

Ces effets se manifestent à faible dose.

✓ **Autres effets dépendants des actions anti dopaminergiques :**

Tels que troubles endocriniens et effets extra pyramidaux.

✓ **Autres effets dépendants des actions anti adrénérgiques :**

Hypotension, tachycardie, sédation.

✓ **Actions anti cholinergiques :**

Diminution du péristaltisme intestinal et des sécrétions exocrines, mydriase, troubles visuels, rétention urinaire.

3. Les effets thérapeutiques des NL :

1/ Effet sédatif :

Il se définit comme la capacité d'un médicament de réduire la tension nerveuse, l'anxiété, ou plus généralement une activité mentale excessive. Il s'accompagne généralement **d'une baisse de la vigilance du patient.**

Au total, c'est un effet apaisant rapidement obtenu qui est **cherché en période de crise et que l'on cherche à limiter par la suite** (surtout les NL classiques).

2/ Effet anti-psychotique :

S'exprime par une **↓ de la quantité et de la prégnance de production délirante et hallucinatoire du patient** → c'est l'effet le + spécifique de ce **médicament.** Il se manifeste plus tardivement que l'effet sédatif.

Cette action incisive est parfois associée d'un effet désinhibiteur qui correspond globalement à une ↓ de repli qui a été causée par les idées délirantes du patient.

Cet effet désinhibiteur doit être distingué de l'effet anti-déficitaire. Ce dernier ne s'exerce pas sur les symptômes négatifs du délire mais sur ses symptômes négatifs primaires de la maladie.

4. Indications :

Indications

-Psychiatriques (Principales)	psychoses aigues	en particulier la bouffée délirante, les accès maniaques, l'état d'agitation. La recherche d'un effet rapide fait appel à des molécules qui ont un effet anti- délirant et agissant sans délai. Exple : Haldol ®.
	psychoses chroniques telle que la Schizophrénie.	Les NL sont en principe destinés au traitement des manifestations psychotiques particulièrement la Schizophrénie.
- neurologiques		<ul style="list-style-type: none"> - traitement des mouvements anormaux en particulier choréique - traitement du hoquet - l'effet analogue des NL est employé chez les cancéreux et en obstétrique - certaines affections psychosomatiques exple : maladies ulcéreuses, action antiémétique contre les vomissements des antimétiotiques.

*Utilisation des neuroleptiques :

La schizophrénie :

Indiqués pour le traitement des formes – et + de la schizophrénie.

Traitement de la symptomatologie positive :

Il apparait que l'efficacité **anti-délirante** et **anti-hallucinoire** varie selon les NL de 1^{ère} génération utilisés avec une efficacité très évaluée avec **l'halopéridol** et que cet effet n'est pas toujours corrélé à l'effet sédatif (efficacité très élevée pour la levomépromazine).

L'efficacité anti-délirante des NL classiques serait corrélée à **l'antagonisme des RD2 post-synaptiques**.

Les hallucinations s'améliorent plus rapidement que les idées paranoïaques. L'effet anti-hallucinatoire des NL porte surtout sur le contrôle des hallucinations auditives.

Traitement de la symptomatologie négative :

Dans le traitement de la phase aiguë, les NL de 1^{ère} génération sont efficaces sur les symptômes positifs (hallucinations, délire, hostilité) mais ils ont également une action secondaire sur les troubles des cours de la pensée, les troubles de l'émotion et affectifs et comportement autistique.

L'efficacité des NL classiques sur la symptomatologie négative a été reconnue tardivement ; apparaissent dans la phase prodiadale.

Les NL classiques et l'amisulpiride présentent pour certains d'entre eux des propriétés bipolaires, cela signifie qu'à **dose faible**, ils améliorent surtout la **symptomatologie négative** (hypotension dopaminergique) alors qu'à **fortes doses**, ils sont principalement efficaces dans le contrôle de la **symptomatologie positive**

Parmi les NL ayant des propriétés bipolaires (les 2 symptômes) :

- benzamides : Amisulpiride
- phénothiazine : Fluphenazine / pipotiazine
- diphénylbutylpiperidone : pimozide / penfluridol

Un effet bipolaire : différentiel sur les symptômes + et les symptômes – selon la dose prescrite n'a pas été mis en évidence avec les autres NL de 2^{ème} génération.

