



Université Abou Bakr Belkaid
Faculté de Médecine B . BENZERDJEB
Département de Pharmacie



Cours de 3^{ème} année pharmacie

Pharmacologie

Les antipsychotiques

Présenté par : Dr GUENDOUZ Souaad

Année universitaire:

2024 - 2025

PLAN

- Introduction
- Définition des neuroleptiques
- Historique
- Rappel physiopathologique / Mécanisme d'action / Classification Effets pharmacologiques / Indications thérapeutiques / Effets indésirables
- Contre-indications
- Interactions médicamenteuses
- Conclusion
- Bibliographie

Introduction

Antipsychotiques

Neuroleptiques

Antagonistes des récepteurs D2

Introduction

Action antipsychotique

Anciens

Récents

Neuroleptiques

A. atypiques

Définition des neuroleptiques

Psychotropes

Psycholeptiques

Sédation

Réduction des psychoses
(accès maniaques, mélancolie,
schizophrénie)

Delay et Deniker (1957)

Les NRL se définissent par 5 critères:

1. **Création d'un état d'indifférence psychoaffective** (action psycholeptique sans action hypnotique)
2. **Action inhibitrice** sur les états d'agitation, d'excitation, l'agressivité et réduction des états maniaques
3. **Réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques:** action antidélirante, antihallucinatoire et action stimulante antitiautistique
4. **Production d'effets extrapyramidaux et végétatifs**
5. **Action sous corticale dominante**, rendant compte **des effets neurologiques extrapyramidaux**

Définition

- **ATTENTION:** 
- Depuis quelques années, nouvelle génération : **NRL ou antipsychotiques ATYPIQUES**
- Effet antipsychotique mais peu ou pas d'effets extrapyramidaux.
- Meilleure tolérance
- Action sur les symptômes positifs + négatifs + cognitifs

Physiopathologie de la Schizophrénie

Symptômes positifs « productif »

Délire
Hallucinations

Symptômes négatifs « déficitaires »

Perte de l'initiative et du contact
Retrait émotionnel
Appauvrissement de la pensée
Apragmatisme

↑ **Hyperactivité Dopaminergique**
/mésolimbique

↓ **Hypoactivité Dopaminergique**
/mésocortical

NEUROLEPTIQUES

1. DEFINITION

L'action des NRL est de quatre types:

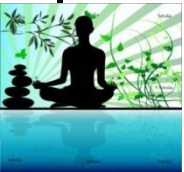
1. Sédatif
2. Anxiolytique
3. Antiproductive
4. Antidéficitaire

Action SEDATIVE



Des bouffées délirantes aiguës, des poussées évolutives
Efficacité sur l'excitation des psychoses chroniques...
Apparition de l'effet sédatif: **RAPIDE**
d'où NRL = produits de référence dans les urgences

Action ANXIOLYTIQUE



Efficacité sur l'anxiété psychotique, en particulier schizophrénique.

NEUROLEPTIQUES

1. DEFINITION

Action

ANTIPRODUCTIVE



Efficacité sur les symptômes psychotiques productifs: délires et hallucinations

Action apparaissant après quelques jours voire quelques semaines de traitement.

Action

ANTIDÉFICITAIRE



Efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, le repli autistique, l'appauvrissement idéo-affectif

On parle également d'effet désinhibiteur psychostimulant (la désinhibition correspond à la reprise de la communication)

