

Antipsychotiques

Dr Charles Khouri

Schizophrénie

- Pathologie fréquente, idem dans toutes les cultures
- 1 % de la population générale.

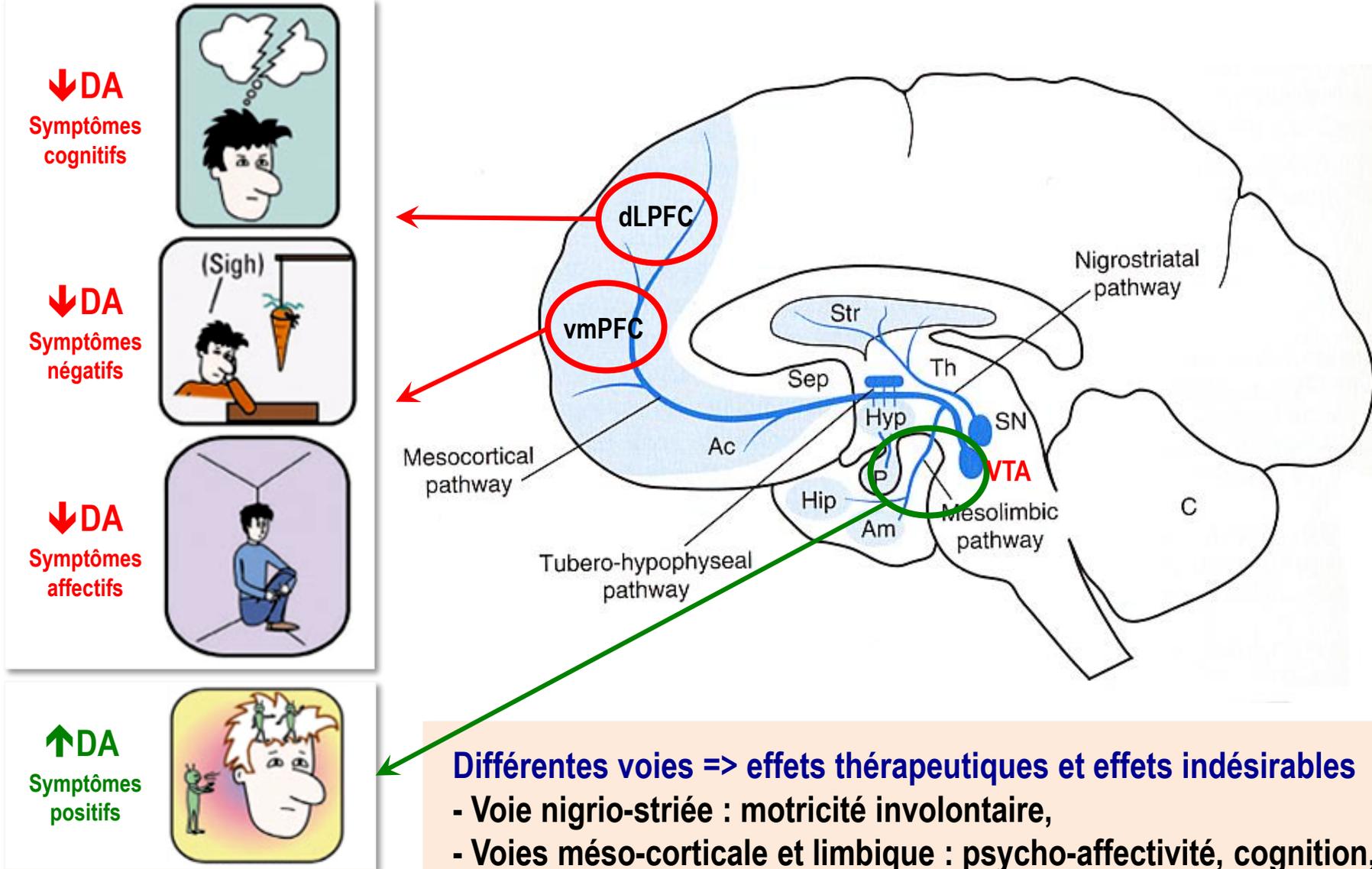
- En France = 500 000 patients SZ dont 300 000 pris en charge
- Premier épisode entre 20 et 35 ans (< chez homme)

- Espérance de vie diminué de 25 ans/pop générale
- 10% mort pas suicide, 25 à 50% de tentatives de suicide