- **Les NL de 2^{ème} G :**

L'usage de ces produits du fait de leur meilleure tolérance neurologique (moins d'effets extra-pyramidaux) est recommandé en **1^{ère} intention dans le traitement de la phase aiguë** de la schizophrénie sauf pour les patients ayant été traités antérieurement avec succès par des NL de 1^{ère} génération ou préférant ces médicaments.

Le choix d'un NL de 2^{nde} G par rapport à une autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf la clozapine) mais par le profil d'effets indésirables de chacun de ces médicaments.

Un patient ayant des antécédents **d'effets extrapyramidaux** ne devra être traité par de la **rispéridone** à fortes doses. Ce médicament n'est pas recommandé en cas d'antécédents d'hyperprolactinémie, en cas d'antécédents de prise de poids, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie.

Il faut avoir recours à l'**aripiprazole** ou à la **ziprasidone**. Les formes d'action prolongée doivent être réservées aux patients non observants. On a ceux qui préfèrent cette voie d'administration.

Indications en dehors de la schizophrénie :

* **Les troubles de comportement :**

On utilise la loxapine succinate(Loxapac ®) dans le traitement de sevrage de toxicomanes Flupentixol décanoate (Fluanxol®) à la mention supplémentaire dans les troubles de comportement chez les éthyliques.

* **Dans l'anxiété**, Nozinan®, tercián ®, Haldol ® , Dogmatil ® indiqués dans les états anxieux en cas d'inefficacité thérapeutique habituelle.

NB : Tercián ® et Nozinan ® sont indiqués en association comme un anti-dépresseur dans les dépressions sévères (car la dépression sévère présente une composante : l'anxiété).

* **Grille de Tourette (agitation) :** le Tiapridal ® est indiqué dans le traitement de cette maladie.

* **troubles de comportement et symptômes psychotiques :**

Chez les parkinsoniens contrairement aux NL de 1^{ère} G, ceux de seconde génération peuvent être utilisés lors de l'apparition des symptômes psychotiques chez les parkinsoniens recevant des Ag dopaminergiques ou de la L-Dopa après élimination d'une cause infectieuse, toxique ou métabolique et tentative de ↓ des thérapeutiques antiparkinsoniennes.

La **Clozapine** est la molécule la plus utilisée et la mieux tolérée de point de vue **effet extrapyramidal**.

- * Dans les **troubles bipolaires** : la recommandation est faite pour l'**olanzapine**.
- * Dans la **mélancolie délirante**, l'**olanzapine** est utilisée avec succès seul ou en association avec la **Fluxetine**® dans la dépression respiratoire.
- * Les **délires chroniques non schizophréniques** sont conduits en pratique sur le modèle de traitement de la schizophrénie.
- * **Les troubles obsessionnels compulsifs(TOC)**

Les NL de part de leur propriété anti-dopaminergique sont parfois utilisés dans les formes résistantes de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques qui demeurent le traitement de ces troubles. Une étude a montré que l'association de **l'halopiridol + fluvoxamine** était efficace dans le traitement des TOC. On utilise aussi **l'olanzapine + antidépresseur sérotoninergique** dans le traitement de ces TOC résistants.

- * Dans les **troubles psychotiques** et agitation dont **la démence** : Olanzapine, Risperidone / Quétiapine.

Aripiprazole : ABILIFY®

Une transmission dopaminergique excessive qui sous-tend des troubles psychotiques de la série, du fait de la stimulation débridée des RD_2 , a besoin d'être réduite, apaisée, sans pour **autant être annihilée**, voir même inversée. On voit, dans cet esprit, l'intérêt qui s'attache au recours à un **agoniste partiel des RD_2** .

Au niveau de ces récepteurs, l'**agoniste partiel** substitue à la véhémence de la stimulation opérée par la dopamine, son *action plus discrète*, sans verser dans les excès contraires des agonistes neutres, et pire encore des agonistes inverses.

De ce fait, l'hyperactivité dopaminergique sera calmée, tempérée et non point abolie ni inversée.

La transmission dopaminergique sera tempérée par la stimulation des autorécepteurs D_2 et D_3 associés aux soma et dendrites des neurones dopaminergiques ; cela aura pour effet, en hyperpolarisant la membrane du neurone qui les porte, de réduire leur activité électrique.