Classification des neuroleptiques

Neuroleptiques

Signes négatifs

Signes positifs

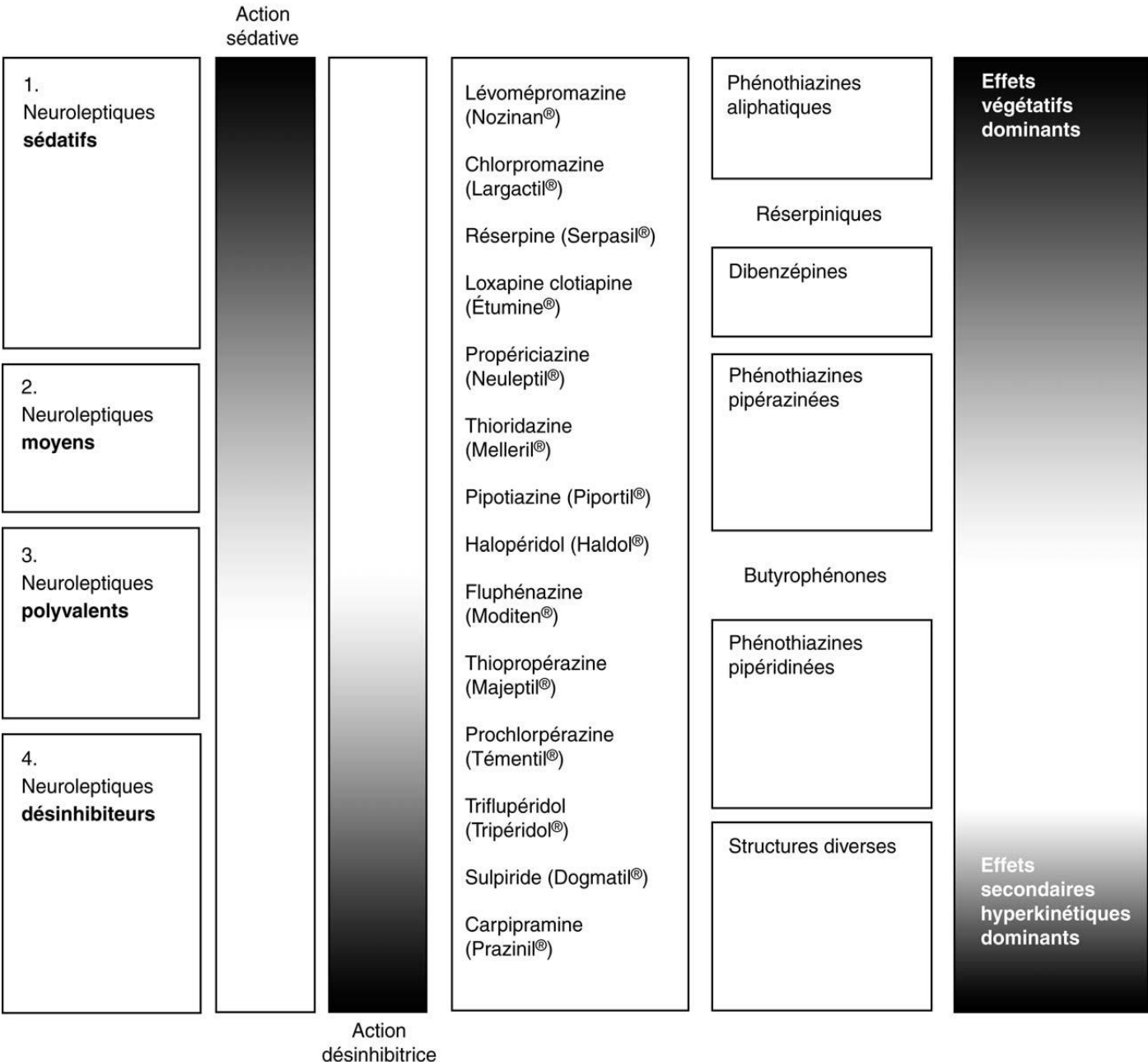
Agitation

Désinhibiteurs

Antipsychotiques

Sédatifs

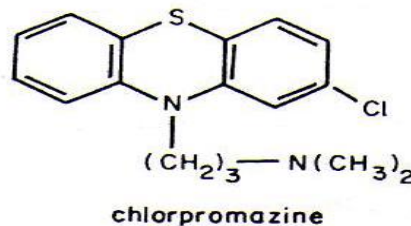
Classification de Deniker et Ginestet (1970)



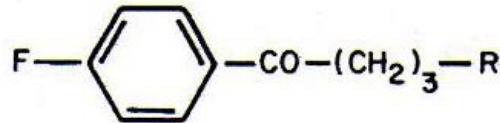
Classification des neuroleptiques

I- Les neuroleptiques conventionnels, typiques ou de 1ère génération:

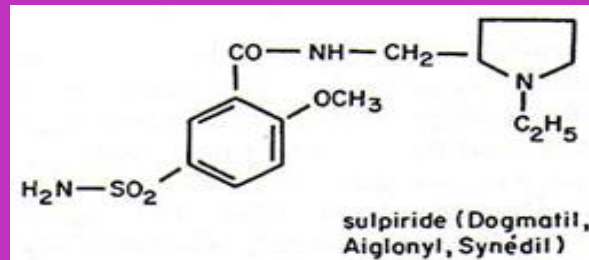
- Les phénothiazines



- Les butyrophénones



- Les benzamides ou anisamides



- Autres composés tricycliques

I- Les neuroleptiques atypiques ou de 2ème génération

- Les dibenzodiazépines et dérivés:

Clozapine

Olanzapine

- Les Benzisoxazoles: Risperidone

apparentées aux Butyrophénones

NEUROLEPTIQUES

Classification chimique

Phénothiazines et produits apparentés 	Chlorpromazine Largactil® Thioridazine Melleril® Périciazine Neuleptil® Lévomépromazine Nozinan® Cyamémazine Tercian®	Zuclopenthixol Clopixol® Flupentixol Fluanxol® Loxapine Loxapac® Thiopropérazine Majeptil® Fluphénazine Moditen®, Modecate® Pipothiazine Piportil®
Butyrophénones et dés pipéridinés 	Pipampérone Dipipéron® Halopéridol Haldol® Pimozide Orap® Penfluridol Semap®	
Benzamides	Sultopride Barnétil® Sulpiride Dogmatil®, Synédil® Tiapride Tiapridal®	
Antipsychotiques atypiques 	Amisulpride Solian® Aripiprazole Abilify® Clozapine Leponex® Risperidone Risperdal® Olanzapine Zyprexa® Quetiapine Xeroquel®	