Tableau 1. CORRESPONDANCES ENTRE NEUROTRANSMETTEURS, FONCTIONS CÉRÉBRALES, MALADIES NEUROLOGIQUES OU MENTALES, ET CLASSES MÉDICAMENTEUSES

| NEUROTRANSMETTEURS | FONCTIONS | MALADIES | CLASSES MÉDICAMENTEUSES |
|----------------------|--|--|--|
| Dopamine | Plaisir Émotion Motricité | Psychose, Trouble bipolaire Maladie de Parkinson | Antipsychotiques Antiparkinsoniens |
| Noradrénaline | Vigilance Attention Humeur | Trouble de l'humeur Trouble anxieux Migraine | Antidépresseur Antimigraineux |
| Sérotonine | Humeur Prise alimentaire Émotion | Trouble de l'humeur Trouble anxieux Migraine | Antidépresseur Anxiolytique Antimigraineux |
| GABA | Émotion Activité neuronale | Trouble anxieux Épilepsie | Antiépileptique Anxiolytique |
| Glutamate | Motricité Mémoire Activité neuronale | Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson Épilepsie | Anti-Alzheimer Antiparkinsoniens Antiépileptique |
| Acétylcholine | Mémoire Motricité | Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson | Anti-Alzheimer Antiparkinsoniens |

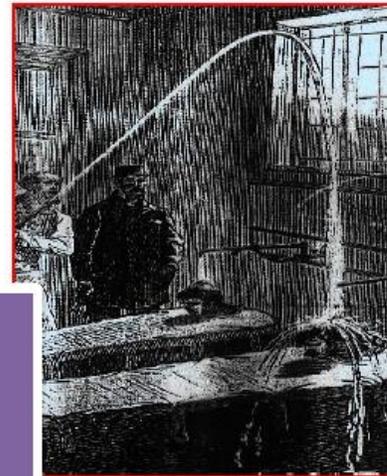
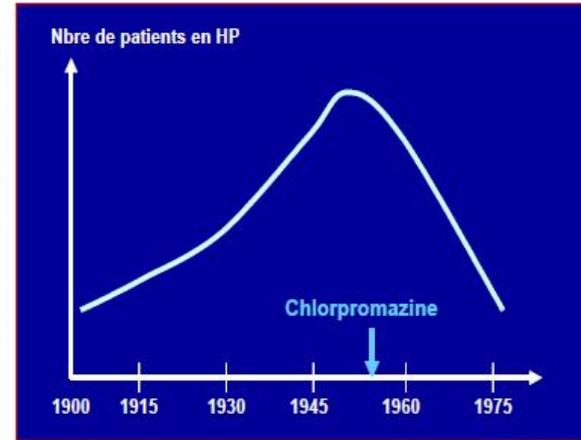
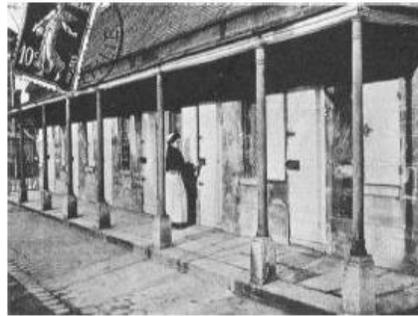
Schizophrénies et Voies Dopaminergiques



Objectif traitement par antipsychotiques

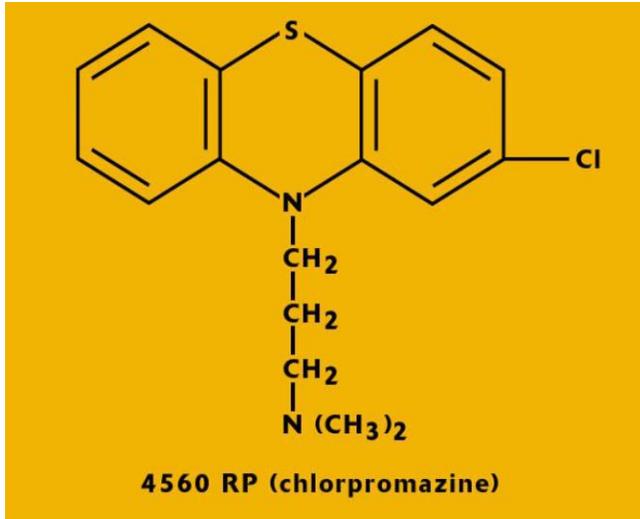
- Traitement de l'épisode à court terme
- Dans les pathologies chroniques (schizophrénie, psychose parkinson, démence..)
 - Diminution de la sévérité des symptômes positifs
 - Améliorer les symptômes négatifs
 - Améliorer la dysfonction cognitive

Traitement des psychoses : Des étapes successives



- de l'enfermement à la prise en charge
- découverte de la chlorpromazine
- introduction de la clozapine
- approche pharmacologique multimodale

La chlorpromazine



Jean DELAY



Pierre DENIKER



Henri LABORIT

Specia

L'ANNÉE
1 9 5 3

qui vient de s'achever,
marque une étape importante dans l'évolution de la
Chimiothérapie, par la confirmation, sur le plan
clinique, des activités expérimentales multiples du

4560 R. P.
LARGACTIL

CHLORPROMAZINE

CHLORURE DE CHLORURE DE 2-CLORO-10-METHYL-5-PIPERIDYL-10-PHENOTHIAZINE

découverte originale
des Laboratoires de Recherches

RHÔNE-POULENC

Découverte originale
des Laboratoires de Recherches Rhône-Poulenc où il fut préparé
par M. Charpentier, puis étudié et mis au point par M^{rs} Courvoisier,
M^{rs} Kolky, MM. Fournel, Decrot et Kotschet.