Elle sera encore tempérée par la stimulation des autorécepteurs D_2 et D_3 associés aux terminaisons et autres boutons synaptiques des neurones dopaminergiques ; cela aura pour effet, et de réduire la synthèse de la DA (par ↓ activité tyrosine hydrolase l'enzyme limitante dans cette synthèse) et de réduire la libération de DA (↓ exocytose calcium-dépendante du contenu en DA des vésicules de stockage)

Elle sera aussi tempérée par l'occupation des récepteurs D_2 post-synaptiques par l'aripiprazole. Ces récepteurs, sous le feu d'une transmission dopaminergique apaisée par la stimulation des autorécepteurs précédents (étant occupés par l'agoniste partiel, n'accueillant plus la dopamine, substituant à la stimulation intense opérée par la dopamine, la plus faible stimulation opérée par l'agoniste partiel : l'aripiprazole.

Les récepteurs DA corticaux n'étant pas bloqués, comme ils l'auraient été par un neuroleptique, mais stimulés à un certain degré par l'aripiprazole, les

expressions déficitaires, au lieu d'être aggravées, devraient au contraire, s'en trouver partiellement réduites.

Les récepteurs DA striataux n'étant pas bloqués non plus, mais stimulés à un niveau faible mais significatif, des troubles extrapyramidaux n'émergeront pas de façon significative de ce traitement.

Au lieu encore de bloquer les RD_2 des cellules à prolactine de l'antéhypophyse, comme le font les NL (qui suppriment le freinage de leur sécrétion de prolactine opéré par DA envoyée dans le sang du système porte tubéro-infundibulaire), avec pour corollaires une hyperprolactinémie et son cortège de gynécomastie, galactorrhée, baisse de la libido, anovulation, impuissance..., l'agoniste partiel réprimera, au contraire, de façon permanente, à un certain niveau, cette sécrétion de prolactine.

On sait que le blocage des RD_2 produit, là où la transmission DA a un caractère tonique, le développement d'une « hypersensibilité de désuétude » (en relation avec la désuétude de la transmission dopaminergique).

Le neurone pourvu de RD_2 , ne recevant plus ou insuffisamment le messager dopaminergique se met en situation de maintenir cette situation, en accroissant le nombre et/ou la sensibilité de ces capteurs d'informations ; les RD_2 .

Cette **hypersensibilité** se développant au niveau striatal sous-tend les **dyskinésies persistantes tardives** qui émanent d'un traitement NL mené **au long cours** et à **doses très élevées**. Une telle hypersensibilité ne se développera pas au cours d'un traitement prolongé par l'aripiprazole, puisqu'il n'induit pas de désuétude de la transmission dopaminergique striatale.

Il est à noter que sur le fond d'une hypersensibilité induite par les NL, la substitution de ces derniers par l'aripiprazole pourrait majorer l'expression de ces dyskinésies ; aussi un tel « switch » devra-t-il s'opérer sur un mode très progressif.

Stimulation RD_3 par un agoniste partiel BP893 → effet positif sur rechute consommation cocaïne. On peut attendre ainsi une action semblable avec l'aripiprazole.

Tableau 1 Réceptogramme aripiprazole

	Récepteur	α = activité intrinsèque
1-5 nM	<ul style="list-style-type: none"> • D_{2L} • 5HT_{2B} • D₃ 	agoniste partiel agoniste inverse agoniste partiel
5-30 nM	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT_{1A} • 5HT_{2A} • 5HT₇ • α_{1A} • H₁ 	agoniste partiel agoniste partiel antagoniste antagoniste
30-200 nM	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT_{1D} • 5HT_{2C} • α_{1B} • α_{2A} • α_{2B} • α_{2C} • β_1 • β_2 • H₃ 	

Conclusion :

Parmi les médicaments antipsychotiques, l'aripiprazole occupe une place très originale, tant par la nature de type Agoniste partiel, de ses interactions avec RD_3 et par celles qu'il exerce avec plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques (5 HT1A, 5HT2A, 5HT2C).

Il devrait trouver, dans la complexité et partant la diversité des tableaux cliniques des psychoses, des indications électives et d'autres moins ciblées où l'on appréciera la discrétion de ses effets latéraux.