

# 11-Neuroleptiques et autres antipsychotiques

Les **neuroleptiques** ou **antipsychotiques** sont des médicaments à effet neurobiologique, utilisés dans le traitement **des psychoses**

## Ils ont 5 actions principales :

- Ils entraînent un **état d'indifférence psychomotrice** avec :
  - **diminution de l'initiative motrice**
  - rareté et lenteur des mouvements
  - **indifférence psychique, neutralité émotionnelle**
  - inhibition des réflexes conditionnés
- Ils sont efficaces contre **les états d'agitation, d'excitation et d'agressivité**
- Ils ont une **action réductrice de certaines psychoses (action antipsychotique)**
  - action **anti-délicante, anti-hallucinatoire**
  - action anti-confusionnelle
  - **action désinhibitrice ou stimulante**
- Ils induisent des **manifestations secondaires neurologiques et neurovégétatives**
  - **syndromes extrapyramidaux**
  - action anti-émétique
  - **effets anticholinergiques**
  - hypotension artérielle
  - modification de la régulation thermique
- Leur **action est majoritairement sous corticale.**

Une psychose est un trouble mental caractérisé par la **perte du contact avec la réalité**, une **désorganisation de la personnalité, et la transformation délirante** du vécu.

## On distingue :

### Les psychoses aiguës :

- les accès maniaques
- les bouffées délirantes aiguës

### Les psychoses chroniques :

- la schizophrénie (qui revêt des formes variées)
- la paranoïa
- la psychose hallucinatoire chronique
- la psychose maniaco-dépressive

## Les symptômes psychotiques sont dits soit :

### **positifs ou « productifs »:**

- ⇒ hallucinations
- ⇒ délires
- ⇒ agitation

**négatifs ou déficitaires** : repli social et/ou affectif, apathie

Ces deux types de symptômes peuvent être associés.

Globalement les symptômes **positifs répondent mieux que les négatifs.**

A long terme s'associent **anxiété, dépression, altération des fonctions cognitives.**

## 1 Mécanisme d'action

Action sur le **Système Dopaminergique.**

### Les Types de récepteurs

Il existe **5 types** de récepteurs différents D1 à D5.

#### Ils sont divisés en 2 groupes :

- le groupe D1 avec D1 et D5 couplés **positivement à AC** : ↑ AMPc
- le groupe D2 avec D2, D3 et D4 couplés **négativement à AC**: ↓ AMPc

Ils sont situés principalement au **niveau du cerveau**

#### Ils vont entraîner :

- **Le blocage D2 pré et post synaptiques**, D3 pré-synaptique (surtout cerveau affectif)
- Le blocage des D1, D4 et D5 pas indispensable à action antipsychotique

**Les troubles productifs** (Délires, hallucinations, agitation) seraient dus à un **hyperfonctionnement du système dopaminergique**, alors que les **troubles déficitaires** (Indifférence, perte d'initiative, du contact, ralentissement → Autisme) seraient plutôt dus à un **hypofonctionnement**.

#### Activité antiproductive des neuroleptiques s'exerceraient par :

- **Blocage récepteurs D2 post-synaptique** ce sont des **antagonistes compétitifs**.
- Pas d'action de la Dopamine

#### Et leur activité antidéficitaire par :

- Blocage des récepteurs **présynaptiques D2** sur lesquels la **dopamine** a un **rétrocontrôle négatif** sur sa propre libération.
- Si on bloque plus de rétrocontrôle donc libération de dopamine.

**Note** : l'action **antidéficitaire** s'exercerait plutôt aux **faibles doses** par **blocage des récepteurs pré-synaptiques** : on **inhibe donc l'auto-inhibiteur** de la Dopamine par blocage de ses autorécepteurs inhibiteurs présynaptiques. **On augmente la quantité de dopamine.**

### Les voies dopaminergiques

#### Le blocage des 4 voies dopaminergiques se traduit par :

**Voie dopaminergique méso-limbique** : Elle régule la **vie émotionnelle et contrôle la motivation.**

L'action des neuroleptiques sur cette voie va s'opposer à l'hyperdopaminergie sous-corticale et aux excès qui en résultent

**Voie dopaminergique méso-corticale** : Elle favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne **la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires**

Une hypoactivité à ce niveau entraîne des symptômes négatifs, et des déficits attentionnels et exécutifs.