LE LARGACTIL
4560 R. P. CHLORPROMAZINE

s'est révélé un médicament neurologique doué de possibilités
thérapeutiques très étendues, intéressant la plupart des domaines
de la Chirurgie et de la Médecine.

FACTEUR DE CALME ET D'APAISEMENT par stabilisation
du système nerveux neuro-végétatif central et périphérique,
POTENTIALISATEUR des anesthésiques généraux, des hypno-
tiques et des analgésiques, **ANTI-ÉMÉTIQUE, HYPNOTIQUE &
SÉDATIF**, le LARGACTIL trouve des indications d'emploi en chi-
rurgie, obstétrique, pédiatrie, pathologie médicale, neuro-psychiatrie.

Le LARGACTIL, né en 1953, introduit en thérapeutique en 1952,
a déjà fait l'objet de 350 publications dont le répertoire vous sera
prochainement adressé par nos Services d'Information Médicale.

Le Largactil, médicament par le Service Spécial, est préparé
en comprimés à 25 mg, en ampoules de 5 ml à 50 mg pour injections intramusculaires,
en ampoules de 2 ml à 50 mg pour perfusions intraveineuses.

DOCUMENTATION ET ÉCHANTILLONS
SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE
S P E C I A
MARQUE RHÔNE-POULENC
PUBLICATION MÉDICALE, 20, COUR D'ARÈNE (14^e - PARIS) - TÉLÉPHONE: MAZAG 14 10

PATHOLOGIE MÉDICALE

VOMISSEMENTS
ASTHME - PRURITS
TOXICOSES DU NOURRISSON
INSOMNIES - ALGIES
DYSMÉNORRÉES

4560 RP

Neuroplégique
LARGACTIL

COMPRIMÉS doses à 15 mg
/ Boîtes de 50

AMPOULES de 5 cm³ doses à 25 mg
pour injections intramusculaires
profondes / Boîtes de 10 /

AMPOULES de 1 cm³ doses à 50 mg
pour perfusions intraveineuses
/ Boîtes de 5 /

SUPPOSITOIRES doses à 50 mg de base
/ Boîtes de 5 /

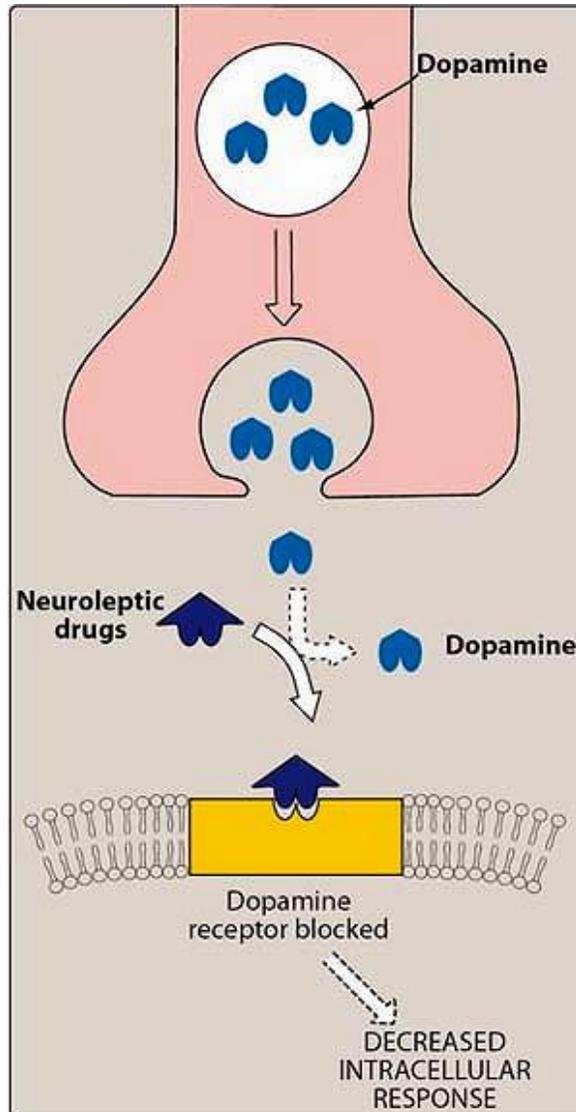
SUPPOSITOIRES doses à 25 mg de base
/ Boîtes de 5 /