NEUROLEPTIQUES

V-5 REPRESENTANTS

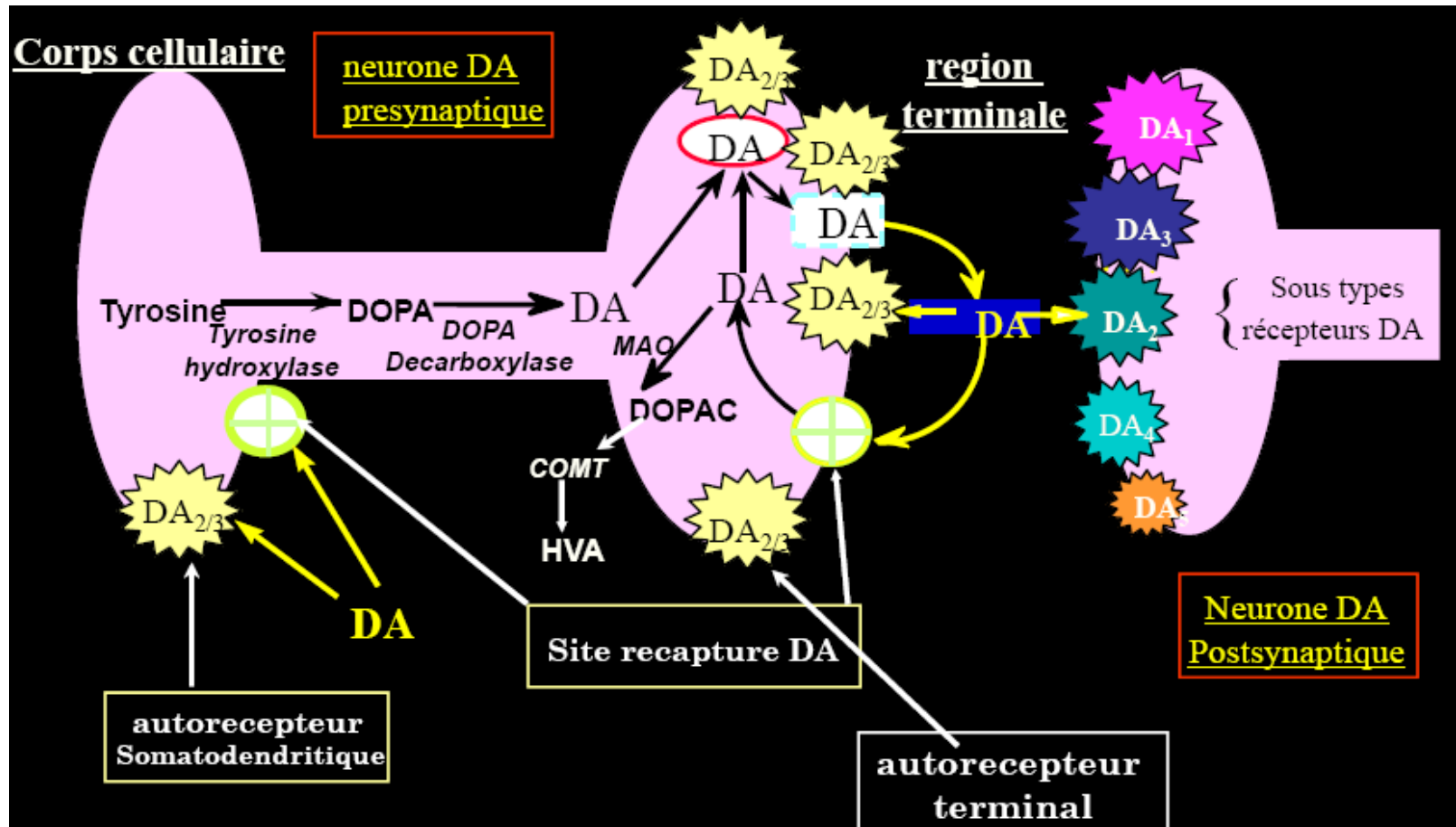
Classification thérapeutique

Antipsychotiques atypiques (NRL 2ème génération) 	Abilify® Leponex® Risperdal® Solian® Zyprexa® Xeroquel®	
NRL classiques antidéficitaires ou désinhibiteurs 	Prazinil® Orap® Dogmatil® Piportil®	
NRL classiques incisifs ou antiproductifs 	Haldol® Largactil® Moditen® Fluanxol® Semap®	
NRL classiques sédatifs	Tercian® Nozinan® Melleril® Neuleptil®	

Mécanisme D'action Des Neuroleptiques

- Dopaminergique**
- Sérotoninergique**
- Noradrénergique**
- Cholinergique**
- Histaminergique**
- Glutaminergique**

1- Système dopaminergique: Récepteurs dopaminergiques

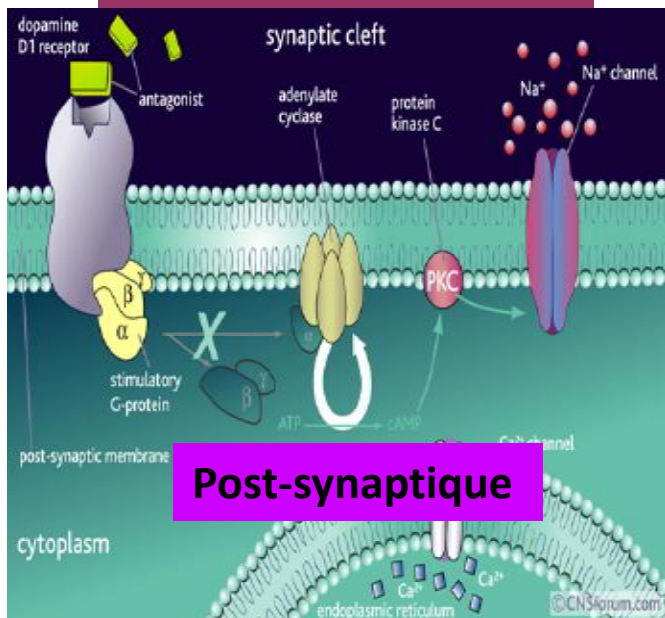


1- Système dopaminergique

Famille D1:

- Récepteur D1

- Récepteur D5

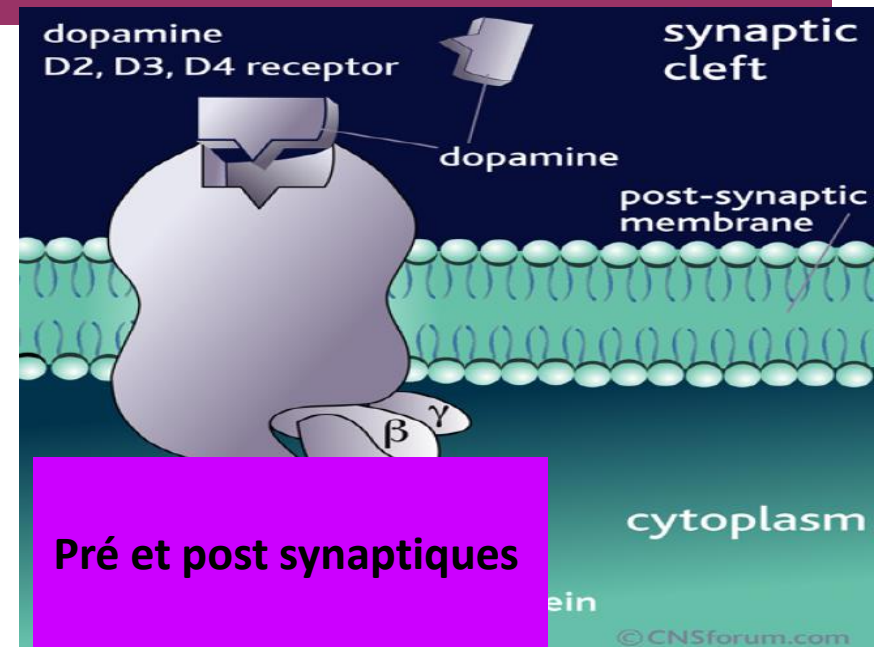


Famille D2:

Récepteur D3

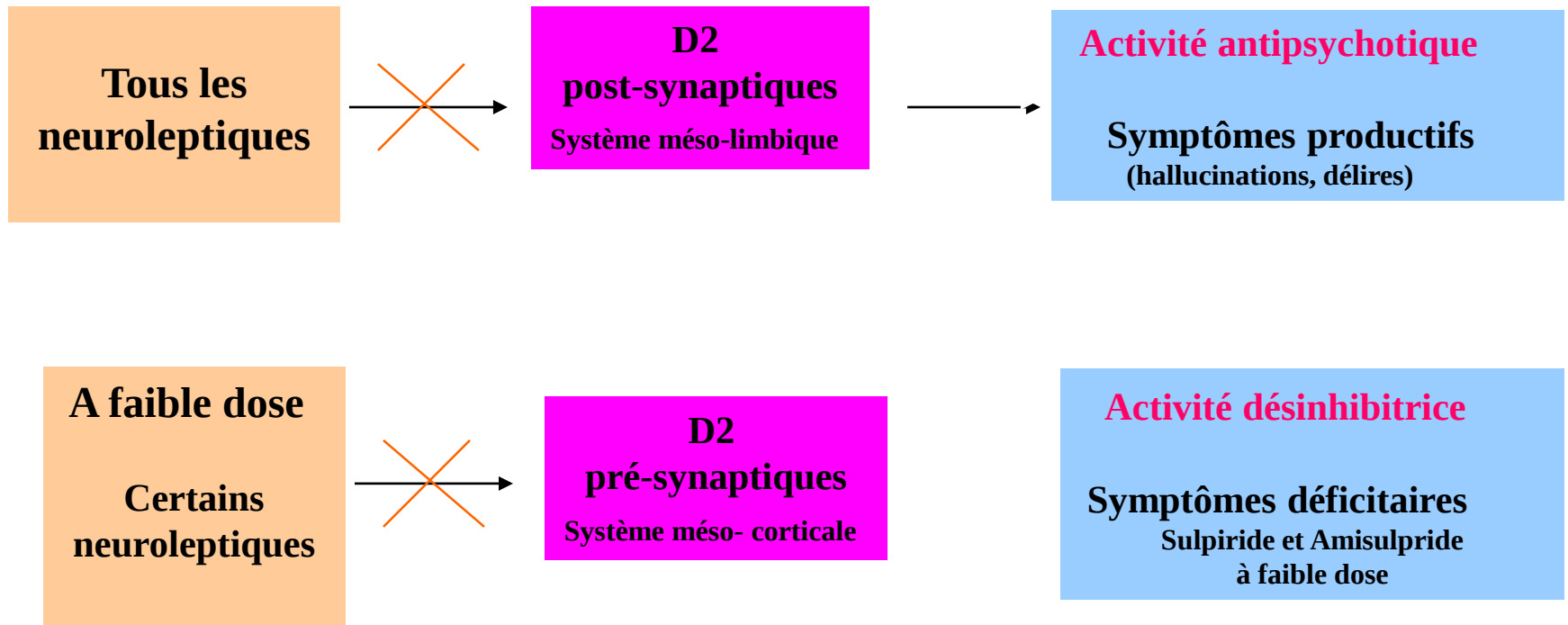
Récepteur D4

Récepteur D2



1. Système dopaminergique

Récepteur D2



1- Système dopaminergique

Récepteur D1

Récepteur D3 et D4

~~Activité antipsychotique~~

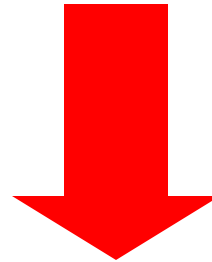
Amisulpiride

Clozapine

1- Système dopaminergique

Antagonisme D2 postsynaptiques
moins de 24 h

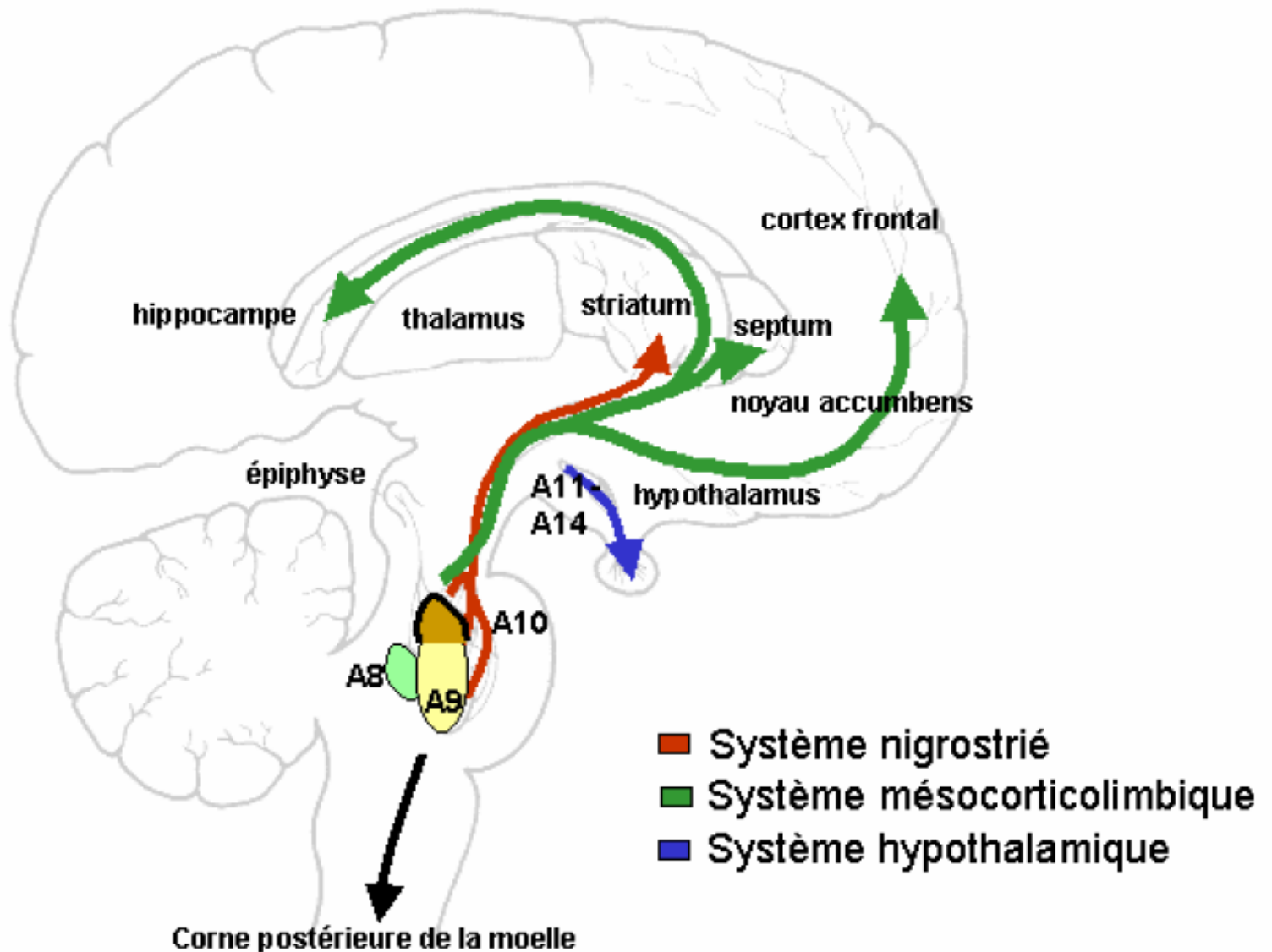
Activité antipsychotique
quelques semaines



Turn-over

Action des Neuroleptiques sur les autres voies dopaminergiques

Voies dopaminergiques



Action des Neuroleptiques sur les autres voies dopaminergiques

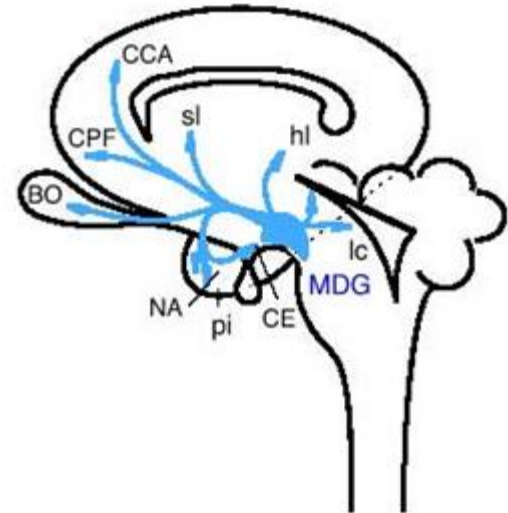
Système méso-cortico-limbique:

↓ Transmission DA méso-limbique :

Action antipsychotique

↑ Transmission DA méso-corticale:

Action antidéficitaire



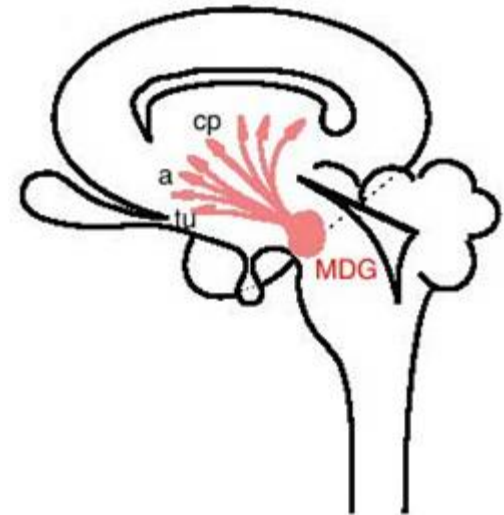
Action des Neuroleptiques sur les autres voies dopaminergiques

Système nigro-striatal :

Contrôle la motricité extrapyramidale

Neurones
dopaminergiques

= maladie de Parkinson



Blocage D2

Le syndrome extrapyramidal

akinésie, hypertonie...