### Les NLPG pourraient aggraver cet hypofonctionnement

L'effet antagoniste des récepteurs **5HT2** de certains **NLSG atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 striataux** et préviendrait l'apparition d'effets indésirables neurologiques, voire atténuerait un déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal.

### Voie dopaminergique nigro-striée : Elle contrôle la motricité automatique.

L'action des neuroleptiques sur cette voie peut entraîner **des symptômes extra-pyramidaux** ( car on **bloque la libération de la dopamine** ce qui équivaut à un **syndrome parkinsonien** ).

Ils peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie.

L'utilisation à long terme des neuroleptiques peut entraîner une **hyper-sensibilisation** de ces récepteurs, à l'origine de **dyskinésies tardives**.

Les symptômes extra-pyramidaux apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux dépasse 80% .

**Ces manifestations sont fréquentes avec les NLPG.**

Certains NLPG (tels que l'halopéridol) utilisés à fortes doses n'entraînent parfois pas de symptômes extra- pyramidaux, peut-être du fait d'effets muscariniques ou histaminergiques

### Les NLSG provoquent moins de symptômes extrapyramidaux que les NLPG

Cette meilleure tolérance pourrait être due à **une action 5-HT2** entraînant une libération de dopamine et une diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques.

### Voie dopaminergique tubéro-infundibulaire : elle inhibe la sécrétion de prolactine

L'effet des neuroleptiques sur cette voie entraîne une diminution 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 pour conséquences possibles une aménorrhée galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme

### Action sur le système sérotoninergique

Médicaments bloquants des récepteurs 5HT2 ont des effets antipsychotiques sur symptômes négatifs surtout.

Réduction du syndrome extrapyramidal par blocage simultané avec les D2

**Les Neuroleptiques atypiques** interviennent à ce niveau.

### Action sur le système Noradrénergique

Hypotension orthostatique, troubles éjaculation par action périphérique

### Effet anticholinergique

**Effet indésirable en périphérique** : **sécheresse buccale**, rétention urinaire, constipation, troubles de la vision

**Effet bénéfique niveau central** : (↓ **effet extrapyramidal** ) sauf confusion

## 2 Classification

### Neuroleptiques sédatifs

Ils sont efficaces sur l'agitation, les angoisses des psychotiques au cours des états maniaque ou psychotique.

Effets indésirables neurovégétatifs dominant : Ach - et  $\alpha$  -

Ils sont **sédatifs et Antiproductifs** à **dose très forte**.

<b>Exemple :</b>	Lévomépromazine	<b>NOZINAN®</b>
	Chlorpromazine	<b>LARGACTIL®</b>
	Cyamémazine	<b>TERCIAN®</b>

### Neuroleptiques antiproductifs = antihallucinatoires et antidélirants

**Neuroleptiques incisifs** sur les **délires et hallucinations**.

Effets indésirables neurologique : **syndrome extrapyramidal**

<b>Exemples :</b>	Halopéridol	<b>HALDOL®</b>
	Fluphénazine	<b>MODITEN®</b>
	Risperidone	<b>RISPERDAL®</b>

### Neuroleptiques antidéficitaire

**Désinhibiteurs** actifs sur perte d'initiative, de contact, passivité, ralentissement = schizophrénies hébéphréniques ou désorganisées.

**Effets indésirables endocriniens** : galactorhée, gynécomastie

**Antiproductifs à forte dose**, sédatifs à très forte dose.

<b>Exemples :</b>	Sulpiride	<b>DOGMATIL®</b>
	Amisulpride	<b>SOLIAN®</b>
	Pipotiazine	<b>PIPORTIL®</b>