DOCUMENTATION ET ÉCHANTILLONS

Évolution des Idées

- 1952 - publication princeps de Delay, Deniker et Harl sur les effets de la chlorpromazine (4560 RP)
- 1954 - mise en évidence des 1ers syndromes neurologiques imputables à la réserpine et la chlorpromazine (CPZ) par H. Steck
 - états parkinsoniens, ‘parkinsonoïdes’ et akathisiques ... nuisibles, indifférents ou nécessaires ?
- 1955 - Delay et Deniker proposent de réunir ces nouveaux médicaments dans un groupe commun, celui des ‘neuroleptiques’ (du grec lêptikos : qui prend, qui affecte en déprimant) (communication à l’ Académie de Médecine)

Mécanisme d'action



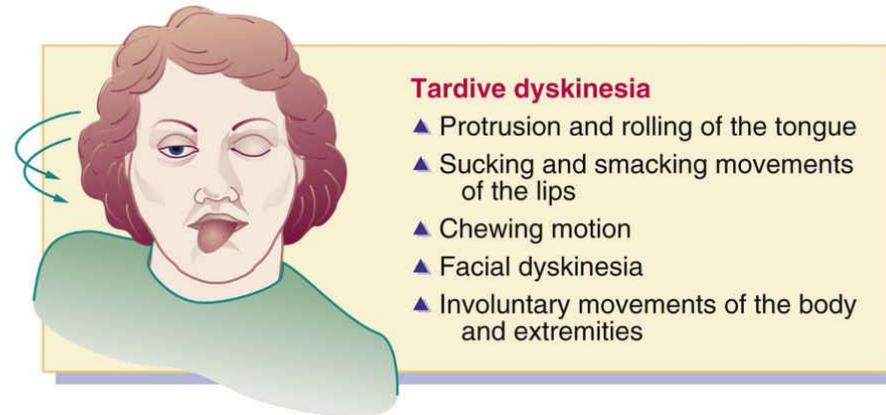
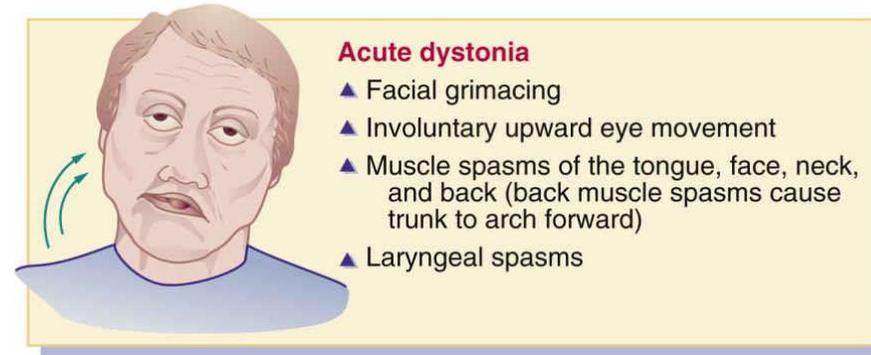
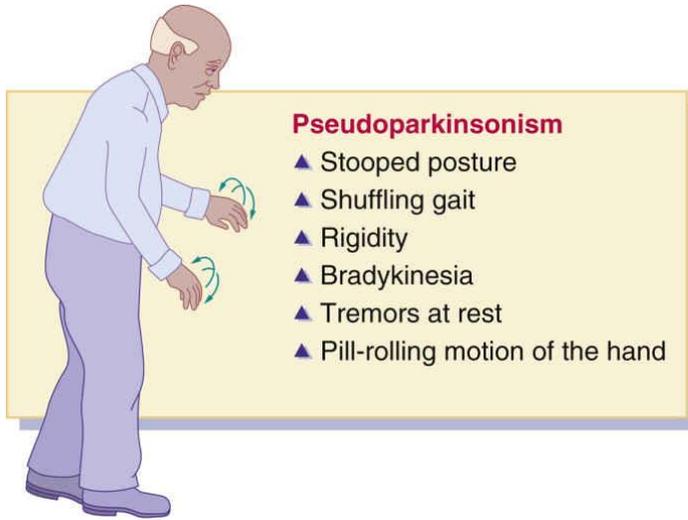
SYSTEME DOPAMINERGIQUE

Effet anti-dopaminergique D2

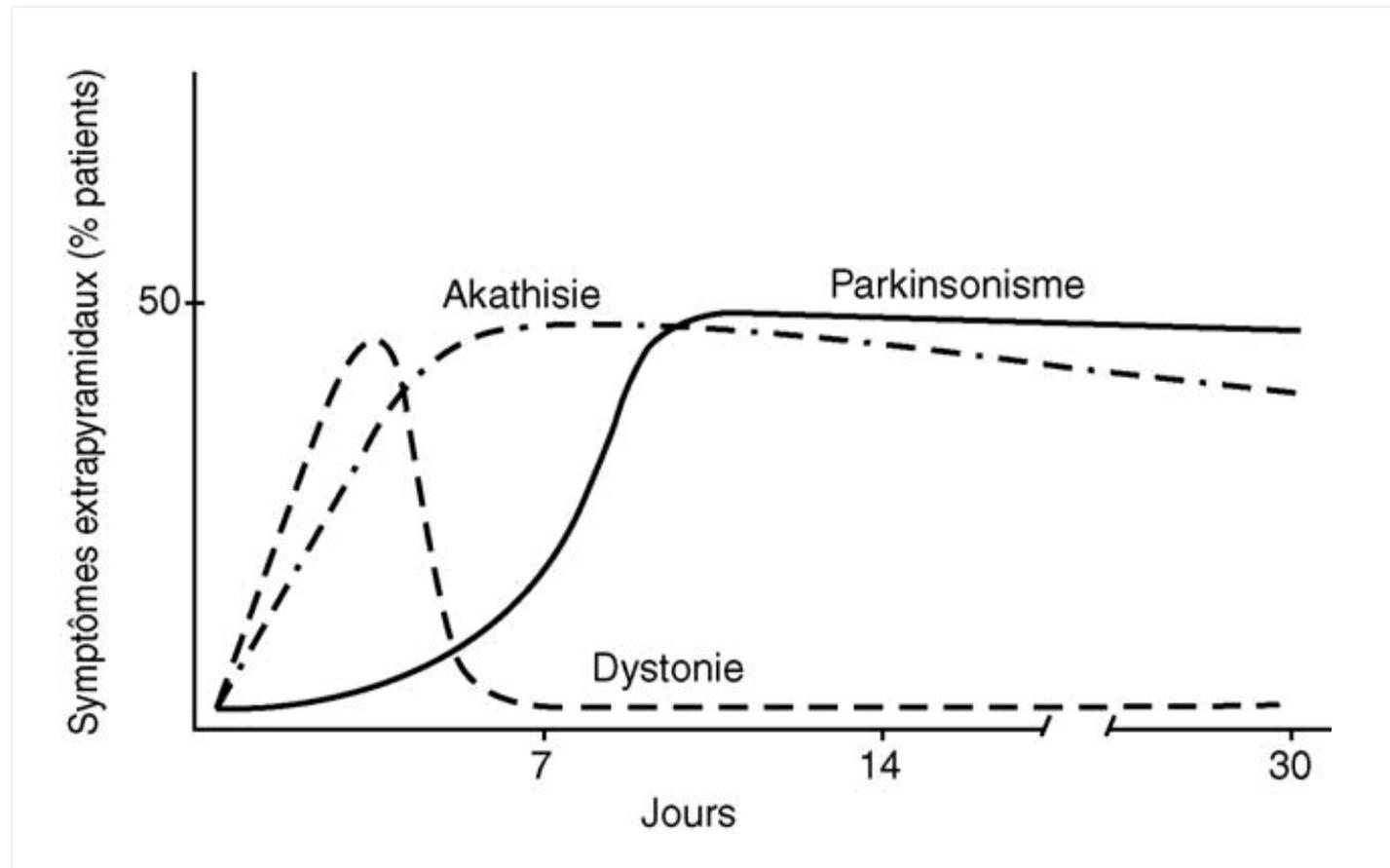
Action centrale:

- **Système mésolimbique (humeur, émotions)**
=> effet anti-productif
- **Système mésocortical (cognition, pensée)**
=> aggrave symptômes négatifs
- **Système nigrostriatal (motricité)**
=> syndromes extrapyramidaux
- **Système tubéro-infundibulaire (PRL, thermorégulation)**
=> effets neuroendocriniens

Syndromes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques



Syndromes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques



Syndrome malin des neuroleptiques

Rare mais gravissime (25% de mortalité)

