Les neuroleptiques

I. Physiopathologie des psychoses :

1. Définition des psychoses :

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.

- **Psychoses aigues :** comportent
  - Bouffées délirantes
  - Syndrome confusionnel d'origine organique (toxique, infectieux)
- **Psychoses chroniques (La schizophrénie) :**

La schizophrénie est un état psychotique durant plus de 6 mois, et comportant des épisodes de plus de 6 mois :

→ **Symptômes « productifs ou positifs »** : délires et hallucinations

→ **Symptômes « négatifs ou déficitaires»** : le retrait, une apathie, indifférence et perte de l'initiative.

→ **Syndrome dissociatif** : troubles cognitifs d'agressivité, et troubles anxio-dépressifs.

2. Bases biologiques de la schizophrénie :

Les 05 voies dopaminergiques sont directement impliquées dans la pathologie schizophrénique :

a) Voie mésolimbique :

– **L'hyperactivité** dopaminergique au niveau mésolimbique est responsable des symptômes positifs.

b) Voie méso-corticale :

– L'hypoactivité dopaminergique au niveau méso-corticale serait responsable des symptômes négatifs et dissociatifs.

c) Voie nigro-striée :

– Contrôle de la motricité (déficit = rigidité) (hyperactivité = troubles hyperkinétiques)

d) Voie tubéro-infundibulaire (Hypothalamo-hypophysaire)

– Exerce un contrôle inhibiteur de la production de prolactine (rôle endocrinien)

e) Centre du vomissement CTZ (chemo-trigger-zone) :

- L'hyperactivité dopaminergique au CTZ entraine des nausées et des vomissements.

II. Les neuroleptiques :

II.1. Définition des neuroleptiques :

Substances qui diminuent le niveau de l'humeur (thymoleptiques).Ce sont les médicaments de la schizophrénie.

La définition classique des neuroleptiques est celle donnée par Delay et Deniker (1957). Elle associe les cinq critères suivants :

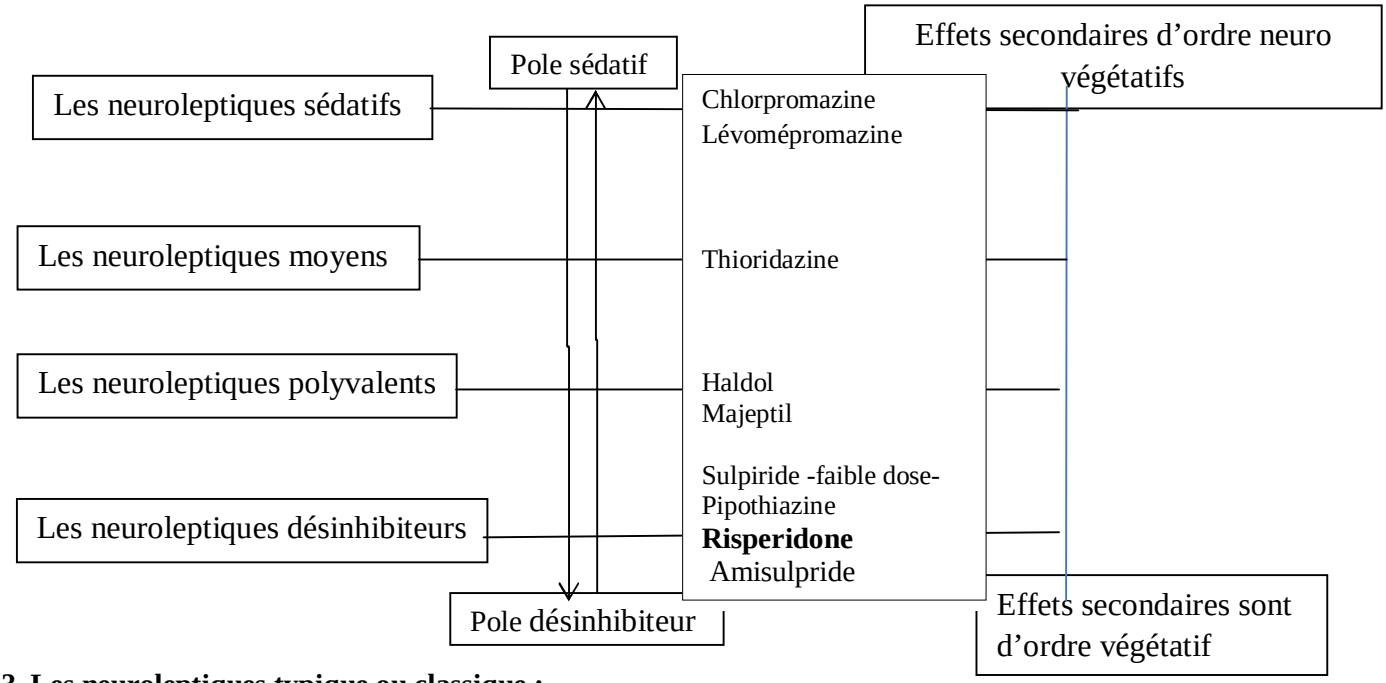
- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous corticale dominante