### Neuroleptiques atypiques

**Structure :** Dérivé des Phénothiazines

**EI:** **!!Agranulocytose !!**, neutropénie mais moins d'effets pyramidaux.

**Mécanisme :** Antago des R 5HT2

Effet antipsychotique sans l'incidence des effets extrapyramidaux

Bloque D2, D3, 5HT2, effets anticholinergique, anti- $\alpha$  et anti-H1

**Indication :** Pour certains troubles des parkinsoniens traités.

Aucune molécule n'est plus intéressante que la clozapine

**Exemple :** Clozapine **LEPONEX®**

### Note :

#### Neuroleptiques de première génération :

- **Phénothiazines** : Chlorpromazine **LARGACTIL®**, Cyamémazine **TERCIAN®**
- **Thioxanthène** : Flupentixol **FLUANXOL®**
- **Butyrophénones** : Halopéridol **HALDOL®**
- **Benzamides** : Sulpiride **DOGMATIL®**

### Neuroleptiques de seconde génération :

- **Oxazépines** : Loxapine **LOXAPAC®**
- **Dibenzodiazépines** : Clozapine **LEPONEX®**
- **Benzisoxazoles** : Risperidone **RISPERDAL®**

## 3 Pharmacocinétique

Molécules **très liposolubles** (en général), présentant une **bonne résorption** après administration par voie orale et par voie parentérale (surtout intramusculaire).

### Absorption :

**Mauvaise biodisponibilité** due à un **EPP hépatique important**.

### Distribution :

**Fortement liées aux protéines plasmatiques** (90%), bonne diffusion dans les tissus, passent les **différentes barrières (BHE, BFP)** et passent dans le lait.

### Métabolisme :

**Métabolisme hépatique important** : plusieurs métabolites.

Demi vie de 10 à 30 heures mais il existe de grandes **variations inter-individuelles** (dosages réguliers pour ajuster la posologie).

### Élimination :

Elles sont **éliminées majoritairement par voie urinaire**.

## 4 Indications

### Psychiatrie :

- ⇒ **Psychoses** Aiguës et Chroniques
- ⇒ **Névroses** obsessionnelles graves
- ⇒ **Personnalité psychopathique**, troubles caractères, dépressions mélancoliques ( +ATD )

### Médecine générale :

- ⇒ **Anxiété, Insomnie**
- ⇒ Nausées, Vomissements lors des traitements **pour anticancéreux HALDOL® LARGACTIL®**
- ⇒ **Algies intenses et rebelles** : **TIAPRIDAL®**
- ⇒ **Chorées**, maladie de Gilles de la Tourette (tics incoercibles) **TIAPRIDAL®**
- ⇒ ulcères digestifs, colopathies fonctionnelles, syndrome vertigineux **DOGMATIL®**

## 5 Effets indésirables

### Effets psychiques

- **NL Antiproductifs** : donnent **indifférence affective**, passivité, parfois états dépressifs.
- **NL désinhibiteurs** : **états anxieux**, poussées délirantes, risque suicidaire par effet dépressiogène

### Effets neurologiques

- **Effets extra-pyramidaux précoces : dyskinésies aiguës**
  - dans les 36 h après le début du traitement se sont des Spasmes musculaires intermittents touchant muscles faces
  - crise dystonique
- **Syndrome parkinsonien** ( jusqu'à 30 % avec l'halopéridol )  
caractéristiques :
  1. **Hypertonie** plastique cédant par à coup (signe de la roue dentelée)
  2. **Akinésie** : difficulté dans l'initiation du mouvement , lenteur du geste, de la marche, mimique peu expressive
  3. **Tremblement de repos** : associe un tremblement d'action de fréquence élevée .
  4. **Akathisie** : difficulté de rester dans une même position.
  5. **Tasikinésie** : tendance incoercible au mouvement, impossibilité de rester sur place (piétinements sur place).
- **Effets extra-pyramidaux tardifs : dyskinésies tardives**

Ils surviennent essentiellement chez les patients agés dans les cas de traitements à forte posologies et au long cours.

Elles se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face ( « Rabbit Syndrom » ) ou plus rarement le tronc et les membres. Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits.

Elles peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission et elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels

- **Abaissement du seuil épileptogène**  
Stt clozapine et olanzapine.
- **Effets métaboliques et neuro endocriniens**

Ils sont dus à l'augmentation de la sécrétion de prolactine

  - troubles sexuels (baisse de la libido, impuissance )
  - gynécomastie, galactorrhées
  - troubles du cycle menstruel (dysménorrhées ou aménorrhées )

Benzamides  
**HALDOL®**  
**RISPERDAL®**

L'association à une contraception orale augmente le risque de galactorrhée  
Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée

- **Effets neurovégétatifs**  
**Effets anti-cholinergiques** (sécheresse de la bouche, constipation, rétentionurinaire, troubles de l'accommodation)  
Phénothiazines

Butyrophénones  
LOXAPAC®

**Effets  $\alpha$  adrénolytiques** (effet sédatif, hypotension orthostatique)

Phénothiazines  
LEPONEX®  
LOXAPAC®  
RISPERDAL®

➤ **Syndrome malin des neuroleptiques**

C'est une **complication gravissime** d'un traitement neuroleptique (environ 1 %).

Mortalité élevée @ 15 à 20 %.

Risques plus élevés avec les neuroleptiques incisifs (HALDOL) et les neuroleptiques retards.

**En pratique, toute fièvre inexpliquée doit faire cesser le traitement neuroleptique.**

Correspond à une complication rare (incidence avec les AP classiques d'environ 1% mais grave (mortalité 15-20%) des traitements AP.

Risque plus élevé avec AP incisifs et les NAP

N'est pas corrélé avec la durée ou surdosage du traitement.

Il s'installe en 24 à 72 h et dure 5 à 10 jours.

Ne CI pas un TT ultérieur par neuroleptique.

SMNL se définit par la présence de

3 critères majeurs	6 critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"><li>○ fièvre &gt; 40° C</li><li>○ rigidité</li><li>○ <b>↑ des CPK</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ tachycardie</li><li>○ anomalies tensionnelles</li><li>○ tachypnée</li><li>○ altération de la conscience</li><li>○ sueurs profuses</li><li>○ hyperleucocytose</li></ul>

Traitement :

- réhydratation, refroidissement physique
- myorelaxant (Dandrolène DANTRIUM 1 à 2 mg/kg/8h, à renouveler si besoin sans dépasser 10mg/kg en dose cumulée) +/-
- +/- bromocriptine (PARLODEL) agoniste dopaminergique.
- Interruption du traitement neuroleptique.

➤ **Toxicité hématologique**

Surtout avec la Clozapine **LEPONEX®**

➤ **Complications digestives**

➤ Photosensibilisation

➤ Troubles cardiaques (rares)

➤ Prise de poids

La prise de poids sous NL peut être liée à trois types de facteurs

- une augmentation de l'apport calorique par augmentation de l'appétit
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation provoquée par les NL)
- une diminution du métabolisme de base

## 6 Contre indications

Elles sont peu nombreuses  
maladies neurologiques évolutives

- Parkinson (**sauf clozapine**)
- Sclérose en plaques

CI aux anticholinergiques

- glaucome par fermeture d'angle
- risque de rétention urinaire lié aux troubles uréthro prostatiques

Antécédent de syndrome malin

Agranulocytoses iatrogènes ou antécédents de granulopénies LEPONEX®

Grossesse (sauf chlorpromazine, mais souvent exception)

Phéochromocytome, tumeur à prolactine (Benzamides)

HypoKaliémie, bradychardie TIAPRIDAL®

Allongement de l'espace QT (butyrophénones)

Pcorphyries (phénothiazines)

## 7 Interactions médicamenteuses

L Dopa

Antihypertenseurs (accentuent l'hypotension orthostatique)

Alcool, dépresseurs du SNC (augmentation de la sédation)

IMAO (risque d'hypotension)

Anticholinergiques pour les produits ayant déjà ce type de propriétés

Lithium (syndrome confusionnel)

Antidépresseurs tricycliques (risque de troubles du rythme augmente)

Antiémétisants apparentés aux neuroleptiques dompéridone MOTILIUM® (butyrophénones)

Métoclopramide PRIMPERAN® (benzamides)

Alizapride PLITICAN® (benzamide)

Métopimazine VOGALENE® (phénothiazines)

Ils sont déconseillés (**sauf MOTILIUM®**) avec les neuroleptiques.