- Fièvre $> 38^{\circ}$ C rapide, avec trouble conscience et sd extrapyramidal

- prise de AP, sans autre cause

- blocage trop rapide des récepteurs DA postsynaptiques

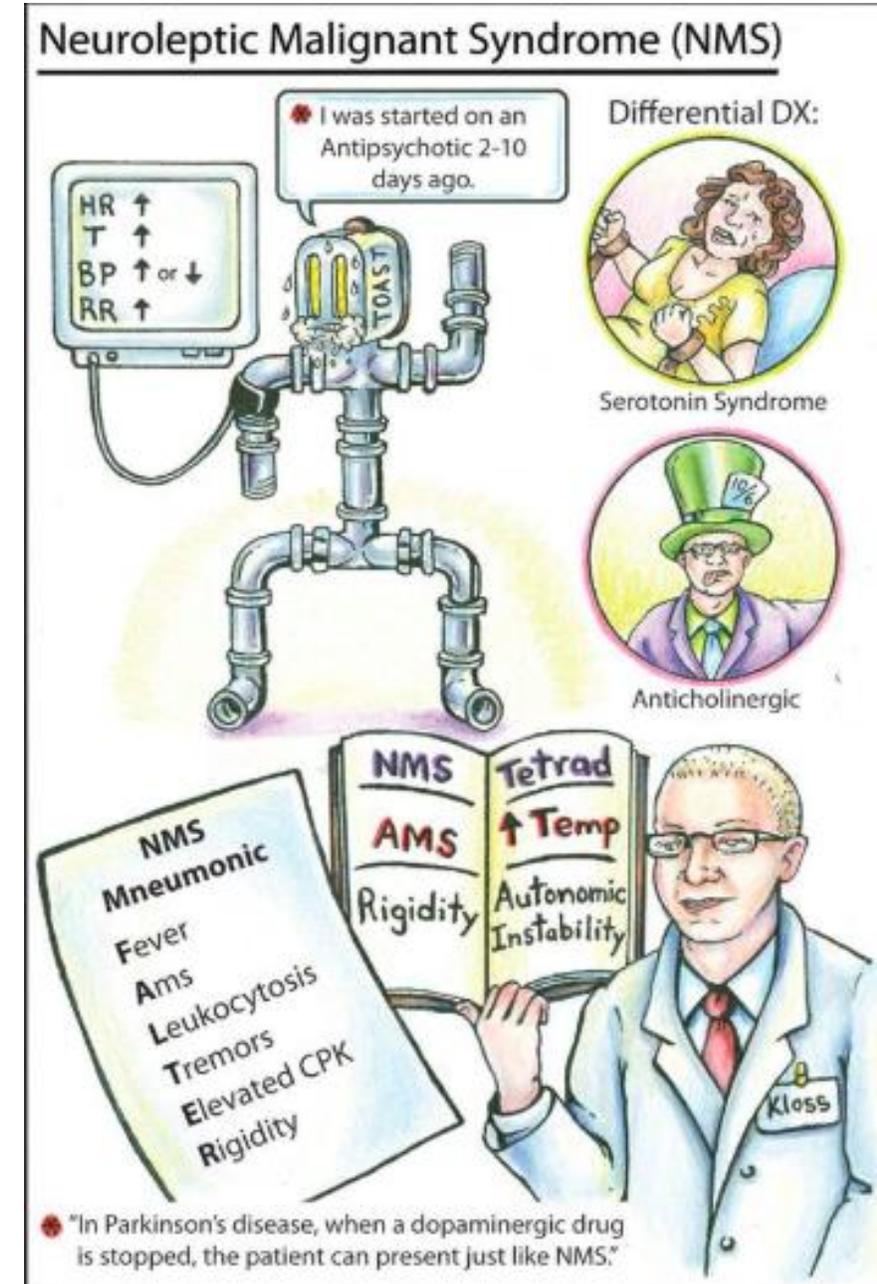
- attention, il existe des formes mineures de ce syndrome

=> prise en charge rapide => réanimation

- myorelaxants (diazépam, dantrolène)

- agonistes dopaminergiques (bromocriptine)

- refroidissements...



Effets non dopaminergiques

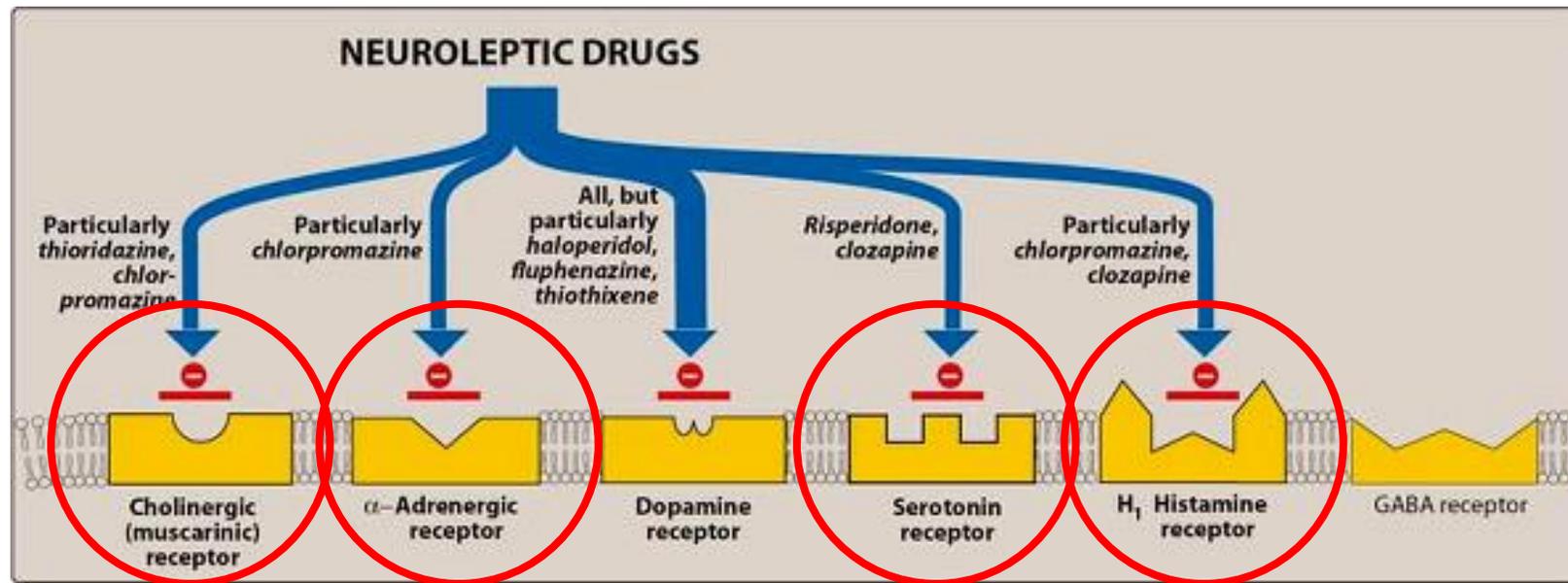


Tableau 1 Affinités (K_i, nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux, d'après^{20,37}.

| Composés | D ₁ | D ₂ | D ₃ | D ₄ | 5-HT _{2A} | 5-HT _{2C} | α 1 | M | H1 |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|------------|----------|------|
| Halopéridol | | 1,4 | 21 | 11 | 25 | > 5 000 | 19 | | |
| Clozapine | 53 | 150 | 360 | 40 | 3,3 | 13 | 23 | 0,98 | 17 |
| Rispéridone | 21 | 3,3 | 13 | 16 | 0,16 | 63 | 2,3 | 5 000 | 8,8 |
| Olanzapine | 10 | 17 | 54 | 28 | 1,9 | 7,1 | 60 | 2,1 | 5,6 |
| Sertindole | 12 | 7,4 | 8,2 | 21 | 0,85 | 1,3 | 1,8 | 260 | 440 |
| Quétiapine | 390 | 310 | 650 | 1 600 | 120 | 3 820 | 58 | 56 | 21 |
| Amisulpride | > 50 | 2,8 | 3,2 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| Ziprasidone | 9,5 | 2,8 | | | 0,25 | | 1,9 | > 10 000 | 510 |

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du K_i est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques.

Antipsychotique de 2ème génération ou atypique

Nouvel antipsychotique au profil « atypique » : la Clozapine



PROPRIETES THERAPEUTIQUES antipsychotiques

+

EFFETS INDESIRABLES neuroleptiques
(syndromes extrapyramidaux)



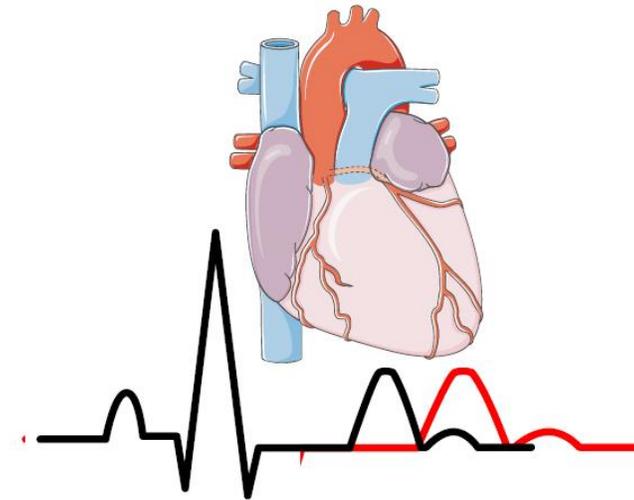
émergence du concept d'antipsychotique ATYPIQUE
Ou antipsychotique de seconde génération

Antipsychotiques atypiques

Effets Indésirables

➤ Effets cardiovasculaires

- TR, QTc allongé, AVC...



Sd dysmétabolique

➤ Hyperlipidémie (hypercholestérolémie)

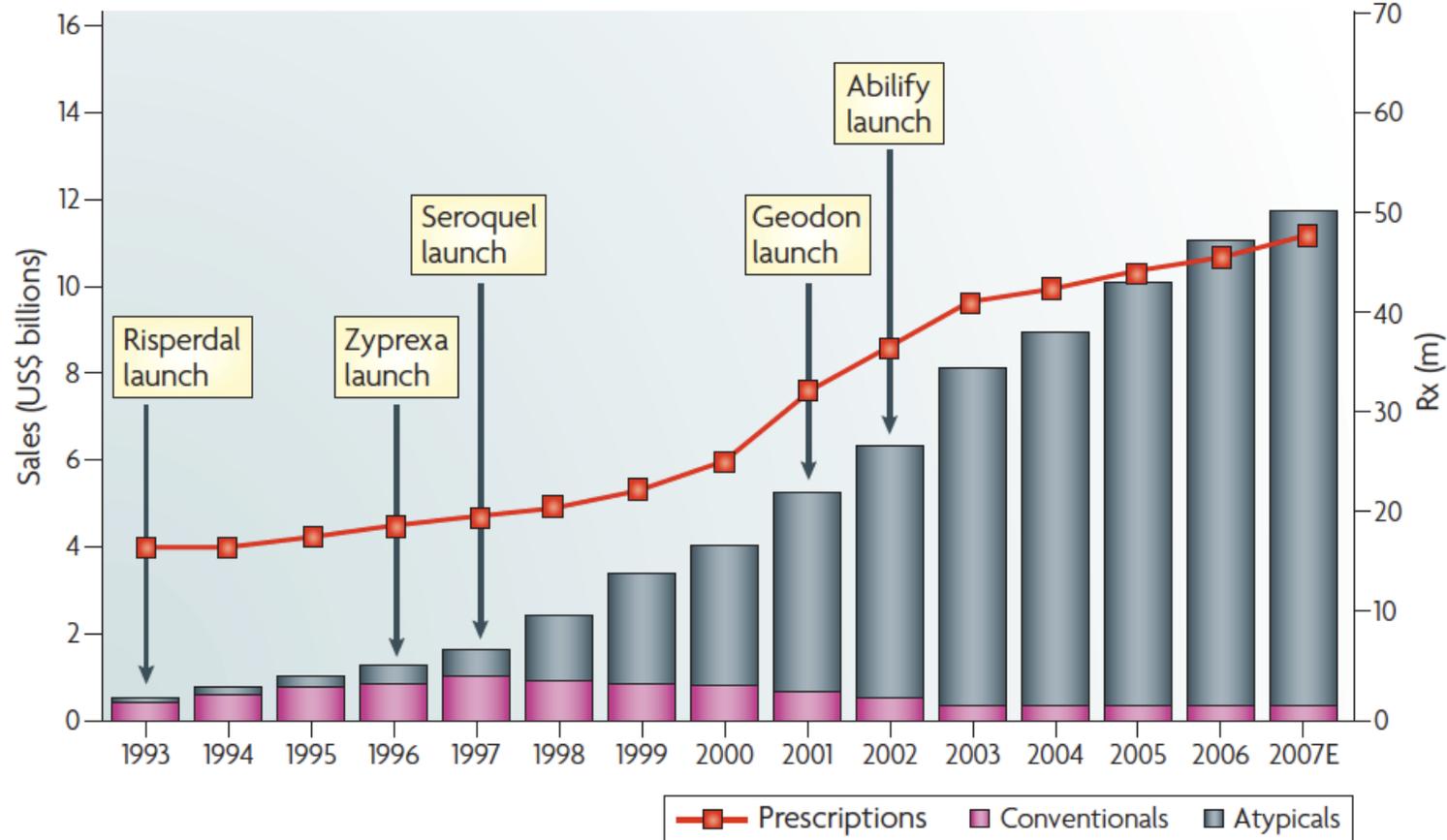
- ⇒ Surveillance du poids, de IMC, tour de taille
- ⇒ Bilan lipidique régulier en cours de traitement

➤ Hyperglycémie (Clozapine, Olanzapine ++)

- ⇒ Glycémie à jeun avant le tt



Antipsychotiques : Typiques *versus* Atypiques



**=> AP atypiques
en première ligne**

**clozapine
olanzapine
loxapine
quetiapine
asenapine**

**risperidone
aripiprazole
benzamides
sulpiride
amisulpiride**

Efficacité actuelle

- Réduction de la récurrence des épisodes à 1 an de 80% à 15% par rapport à un patient non traité
- Choix de l'AP basé sur
 - Risque d'EI à court et long terme
 - Type de psychose
 - Risque d'IM
 - Activité clinique

MAIS observance très liée à l'efficacité

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.