II. 2. Classifications des neuroleptiques :

1. **Classification historique (chronologique):** on distingue :
   a. **Neuroleptiques de 1ère génération (Classiques ou Typiques)** . Ex : Chlorpromazine, Halopéridol…
   b. **Neuroleptiques de 2ème génération (Atypiques).** Ex : Olanzapine, Clozapine
2. **Classification chimique:**

Classe chronologique	Classe chimique	DCI
Neuroleptiques de 1ère génération	**Phénothiazines**	Chlorpromazine/ Lévomépromazine
		Fluphénazine
		pipothiazine
	Butyrophénones	Fluanizone
		Halopéridol
	Thioxanthènes	Flupenthixol
Neuroleptiques de 2ème génération	**Proche des butyrophénones**	Pimozide
	Benzamides substitués	Sulpiride/Amisulpiride
	Benzisoxazoles	Rispéridone
	Dibenzo-oxazépine	Laxapine
	Dibenzodiazépines	Olanzapine/Clozapine

3. **Classification clinique:**



III.3. Les neuroleptiques typique ou classique :

1. **Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques des neuroleptiques classiques :**

➢ **Au niveau méso-limbique : Blocage des récepteurs D2 post-synaptique.**

L'effet thérapeutique dans les psychoses résulte principalement du blocage au niveau de la voie mésolimbique, prévenant les symptômes positifs.

➢ **Au niveau nigro-strié :** des **syndromes extra-pyramidaux** : Akinésie, tremblement (pseudo parkinson), Dyskinésie tardives (hypersensibilité des récepteurs)
➢ **Au niveau meso-cortical :** aggravation des symptômes négatifs de la schizophrénie, et troubles cognitifs.
➢ **Au niveau hypothalamo-hypophysaire :** hyperprolactinémie, des aménorrhées, des galactorrhées, voire des gynécomasties.
➢ **Au niveau du centre du vomissement (CTZ) :** effet antiémétique.

— **Blocage des récepteurs H1 histaminiques :** une sédation et une prise de poids.
— **Blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique :** hypotension orthostatique,
— **Blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 :** bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie, troubles de la mémoire, confusion.

2. **Effets indésirables des neuroleptiques classiques :**

➢ **Neurologiques** : syndrome extrapyramidal, dyskinésies, confusion.
➢ **Endocriniens** : impuissance, amenorrhée, galactorrhée et prise de poids.
➢ **Anticholinergiques (atropiniques)**: Sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire.
➢ **Hypotension artérielle :**(blocage alpha 1 adrénergique).
➢ **Digestifs :** troubles gastro-intestinaux.
➢ **Accidents de photosensibilisation : fréquents avec les phénothiazines** comme la *chlorpromazine*
➢ **Syndrome malin :** accident rare mais grave car il peut entraîner le décès, il est marqué par une hyperthermie progressive, dépassant rapidement 40°C, avec pâleur, sueurs, déshydratation, polypnée, instabilité de la tension artérielle, état de choc.

II.4. Les neuroleptiques atypiques :

1. **Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques des neuroleptiques atypiques**

Les antipsychotiques atypiques ont pour **propriétés** :

— Un effet antidopaminergique D2 mesolimbique, recherché
— Un effet anti-D2 nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT2A
— Un effet anti-D2 hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5HT2A
— Un effet anti-D2 meso-cortical responsable pour une part des symptômes négatifs tempéré par le blocage 5HT2A

Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

2. Effets indésirables des neuroleptiques atypiques :

Les neuroleptiques atypiques sont en règle générale mieux tolérés que les neuroleptiques classiques.

- **L'agranulocytose** : observée avec **la *Clozapine*** a entraîné la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années. Après réévaluation de cet effet indésirable grave (0,46 % des patients traités), l'indication de la Clozapine est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux neuroleptiques classiques.
- Sédation et prise de poids.
- Suivant les dosages, certains atypiques peuvent avoir des effets secondaires de type «classique».

II.5. Indications des neuroleptiques :

En Psychiatrie :

- Psychoses Aiguës et Chroniques
- Agitation psychotique; état d'agitation majeure
- Schizophrénies, états délirants avec ou sans hallucinations
- Syndrome psychotique de type déficitaire
- Traitement symptomatique de l'anxiété, des troubles du sommeil, et des troubles du comportement.

En médecine générale :

- Anxiété, Insomnie
- Nausées, Vomissements
- Algies intenses (algies des cancéreux, du zona)

En chirurgie :

- Prémédication à l'acte chirurgical: Neuroleptanalgésie (Anesthésie)

II.6. Pharmacocinétique des neuroleptiques :

1. Absorption :

La résorption digestive des neuroleptiques (forme per os) ainsi que leur diffusion dans tout l'organisme y compris SNC sont rapides (résorption : 2 - 4 h en moyenne), mais leur biodisponibilité est faible, il existe un effet de premier passage important expliquant la grande variabilité des taux sanguins.

2. Distribution :

Volume de Diffusion important.

Les neuroleptiques sont liposolubles et passent bien la BHE et la BFP (barrière foeto-placentaire).

3. Métabolisme :

Le métabolisme est hépatique avec une grande variabilité selon les médicaments et les patients.

4. Elimination :

L'élimination des nombreux métabolites est urinaire.

Élimination lente : demi-vie variable et assez longue

- **– Phénothiazines : 15-30 h**
- **– Thioxanthène : 15-30 h**
- **– Butyrophénones : 15-30h**
- **– Diphénylpipéridines 30-50 h (voir plus)**
- **– Benzamides 3 -10h**

II.7. Interactions médicamenteuses :

Contre-indication (sauf clozapine)	+ Agonistes dopaminergiques (amantadine, bromocriptine, cabergoline, lévodopa, lisuride, pergolide, piribédil, quinagolide, ropirinole) = antagonisme réciproque des effets sur les récepteurs dopaminergiques
Association déconseillée	+ Alcool = majoration par l'alcool des effets sédatifs
A prendre en compte	*+ Antihypertenseurs = risque d'hypotension orthostatique majoré* *+ Autres dépresseurs du SNC (dérivés morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, carbamates, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1, sédatifs antihypertenseurs centraux…) = majoration de la dépression centrale*

Autres interactions médicamenteuses :

- **Inducteurs enzymatiques :** Barbituriques - Carbamazépine
  Catabolisme accéléré et diminution du taux plasmatique du neuroleptique ce qui risque d'avoir un échec thérapeutique.
- **Inhibiteurs enzymatiques :** Isoniazide – Contraceptifs oraux
  Augmentation des taux plasmatiques du neuroleptique: risque de surdosage et intoxication.
- **Topiques gastro-intestinaux :** diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.
- **Lithium+ Halopéridol =** syndrome confusionnel, avec parfois augmentation rapide de la lithémie.

II.8. Contre indications :

1. **Absolue :**
   - Hypersensibilité connue aux neuroleptiques
   - Glaucome à angle fermé
   - Adénome de la prostate
   - Grossesse, Allaitement.
2. **Relative :**
   - Épilepsie
   - Maladie de parkinson
   - Myasthénie
   - Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque
   - Troubles hématologique