A long terme

Hypersensibilisation récepteurs

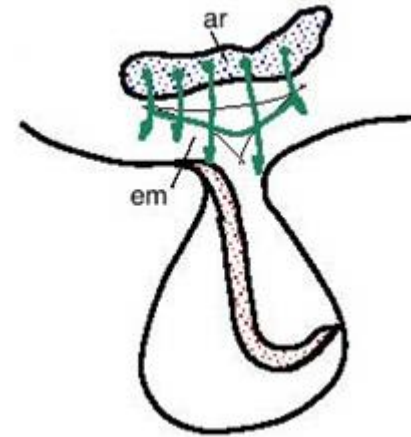
dyskinésie tardive

Action des Neuroleptiques sur les autres voies dopaminergiques

Système tubéro-infundibulaire:

Régulations hormonales

- Inhibition production-libération de prolactine
- Sécrétion de GH ou de TSH
- Libération de l'hormone mélanotrope
- Sécrétion de LHRH



Troubles endocriniens

Hyperprolactinémie

Action des Neuroleptiques sur les systèmes non Dopaminergiques

Système concerné

conséquences

**Blocage récepteurs
 $\alpha 1$ -adrénergiques**

↓TA

Sédation

Troubles de l'érection ou de l'éjaculation

**Blocage récepteurs muscariniques
- Périphériques**

→ Effets secondaires atropiniques sécheresse
de la bouche,
Constipation...



- Centraux

→ Troubles de l'attention voir une sédation

Effets anticholinergiques certains
neuroleptiques s'opposent à l'action
antagoniste D2 au niveau de la voie
nigrostriée.

Action des Neuroleptiques sur les systèmes non Dopaminergiques

Système concerné

conséquences

Blocage récepteurs à l'histamine

H1 et pas les H2

Sédation

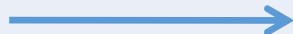
Augmentation de l'appétit
prise de poids



Blocage récepteurs sérotonine:

5-HT2

NL atypiques



Effet désinhibiteur / antidéficitaire
Diminution des effets indésirables
neurologiques

5-HT2c



Prise de poids



NEUROLEPTIQUES

Différentes voies d'administration

a- Per os

Différentes formes : cp, cp orodispersibles, gouttes buvables, solution buvables.

b- Injectable

Représentants		Utilisations
NRL inj. à action immédiate		Action rapide et brève utile dans l'urgence de l'agitation
NRL sédatifs Largactil® 25mg <i>IM</i> Tercian® 50mg <i>IM</i> Tiapridal® 100mg <i>IM-IV</i> Droleptan® 5mg <i>IM</i> Nozinan® 25mg <i>IM</i>	NRL polyvalents Haldol® 5mg <i>IM-IV-SC</i> Loxapac® 50mg <i>IM</i> Piportil® 10mg <i>IM</i> Zyprexa® 10mg <i>IM</i> Abilify® 7.5mg <i>IM</i>	
	NRL desinhibiteurs Dogmatil® 100mg <i>IM</i> Solian® 200mg <i>IM</i>	

NEUROLEPTIQUES

Différentes voies d'administration

b- Injectable

2-3 semaines
ou +

Représentants	Utilisations
NRL inj. à action prolongée (NAP)	• Trt au long cours des syndromes psychotiques et de leurs poussées aiguës. • Utiles en cas de non observance du traitement par voie orale. • Indications: patients réfractaires aux NRL oraux ou ayant fait de nombreuses rechutes sous thérapeutique alors que la pathologie était stabilisée en milieu hospitalier
Haldol decanoas® 50mg IM profonde Fluanxol LP® IM IM profonde Clopixol® AP 200mg IM profonde Clopixol® ASP 100mg, 50mg IM profonde Risperdalconsta LP® 25mg, 37.5mg, 50mg IM profonde Zypadhera® IM Xeplion® IM	

NEUROLEPTIQUES

Focus sur les NAP

b- Injectable

- **TOUS**: Administration par **voie IM**, à raison d'une injection toutes les 2 à 3 semaines ou plus, selon la spécialité

(avec une exception: **Clopixol® ASP** → durée de seulement 3 jours)

- Utilisables chez les **malades STABILISES**

- Relais!!!:

➤ Lors de la première injection (technique générale des « relais ») , on procède à une **administration simultanée d'un NRL « classique » à demi-vie courte et du NAP.**

➤ **Le NRL à demi-vie courte doit être poursuivi jusqu'à ce que le NAP commence à agir**

NEUROLEPTIQUES

Différentes voies d'administration

b- Injectable

Focus sur les NAP

DCI	Nom de spécialité	Délai d'obtention du taux sérique maximum	Demi-vie	Délai séparant deux prises
Fluphénazine	Modecate®	48h	7-10j	3-4sem
Perphénazine	Trilifan retard®	12h-5j		2-4sem
Flupenxitol	Fluanxol®	11-17j		2-3sem
Zuclopenthixol	Clopixol® ASP	36h		2-3j
Zuclopenthixol	Clopixol® AP	1sem	19j	2-4sem
Pipotiazine	Piportil L4®	5-11j		4sem
Halopéridol	Haldol decanoas®	1-2j	3sem	3-4sem
Risperidone	Risperdalconsta®	4-6sem		2sem

Neuroleptiques à action prolongée

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Penfluridol Semap ^R	Orale	4-8 h	4-10 jours	20-60	7 jours
Oéanthate de fluphénazine Moditen ^R	IM	48 h	87 H	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate ^R	IM	48 h	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Oéanthate de perphénazine Trilifan Retard ^R	IM	12 h - 5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP ^R	IM	11-17 jours		20-300 (<80 : antidéficit)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clopixol ASP ^R	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clopixol AP ^R	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piportil L4 ^R	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol decanoas ^R	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Rispéridone Risperdal Consta ^R	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines

IM : intra musculaire

h : heure

NEUROLEPTIQUES

INDICATIONS

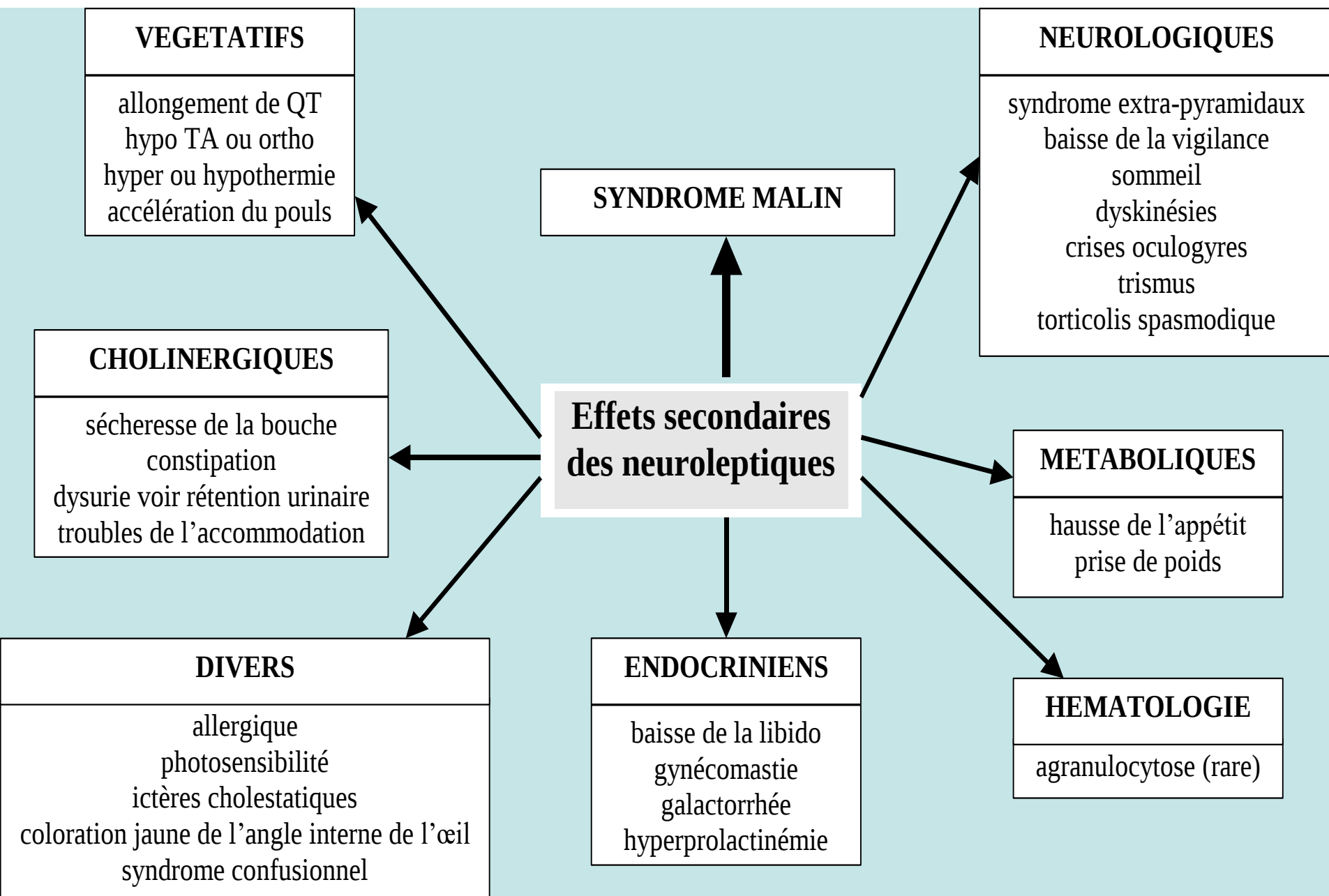
1. Indications psychiatriques

- **Schizophrénies**
- **Délires non schizophréniques**: psychose hallucinatoire chronique
- **Psychoses à mécanisme interprétatif**: délires paranoïaques
- **Psychoses aiguës**: accès maniaques, bouffées délirantes aiguës

2. Indications non psychiatriques

- **Neurologie**: traitement des mouvements anormaux choréïques
- **Action analgésique**: chez les cancéreux (à fortes doses), en cas de zona, névralgie faciale....
- **Prémédication anesthésique**: neuroleptanalgésie
- **Affections psychosomatiques**: colopathies, maladie ulcéreuse
- **Nausées, vomissements** (effets secondaires de chimiothérapie anticancéreuse): **Largactil®**, **Haldol®**, **Droleptan®**
- **Traitement préventif du syndrome de sevrage** à l'alcool, aux opiacés.
- **Hoquet, maladie des tics**: **Haldol®**

EFFETS INDESIRABLES



EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Corrections
EI NEUROLOGIQUES (selon chronologie d'apparition)	
• Signes extrapyramidaux précoces: dystonies (36 premières heures): protusion de la langue, trismus, crise oculogyre, hypersalivation, contorsions diverses (+++ avec phénothiaziniques – butyrophénones)	Adm° d'antiparkinsoniens anticholinergiques: Lepticur®, Artane®, Parkinane®, Akineton retard® BZP ou NRL sédatifs Diminution des posologies de NRL Arrêt antiparkinsoniens anticholinergiques
• Syndrome extrapyramidal (au cours des 1ères semaines de traitement): akinésie (rareté du mouvement et de la mimique), hypertonie plastique, tremblement de repos	
• Akathisie (le plus fréquent des effets extrapyramidaux): difficulté à rester assis – tasikinésie besoin de mouvement parfois irrépressible	
• Signes extrapyramidaux tardifs (au-delà des 3 mois): dyskinésies tardives	

EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Corrections
EI NEUROVEGETATIFS	
• <u>Hypotension artérielle orthostatique avec tachycardie réactionnelle</u>	Alitement strict, éviter de se lever trop rapidement Effortil® , Heptamyl®
• <u>EI anticholinergiques</u> - Sécheresse buccale (avec risque de caries dentaires) - Constipation chronique à surveiller pour éviter de sérieuses complications (occlusion intestinale) - Tachycardie, rétention urinaire - Elévation Pression intraoculaire, troubles de l'accommodation...	Gomme à mâcher, lavage de bouche à l'eau citronnée ou bicarbonatée, Sulfarlem® Régime riche en fruits et en légumes Laxatifs Forlax® ...

EFFETS INDESIRABLES

EI ENDOCRINIENS ET METABOLIQUES

- **Troubles du cycle menstruel**
(secondaires à une hyperprolactinémie induite par l'action antidopaminergique)
- **Syndrome d'aménorrhée-galactorrhée**
- **Gynécomastie**
- **Troubles sexuels**
- **Prise de poids**



Oestroprogestatifs

Diminution posologies NRL ou +
Parlodel®

Diminution des posologies des NRL
Régime, activité physique

EI PSYCHIQUES

Sédation, indifférence affective, états dépressifs, plus rarement syndrome confusionnel (favorisé par les anticholinergiques)

Diminution posologies NRL

EFFETS INDESIRABLES

SYNDROME MALIN HYPERTHERMIQUE NEUROLEPTIQUE

Hyperthermie majeure, déshydratation, tachycardie, convulsions, troubles de la conscience, troubles hydroélectrolytiques

Rare mais gravissime (risque de décès)

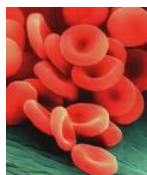
Réanimation et **Dantrium®**



EI HEMATOLOGIQUES

Clozapine LEPONEX®

→ risque d'**agranulocytose**



Surveillance stricte de la **NFS avec carnet de surveillance obligatoire pour chaque patient**

(NFS préalable puis hebdomadaire pdt 18 semaines, puis au minimum mensuelle)

EFFETS INDESIRABLES

Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

Syndrome assez rare

Urgence thérapeutique!!!, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (mortalité autour de 10-15%)

Neuroleptiques concernés: **TOUS !!!**

(butyrophénone et NRL retard+++),

Attention également aux NRL utilisés comme antiémétiques (Primpéran[®])

La dose de NRL n'est pas en cause.

Le **traitement** doit être **le plus précoce possible...** (or c'est un syndrome que l'on tarde souvent à évoquer)

EFFETS INDESIRABLES

Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

Circonstances de diagnostic:

- **Fièvre** (>38°5) associée à une **rigidité musculaire** et une **rhabdomyolyse** (traduite par l'élévation des CPK)
- survenant chez un sujet traité par NRL.
- il s'y associe:
 - des **troubles de la conscience** (confusion, coma, agitation)
 - des **troubles neurovégétatifs**: troubles du rythme cardiaque, variations de la PA (HTA)

Attention, les caractères cliniques peuvent ne pas être tous présents simultanément



EFFETS INDESIRABLES

Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

Traitement:

- Arrêt du médicament incriminé.
- **Refroidissement** et remplissage
- **DANTRIUM®** dantrolène inj.
- Oxygénothérapie

....

Contre-indication

- Hypersensibilité
- Maladie de Parkinson (NL incésifs)
- Glaucome à angle fermé (NL à activité anticholinergique)
- Adénome prostatique (idem)
- Personnes âgées : NL sédatifs > NL incisifs (une réponse exagérée avec des troubles confusionnels et pseudo-parkinsoniens)
- Troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires

Interactions médicamenteuses

Association	Effet	Conduite
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques, et tous dépresseurs du SNC	(+) sédation	Abstinence
Lait, café, thé, jus de fruits	Modification du pH gastrique + précipitation des phénothiazines	Intervalle de 2H
Anti-acides oraux, charbon, produits laitiers	(-) résorption par alcalinisation du bol alimentaire	à distance
Anticholinergiques (antiparkinsoniens, antispasmodiques, antihistaminiques anciens)	-(-)motilité digestive : résorption ↓ -(+) des effets latéraux anticholinergiques	Eviter
Lithium	↓ résorption de l'halopéridol, chlorpromazine ...	

Interactions médicamenteuses

Association	Effet	Conduite
Antidépresseurs tricycliques	- ↑ incidence des troubles du rythme - (-) réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	Adapter la posologie : ↓ doses ATD et NL
Antihypertenseurs et IMAO (+ phénothiazines)	Risque d'hypotension	Surveillance
L-DOPA, Bromocriptine	Antagonisme des R dopaminergiques	à distance
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	↓ effet hypoglycémiant	Ajuster
Digitaliques, médicaments à effet quinidine-like	↓ l'effet inotrope	Eviter
Médicaments leucopéniants (clozapine)	(+) effets hématotoxiques	





- Quels sont les effets pharmacologiques des neuroleptiques?
- Quel est l'effet indésirable lié à leurs utilisation? Est-ce qu'il est spécifique à une molécule?
- Quels sont ses symptômes? Et son traitement?



- Quelle est la relation entre les hormones et les neuroleptiques?
- Quelles sont les indications non psychiatriques des neuroleptiques?
- Quels sont les récepteurs cibles de l'effet antipsychotique?

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION