# Des Neuroleptiques aux Antipsychotiques

A. Erb, Mai 2018

# Introduction:

- Les neuroleptiques (NL):

  -progrès majeur de la psychopharmacologie

  -meilleure compréhension de la physiopathologie des psychoses

- Les antipsychotiques (AP):

  -Evolution ou révolution thérapeutique ?

  -Problème de terminologie

# Le problème de la terminologie

- Neuroleptiques « classiques » versus Neuroleptiques « atypiques »?
- Antipsychotiques:

-de 1ère génération: neuroleptiques

-2ème génération: rispéridone, olanzapine…

-3ème génération: aripiprazole

# PLAN

## I. Les antipsychotiques de 1ère génération: les NEUROLEPTIQUES

1. Rappel historique
2. Définition
3. Classifications
4. Effets pharmacologiques et mécanismes d'action
5. Indications et contre indications
6. Effets secondaires
7. Surveillance

## II. Les antipsychotiques de 2ème génération:

1. Classification
2. Mécanismes d'action
3. Effets secondaires

## III. Les antipsychotiques de 3ème génération: aripiprazole

# Première partie:

# ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION

# Les NEUROLEPTIQUES

# RAPPEL HISTORIQUE

*« L'essor de la chimiothérapie des psychoses a si profondément modifié l'évolution de la psychiatrie, qu'il est pratiquement impossible d'imaginer ce qu'elle était auparavant »*

Pierre Deniker

# THERAPEUTIQUES VEGETALES

## Calmants

pavot
mandragore
jusquiame
belladone
camphre

## Purgatifs

hellébore
scammonée
diaséné

**Saignées, douches, camisole…**

# PSYCHOTROPES SEDATIFS DE SYNTHESE

Laudanum

Chloral (1869)

Barbituriques (1903)

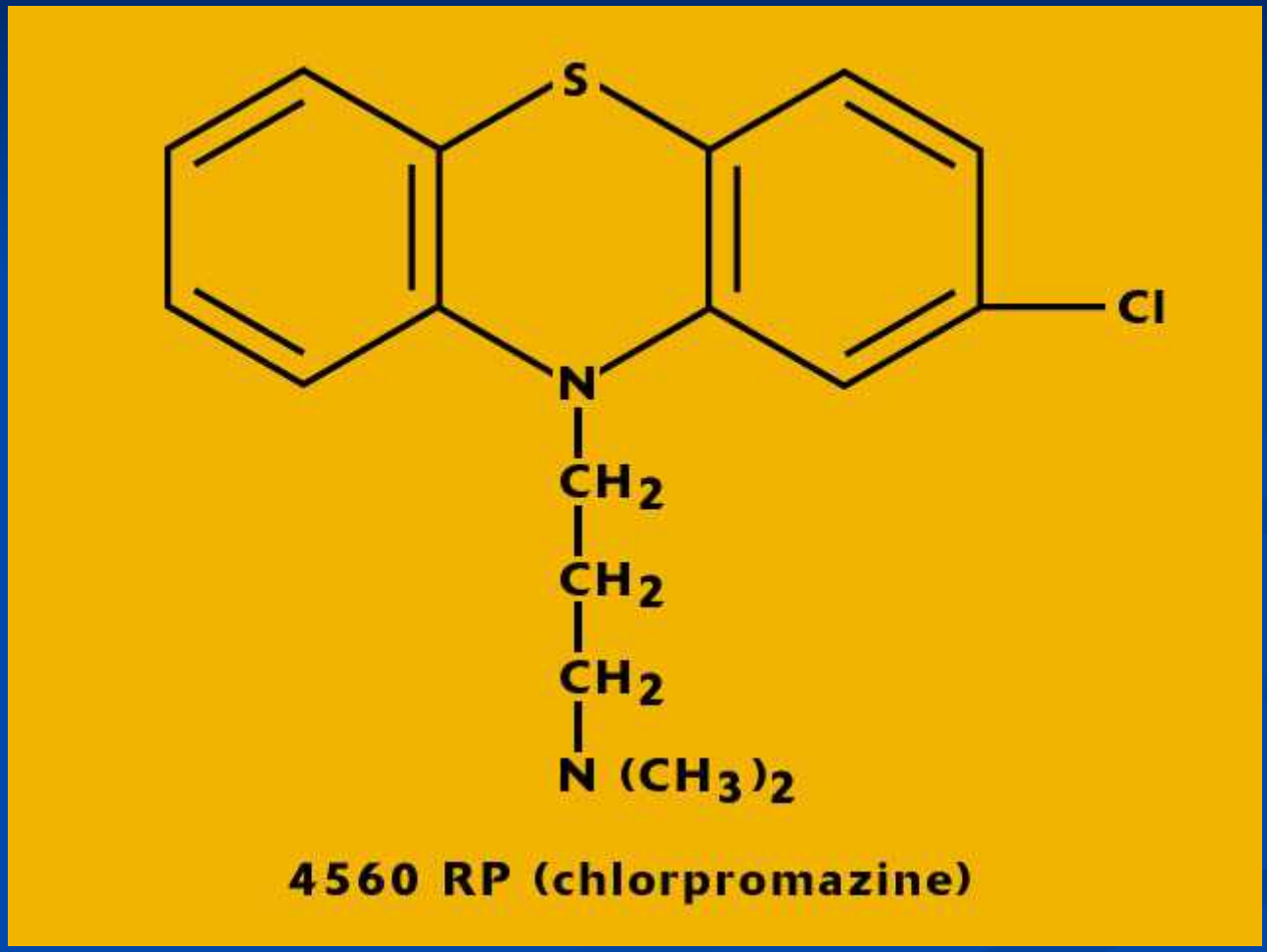
Cocktails sédatifs (v. 1930)

# L'avènement des neuroleptiques : les débuts d'une grande histoire

Issus des travaux sur les antihistaminiques

- synthèse (1937)
- essais dans la PMD (1943)
- essais dans l'agitation (1950)

# Molécule de chlorpromazine (1950)




4560 RP (chlorpromazine)

# chlorpromazine : premières indications

Henri Laborit
(1914 - 1995)

**Février 1952 : LABORIT**

Potentialisateur de l'anesthésie

Accessoirement inducteur du sommeil et générateur d'un état d'indifférence

Possible intérêt en chirurgie, en obstétrique et en neuropsychiatrie

**Mars 1952 : HAMON et coll.**

Effet sédatif d'une association chlorpromazine + barbiturique dans la manie

# chlorpromazine : intérêt confirmé dans la psychose en monothérapie Mai 1952

Jean Delay

Pierre Deniker

Efficace sur les psychoses (manie, schizophrénie) en monothérapie administrée de façon continue et prolongée

Induction d'un ralentissement et d'une indifférence

Carlsson : hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

# LARGACTIL® un produit à « large action »

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
CHLORHYDRATE de CHLORO-3 DIMETHYLAMINO-3' PROPYL-10 PHÉNOTHIAZINE
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 Mme Courvoisier, Mlle Kolsky, MM. Fournel, Ducrot et Koetschet,
LE LARGACTIL
4560 R. P. CHLORPROMAZINE
s'est révélé un MÉDICAMENT NEUROPLEGIQUE 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 hypnotiques et des analgésiques, ANTI-ÉMÉTIQUE, HYPNOTIQUE & SÉDATIF, le LARGACTIL trouve des indications d'emploi en chirurgie, obstétrique, pédiatrie, pathologie médicale, neuro-psychiatrie.
Le LARGACTIL, né en 1951, 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, remboursé par la Sécurité Sociale, est présenté en comprimés à 25 mg, en ampoules de 5 cm³ à 25 mg pour injections intramusculaires, en ampoules de 2 cm³ à 50 mg pour perfusions intraveineuses.
DOCUMENTATION ET ÉCHANTILLONS
SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE
SPECIA
MARQUES RHÔNE-POULENC
INFORMATION MÉDICALE : 28, COURS ALBERT-1er - PARIS - TÉLÉPHONE : BALZAC 14-50

## PROPRIETES

- calmant
- potentialisateur de l' anesthésie
- Antiémétique
- Hypnotique
- sédatif

## INDICATIONS

¤ chirurgie
¤ obstétrique
¤ pédiatrie
¤ médecine
¤ neuropsychiatrie

Reference Historique
1e Pot de fabrication
5 SUPPOSITOIRES à 0,100 g
LARGACTIL
CONSERVER LES SUPPOSITOIRES A L'ABRI DE LA LUMIÈRE
Vignette
LARGACTIL 100
LARGACTIL 100
LARGACTIL 100

# PSYCHOTROPES : des découvertes en cascade dans les années 50

## Thymorégulateurs

lithium, 1949

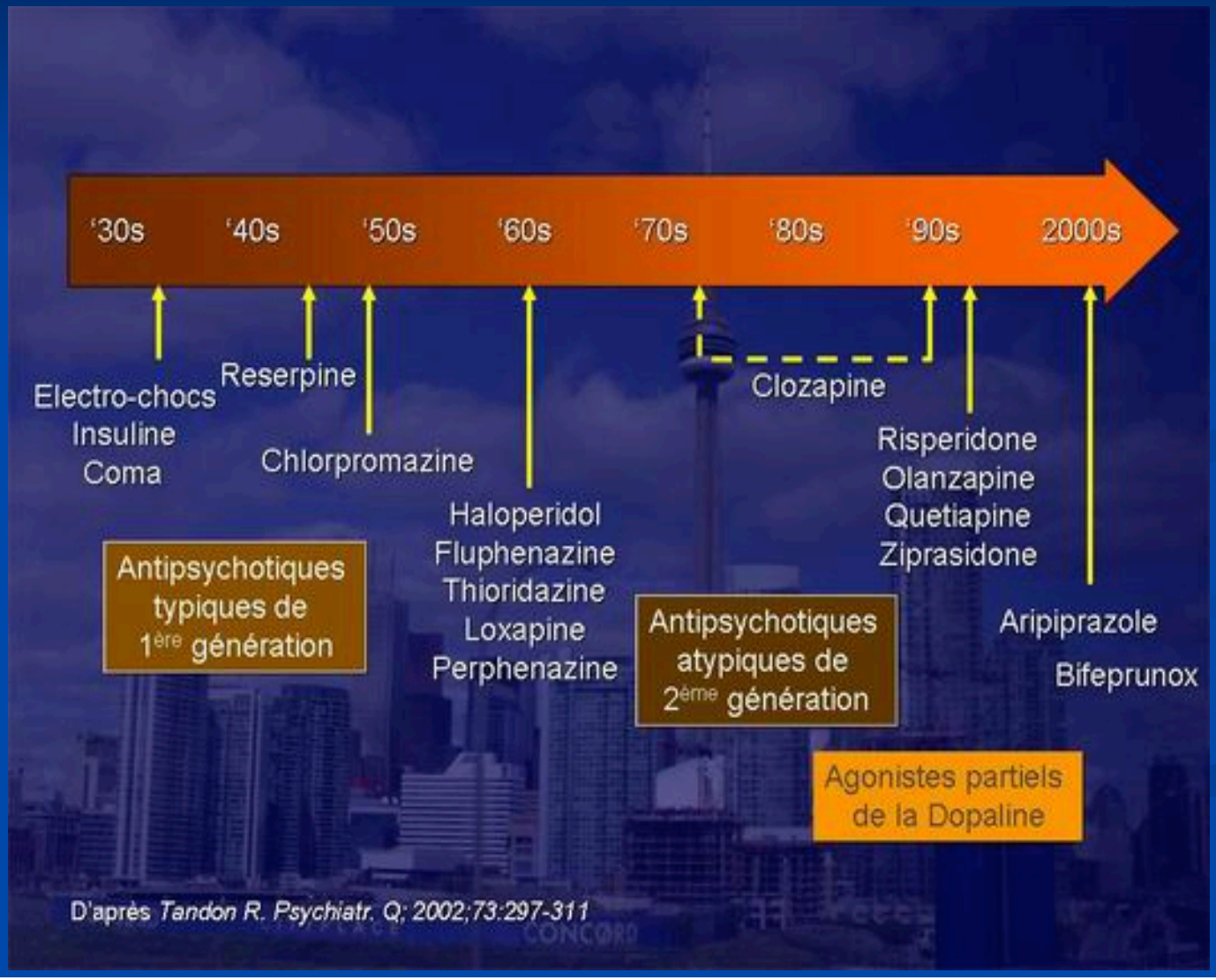
## Anxiolytiques

méprobamate (Equanil®), 1952
chlordiazépoxide (Librium®), 1961

## Antidépresseurs

iproniazide (Marsilid®), 1957
imipramine (Tofranil®), 1957

# Évolution des traitements des troubles psychotiques depuis les années 30



## Conséquences de la découverte des NL

- Revolution des modalités de l'assistance psychiatrique
- Modification profonde du cours évolutif des troubles psychotiques
- Bases de la psychopharmacologie et de la Psychiatrie biologique (théorie dopaminergique de la SZ)

•Transformation des conditions et des modalités de prise en charge:

-Réduction des durées d'hospitalisation

-Psychothérapies, sociothérapie

• Transformation du profil clinique et évolutif des SZ:

-Diminution des formes catatoniques

-Plus grande fréquence des formes atténuées ou résiduelles (« guérisons sociales »: traitements ambulatoires et possibilités de réinsertion+++)

# DEFINITION

# Neuroleptiques “classiques”

*Delay et Denicker (1957)*

- Création d’ un état d’indifférence affective

(rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, neutralité émotionnelle: action psycholeptique sans action hypnotique)

- diminution de l’ agressivité et de l’ agitation
- action réductrice des psychoses aigües et chroniques
- effets secondaires neurologiques et végétatifs
- action sous-corticale prédominante

→ Effets thérapeutiques indissociables des effets secondaires *(NL “typique”)*

Caractète “atypique” : peu d’effets secondaires neurologiques *(Clozapine-1959)*

# CLASSIFICATIONS

# I. Classifications thérapeutiques

*L'école française:*

- *Lambert et Revol* (1960): effets sédatifs (côté gauche de l'axe) et incisif (côté droit)

- *Delay et Deniker* (1961): histogramme des 3 types d'action (excitation, délire et hallucinations, inertie)

- *Bobon et coll.* (1972): effets quantifiés sur une étoile à 6 branches (anti-délirant, anti-autistique, ataraxique, anti-maniaque, adrénolytique et extrapyramidal)

- *Deniker et Ginestet* (1976): 4 catégories de NL:

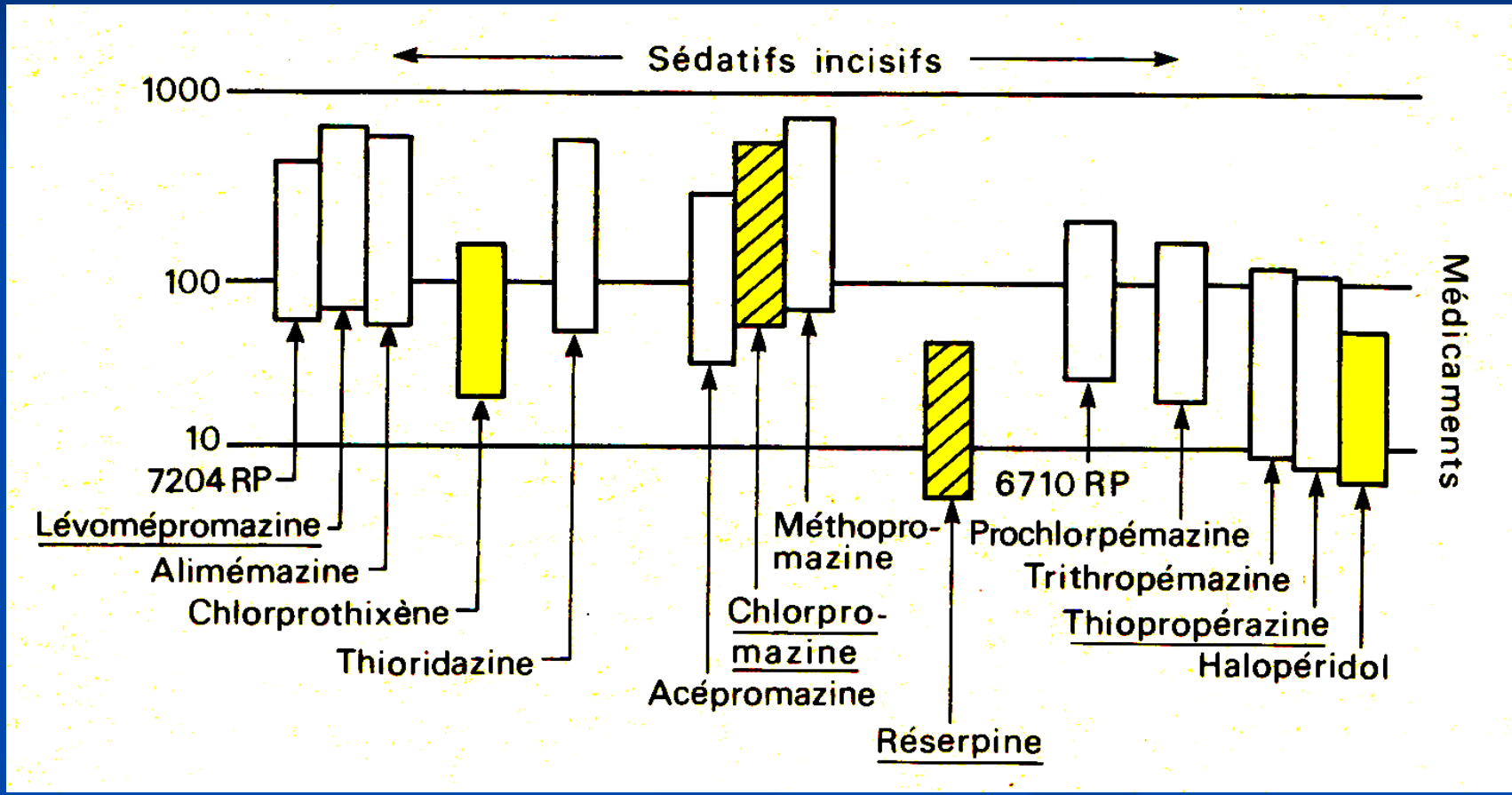
-Sédatifs: effets végétatifs importants (lévomépromazine)

-Polyvalents: actions sédative, réductrice ou désinhibitrice selon posologie (halopéridol)

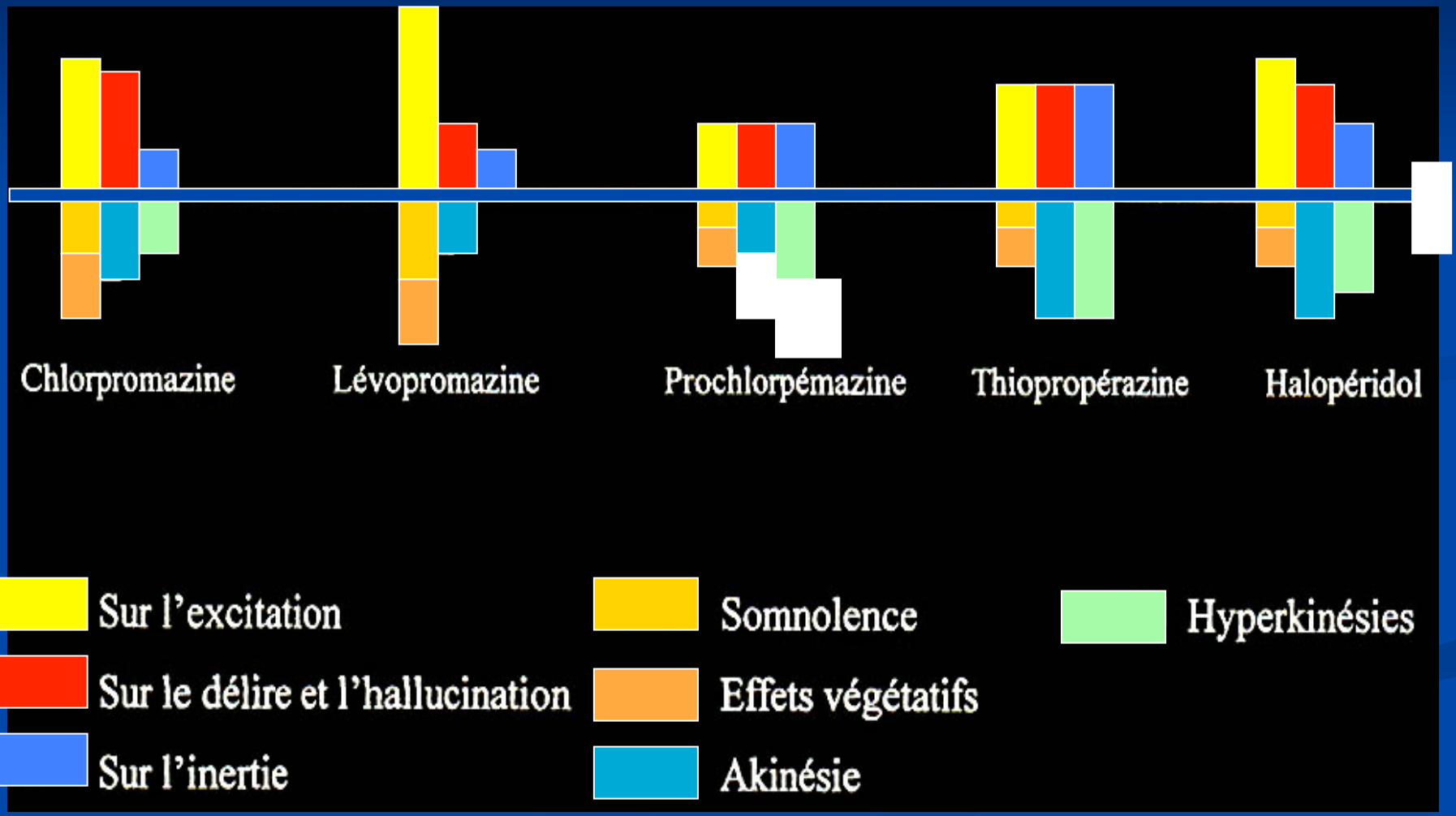
-Désinhibiteurs: avec effets neurologiques puissants (sulpride)

-Moyens: (thioridazine)

# NEUROLEPTIQUES : classification de Lambert et Revol, 1960



# NEUROLEPTIQUES : Histogramme d'action de Delay et Deniker, 1961



# NEUROLEPTIQUES : étoiles de Bobon, 1972

## EFFETS

AT: ataraxique

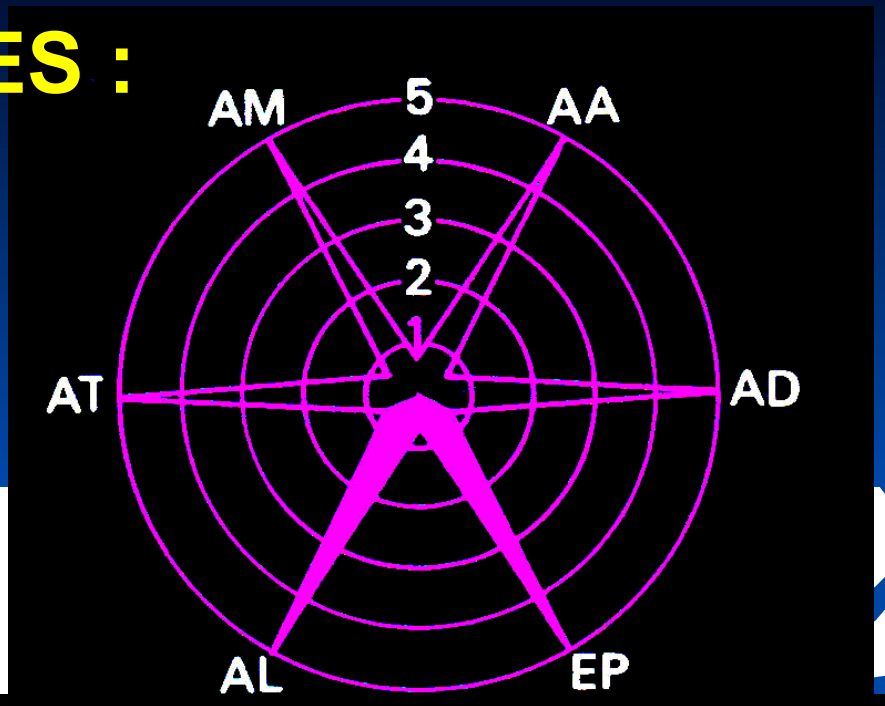
AM: antimaniaque

AA: antiautistique

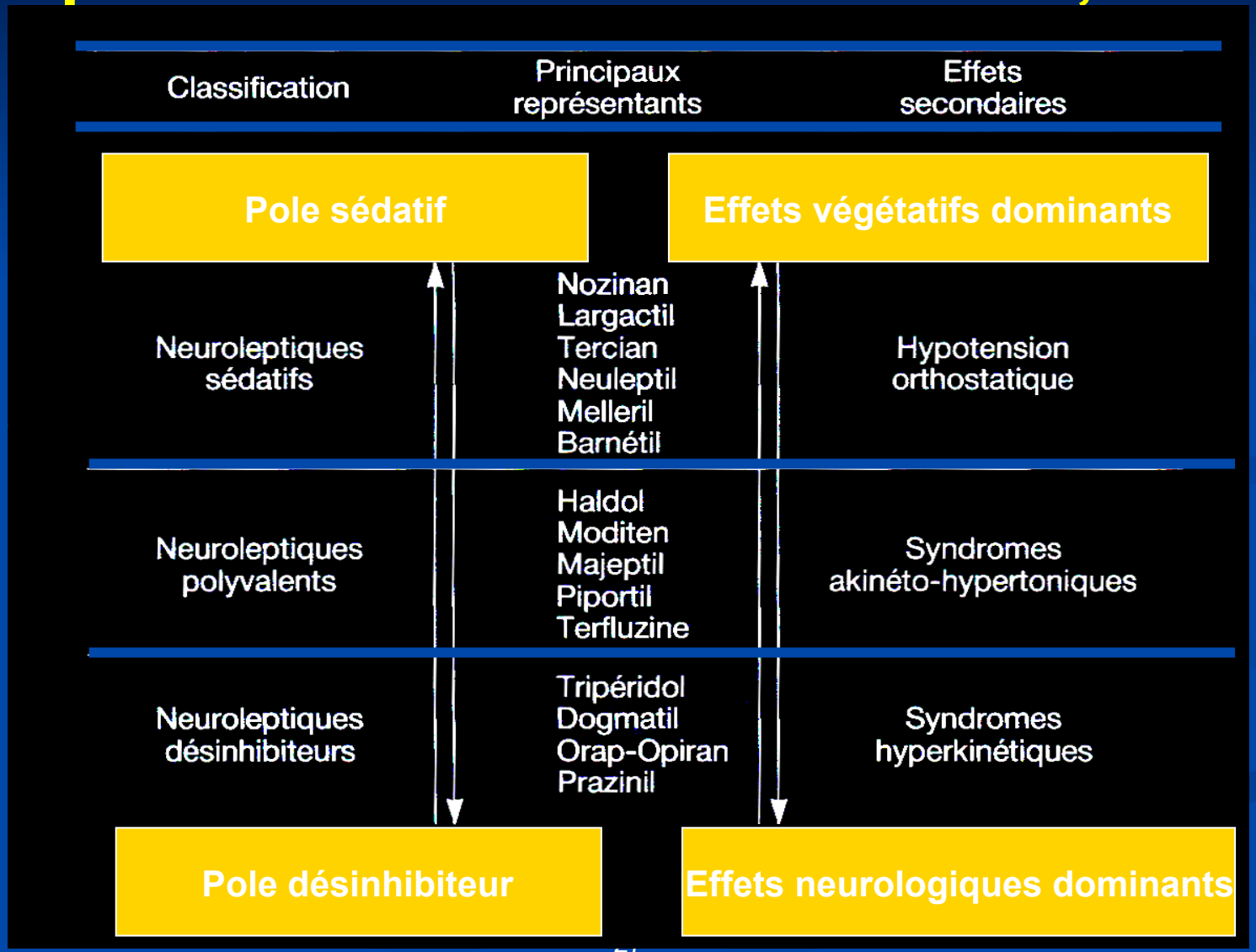
AD: antidélirant

EP: extrapyramidal

AL: adrénolytique



# NEUROLEPTIQUES : classification bipolaire de Deniker et Ginestet, 1973

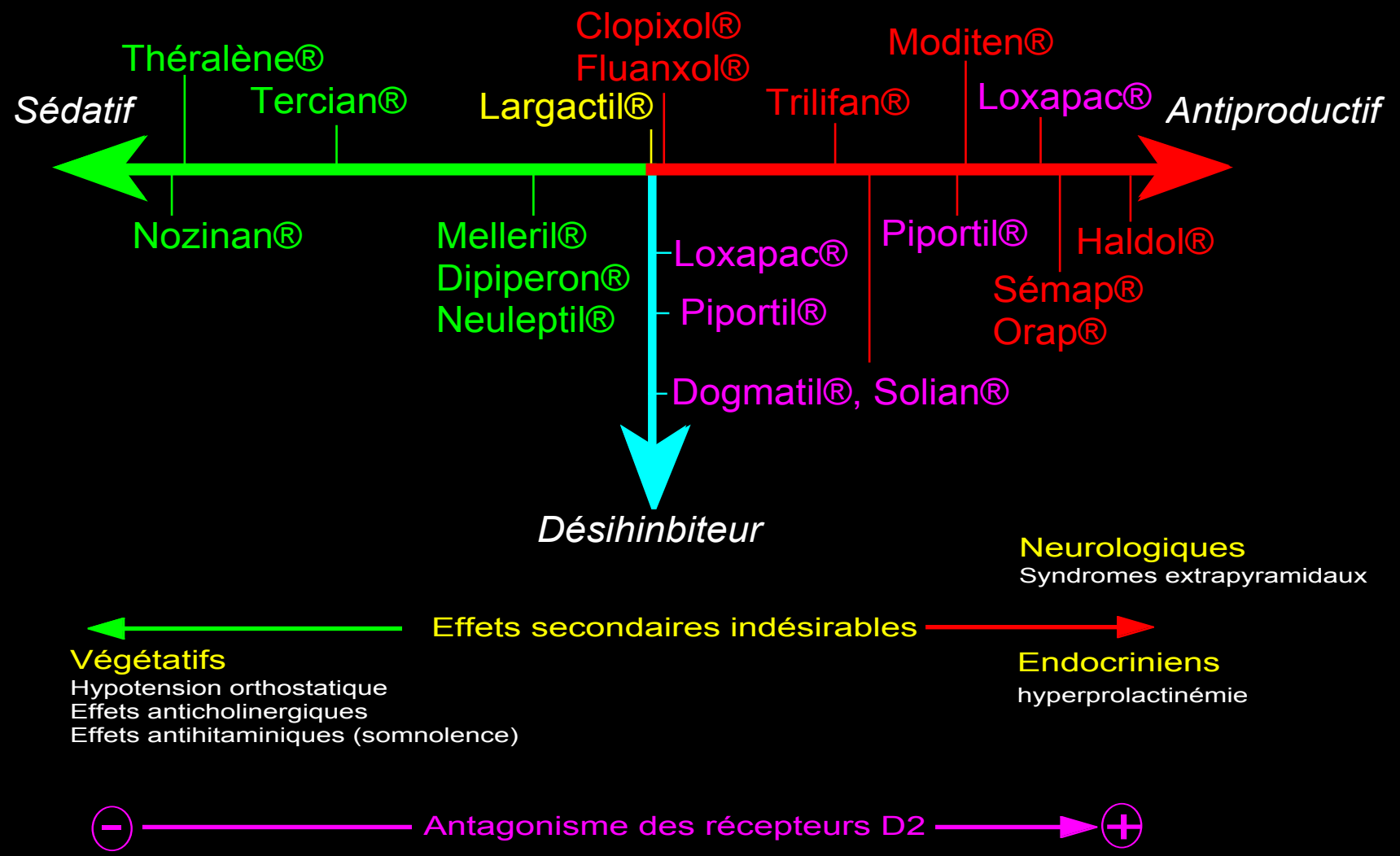


# Classification de Simon, Lecrubier, Puech (1983)

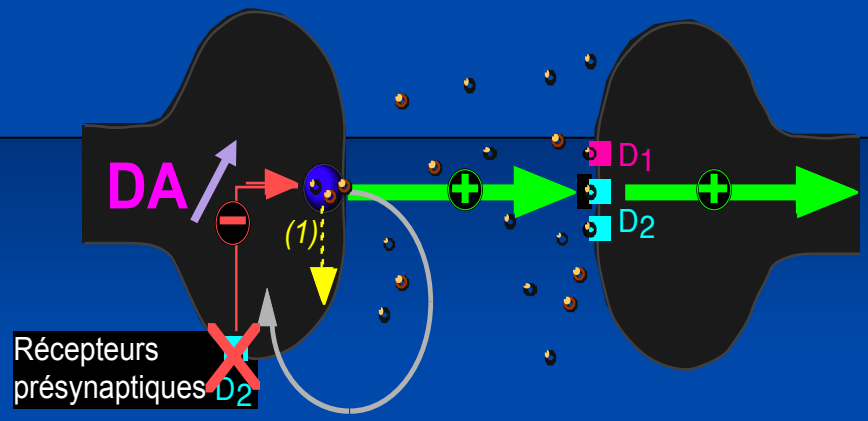
| | Sédation | Antiproductif | Antidéficitaire |
|---|---|---|---|
| Nozinan® | +++ | + | |
| Melleril® | | | |
| Neuleptil® | +++ | + | |
| Largactil® | ++ | +++ | |
| Haldol® | + | +++ | |
| Moditen® | + | +++ | ++ |
| Piportil® | 0 | +++ | ++ |
| Fluanxol® | + | | ++ |
| Terfluzine® | + | ++ | +++ |
| Orap® | 0 | ++ | +++ |
| Dogmatil® | 0 | ++ | +++ |
| Solian® | 0 | ++ | +++ |

# Classification des neuroleptiques de 1ère génération selon leur activité clinique

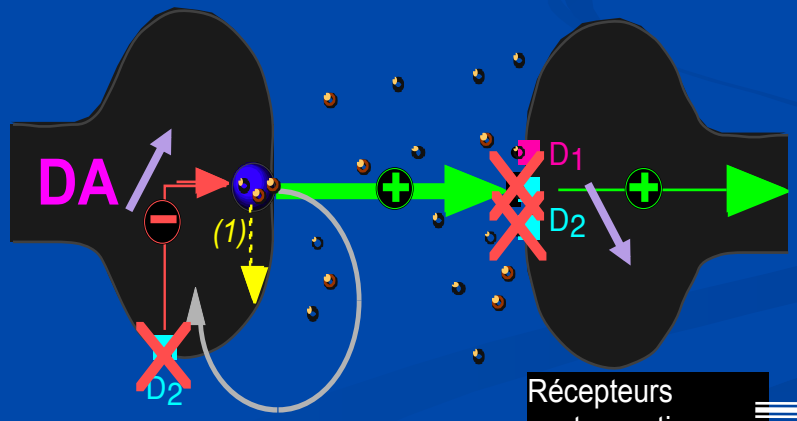
Macher, Duval et al. Synapse 2005; 214:41-53



# Action “désinhibitrice”




# Action “antidélirante”




Syndrôme Extrapyramidal

## *L'école américaine:*

- Les NL se distinguent par leur degré d'affinité pour le récepteur $D_2$, en NL « puissants » (high potency) et « faibles » (low potency)

- A titre d'exemple, 2 mg d'halopéridol correspondent à 100 mg de chlorpromazine

- **<u>Actuellement</u>**, on distingue:

1. L'effet sédatif

2. L'effet antiproductif ou antipsychotique (antidélirant)

3. L'effet désinhibiteur ou antidéficitaire

# 1. L'effet sédatif

- Touche les activités motrices, intellectuelles et thymiques.
- Il est à l'origine d'un état d'indifférence psychomotrice utile dans les phases aiguës des psychoses
- Les NL sédatifs ont généralement des effets secondaires neurovégétatifs prédominants, contrastant avec la faible incidence des effets extrapyramidaux

# 2. L'effet antiproductif

- Traduit l'efficacité thérapeutique sur les activités délirantes ou hallucinatoires

- Les NL antiproductifs induisent plus de manifestations extrapyramidales que de troubles neurovégétatifs

# 3. L'effet désinhibiteur ou antidéficitaire

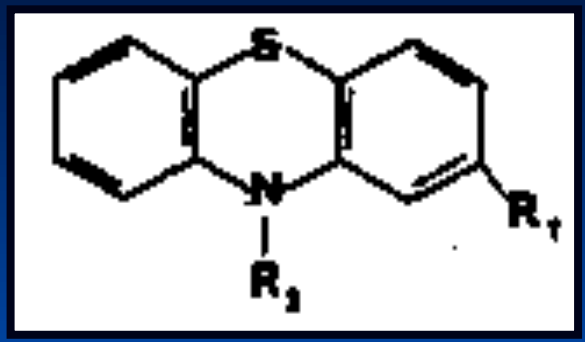
- Il correspond à l'efficacité de certains NL sur les symptômes déficitaires des psychoses:
- Indifférence, repli sur soi, perte d'initiative, émoussement affectif, pauvretés des expressions…

# II. Classification chimique

1. Phénothiazines (chlorpromazine: LARGACTIL)
2. Thioxanthènes (flupentixol: FLUANXOL)
3. Butyrophénones (halopéridol: HALDOL)
4. Benzamides (sulpiride: DOGMATIL)

# 1. Les phénothiazines

- **Structure: noyau tricyclique**




- **La nature de R2 détermine la sous classe du médicament:**

**-aliphatique:** (chlorpromazine (LARGACTIL), lévomépromazine (NOZINAN), cyamémazine (TERCIAN)

**-pipéridinée**: (pipothiazine (PIPORTIL), thioridazine (MELLERIL): risque d'allongement du QT, péricyazine (NEULEPTIL)

**-pipérazinée:** (fluphénazine: MODITEN, MODECATE)

- **Propriétés et effets secondaires:**

-P. aliphatiques: sédatives et effets neurovégétatifs (hypoTA due aux effets anti alpha-1)

-P. pipérazinés: effets incisifs et neurologiques puissants

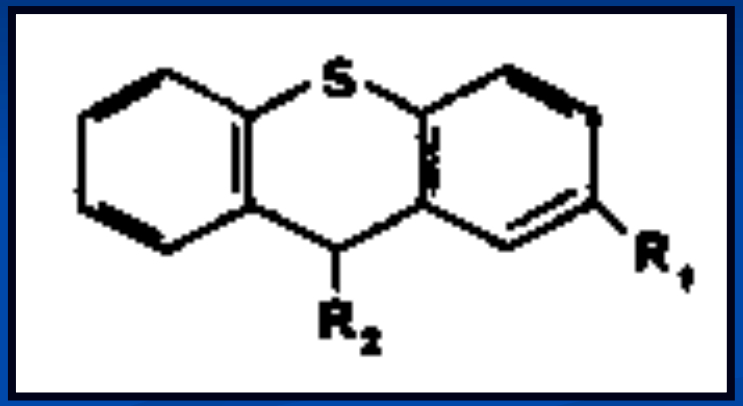
# NEUROLEPTIQUES : les phénothiazines

| | |
|---|---|
| **phénothiazines aliphatiques** | |
| chlorpromazine (LARGACTIL®), 1952 | *25 à 300 mg/j (max 600)* |
| lévomépromazine (NOZINAN®), 1957 | *25 à 200 mg/j (max 400)* |
| cyamémazine (TERCIAN®), 1972 | *25 à 300 mg/j (max 600)* |
| **phénothiazines pipérazinées** | |
| thiopropérazine (MAJEPTIL®), 1960 | *5 à 40 mg/j* |
| trifluopérazine (TERFLUZINE®), 1962 | *30 à 200 mg/j (max 400)* |
| fluphénazine (MODITEN®), 1966 | *25 à 300 mg/j (max 800)* |
| perphénazine (TRILIFAN®), 1968 | *n'existe plus que sous forme retard* |
| **phénothiazines pipéridinées** | |
| thioridazine (MELLERIL®), 1960 | *100 à 400 mg/j (max 800)* |
| propériciazine (NEULEPTIL®), 1963 | *30 à 100 mg/j (max 200)* |
| pipothiazine (PIPORTIL®), 1973 | *5 à 20 mg/j (max 30)* |

**Années d'AMM en France et posologies**
**(NB: se référer au Vidal®)**

# 2. Les thioxanthènes

• Elles dérivent des phénothiazines




• Structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone

• Composés à chaîne latérale pipéridinée:

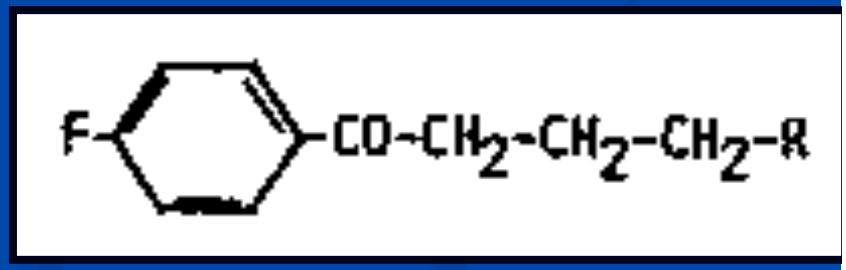
Flupentixol (FLUANXOL) et zuclopenthixol (CLOPIXOL)

# 3. Les butyrophénones

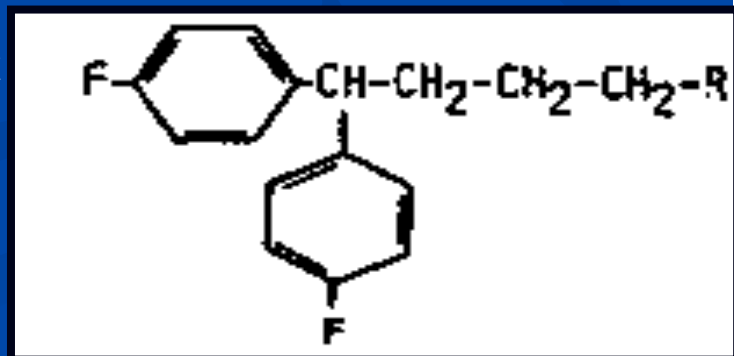
• Structure: cycle benzénique relié à un atome de F et à une chaîne pouvant comprendre des cycles

• 2 types de chaînes:

-pipéridinées: halopéridol (HALDOL), dropéridol (DROLEPTAN)




-diphénylbutylpéridines: pimozide (ORAP), penfluridol (SEMAP): affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs $D_2$



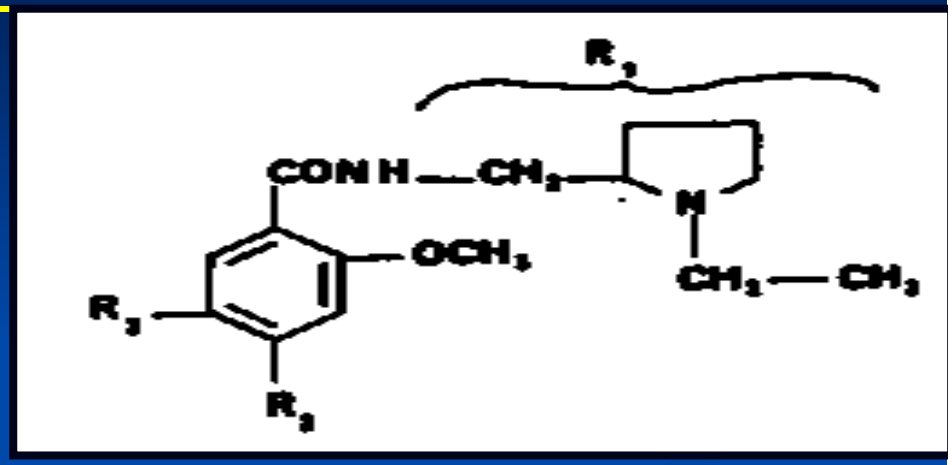
# NEUROLEPTIQUES : les butyrophénones

| | | |
|---|---|---|
| halopéridol (HALDOL®), 1960 | | *1 à 20 mg/j (max 40)* |
| *triflupéridol (TRIPERIDOL®), 1963* | | *disparu* |
| *fluanisone (SEDALANDE®), 1964* | | *disparu* |
| *benpéridol (FRENACTIL®), 1965* | | *disparu* |
| pipampérone (DIPIPERON®), 1967 | | *40 à 120 mg/j* |
| dropéridol (DROLEPTAN®), 1967 | | *5 à 20 mg/j* |
| penfluridol (SEMAP®), 1975 | ASP | *1 à 3 cp/semaine* |

| | |
|---|---|
| pimozide (ORAP®), 1960 | *2 à 10 mg/j (max 16)* |

**Années d'AMM en France et posologies**
**(NB: se référer au Vidal®)**

# 4. Les benzamides




- sulpiride (DOGMATIL)
- tiapride (TIAPRIDAL)
- sultopride (BARNETIL)
- amisulpride (SOLIAN)

- Effets prévalents sur la voie mésolimbique
- Propriétés:

-désinhibitrices et antidéficitaires à faible posologie

-antidépressive à doses faibles pour l'amisulpride

# Classification des antipsychotiques selon leur strucrue chimique

Neuroleptiques

**Phénothiazines aliphatiques:**
chlorpromazine (largactil®), lévomépromazine (nozinan®), cyamémazine (tercian®), alimemazine (théralène®), *trifluprомazine (psyquil®)*

**Phénothiazines pipéridinées:**
pipotiazine (piportil®), periciazine (neuleptil®), *thioridazine (melleril®)*

**Phénothiazines pipérazinées:**
fluphénazine (*moditen®*, modécate®), perphénazine (*trilifan®*), *thiopropérazine (majeptil®), trifluprомazine (terfluzine®)*

**Thioxanthènes:**
clopenthixol (clopixol®), flupentixol (fluanxol®)

**Butyrophénones:**
halopéridol (haldol®), pipampérone (dipipéron®), droperidol (*droleptan®*), *fluanisone (sédalande®)*

**Diphénylbutyl-pipéridine:**
pimozide (orap®, *opiran®*), penfluridol (*sémap®*)

**Benzamides substituées:**
amisulpride (solian®), sulpiride (dogmatil®), sultopride (*barnétil®*), tiapride (tiapridal®).

**Dibenzodiazépines, dibenzothiazépines:**
clozapine (léponex®), loxapine (loxapac®).

⇒ 1/3 des NL ne sont plus disponibles en 2016

En italique: arrêt commercialisation en France; NC: non commercialisé en France

# EFFETS PHARMACOLOGIQUES ET MODE D'ACTION

# NEUROLEPTIQUES et DOPAMINE

- 1957: découverte de la Dopamine (DA)

(Montagu, 1957)

- 1959: la DA n'est pas qu'un simple précurseur de la NA

- 1962: les neuroleptiques augmentent la synthèse de DA

(Carlsson, 1962)

- Les neuroleptiques (NL) agissent sur le système dopaminergique:

→ Blocage des récepteurs $D_2$++

- MAIS aussi:

- blocage des récepteurs muscariniques: action anticholinergique (bouche sèche, troubles de l'accommodation, constipation)

- blocage des récepteurs histaminiques (prise de poids, sédation)

- Blocage des récepteurs adrénergiques alpha1: (hypotension orthostatique)

- **Rappel du rôle du système dopaminergique:**

-Régulation de la vie émotionnelle et contrôle de la motivation

-Modulation de la perception

-Organisation des comportements adaptatifs

-Contrôle de la motricité

-Inhibition de la sécrétion de la prolactine

# Le système dopaminergique

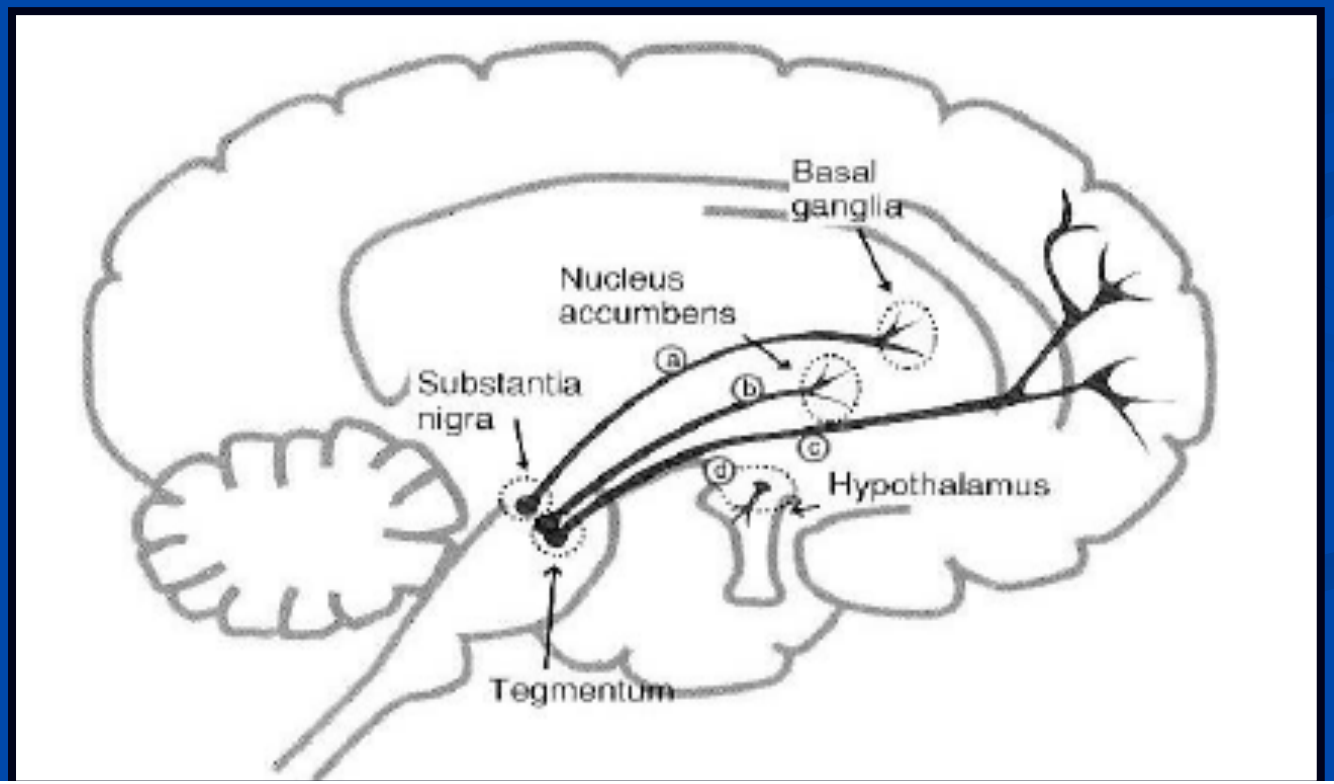
- 4 voies dopaminergiques cérébrales

**a) Nigro-striatale**

**b) Mésolimbique**

**c) Mésocorticale**

**d) Tubéro-infundibulaire**



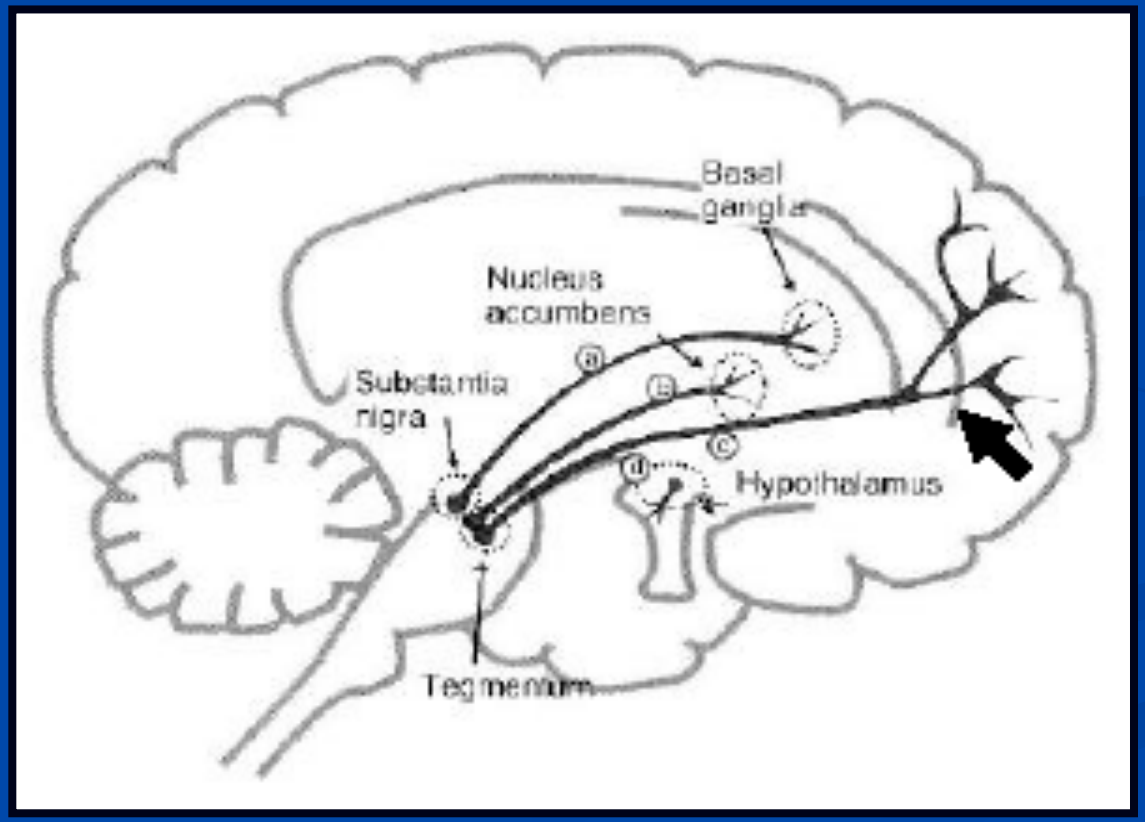
# L'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie:

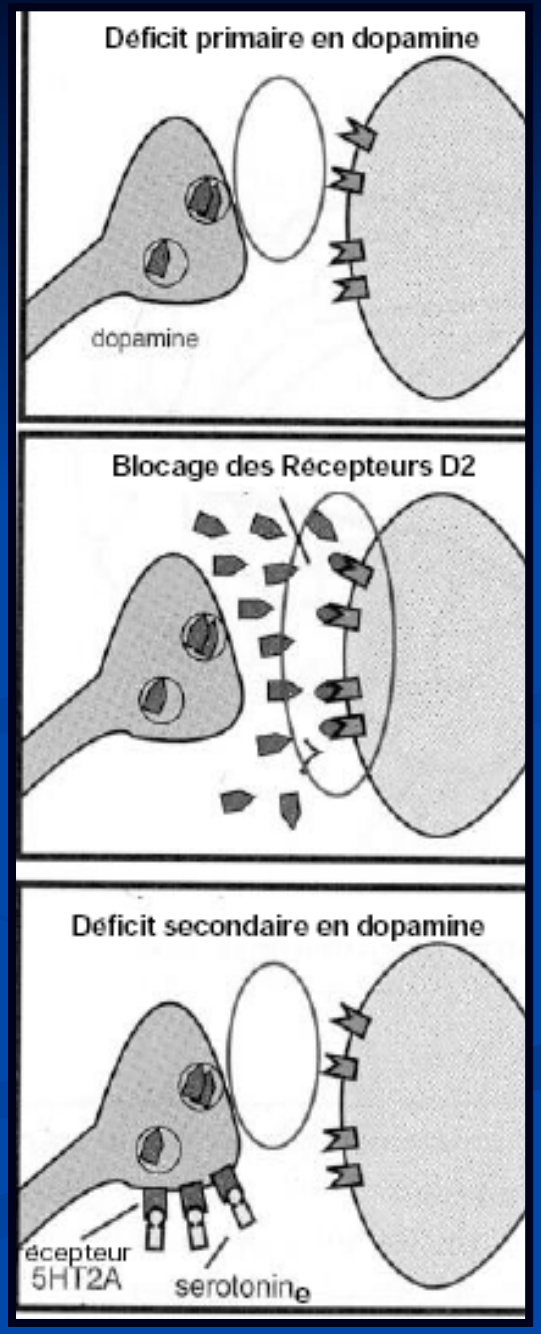
- Les troubles psychotiques:

→ **Dysfonctionnement DA au niveau cortical et limbique:**

# HypoDA mésocorticale:

- Symptôme négatifs
- Troubles cognitifs



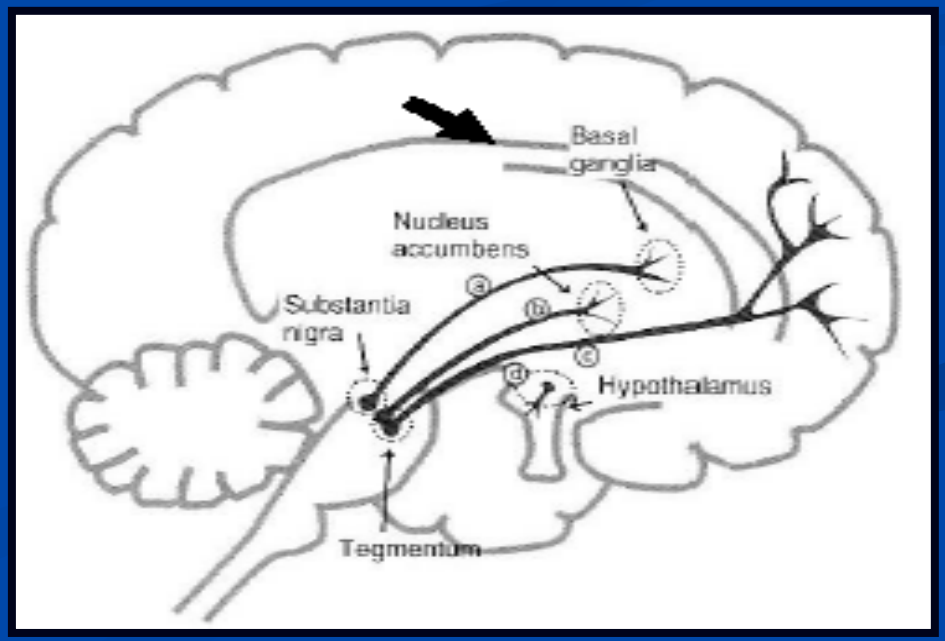
- **<u>HyperDA mésolimbique:</u>**

-Hallucinations auditives

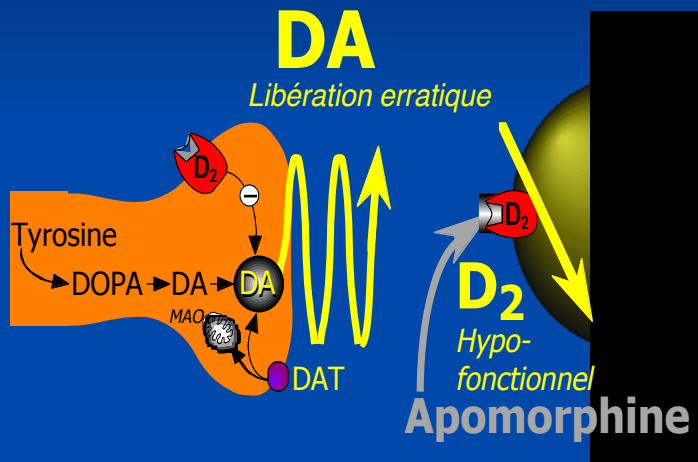
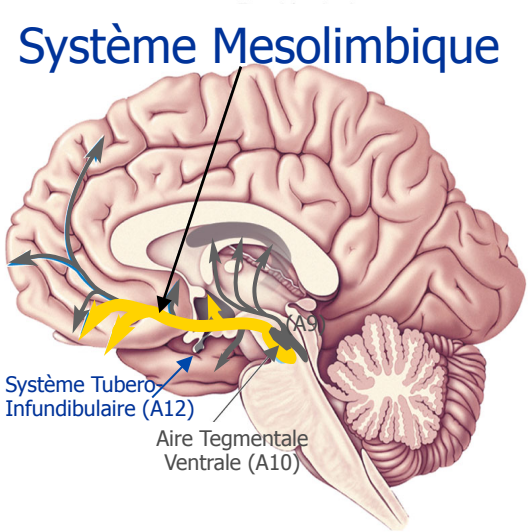
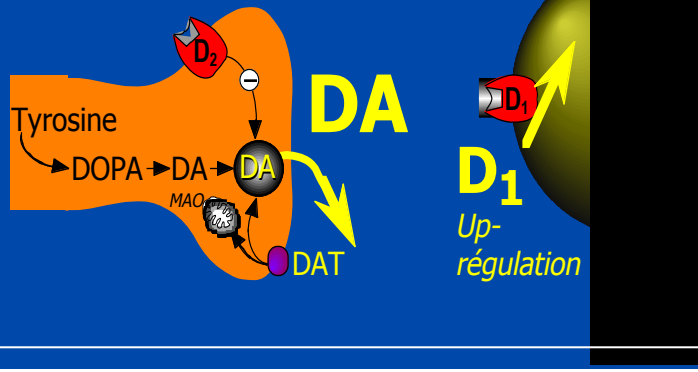
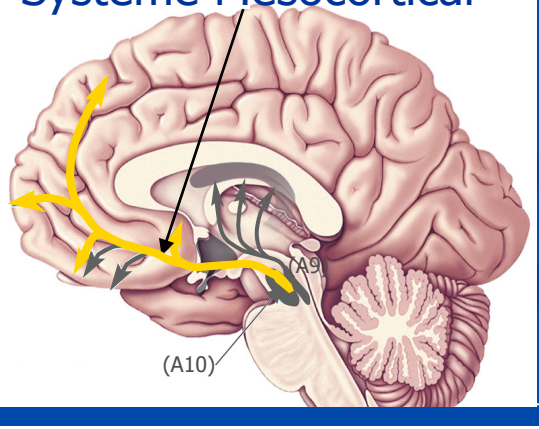
-Délire

-Troubles du cours de la pensée

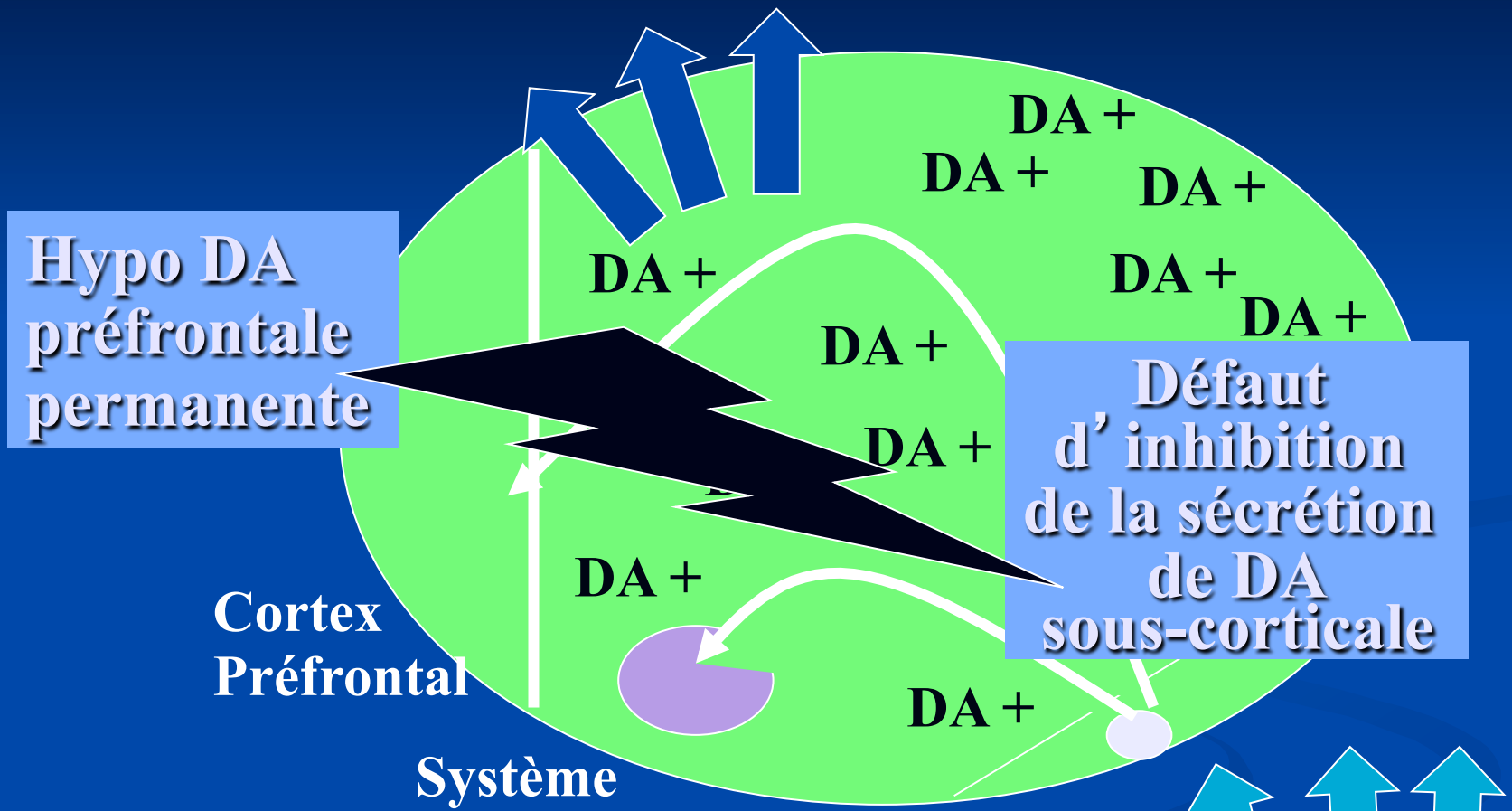
-Agressivité, hostilité



# Dysrégulations dopaminergiques et syndromes schizophréniques

| Dysrégulations DA | Systèmes DA | Syndromes |
|---|---|---|
|  |  | "Productif" |
|  |  | "Déficitaire" |

# SYMPTÔMES POSITIFS




**Diminution du contrôle descendant de la libération de Dopamine** (Grace, 1984)

## •Le blocage des récepteurs $D_2$ par les NL:

-Tous les NL bloquent les récepteurs post-synaptiques $D_2$

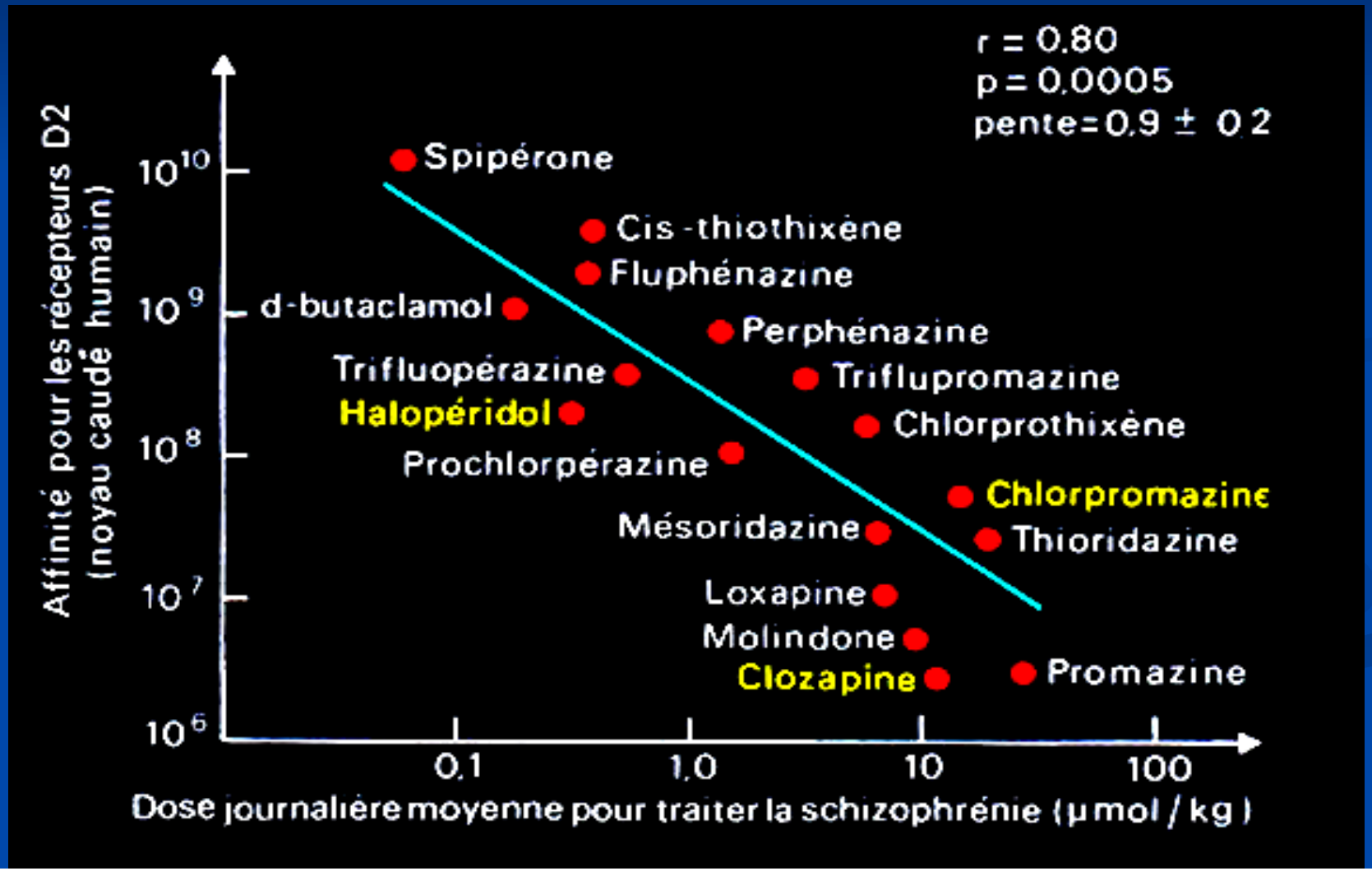
-L'efficacité *et* les effets secondaires sont corrélés à la capacité de blocage $D_2$

- S. mésolimbique: action antipsychotique
- S.mésocortical: aggrave les s. négatifs et t. cognitifs
- S.nigrostrié: effets neurologiques (syndrome extrapyramidal)
- S. tubéro-infandibulaire: effets endocriniens

- un médicament serait actif à partir de 65-70% d'occupation, les EI neurologiques apparaissant à partir de 80% d'occupation

# NEUROLEPTIQUES : relation entre la posologie moyenne efficace et l'affinité pour les Récepteurs D2

(Seeman, 1981)



# Les différents antipsychotiques

⇒ selon leurs effets cliniques

⇒ et leurs cibles neurobiologiques

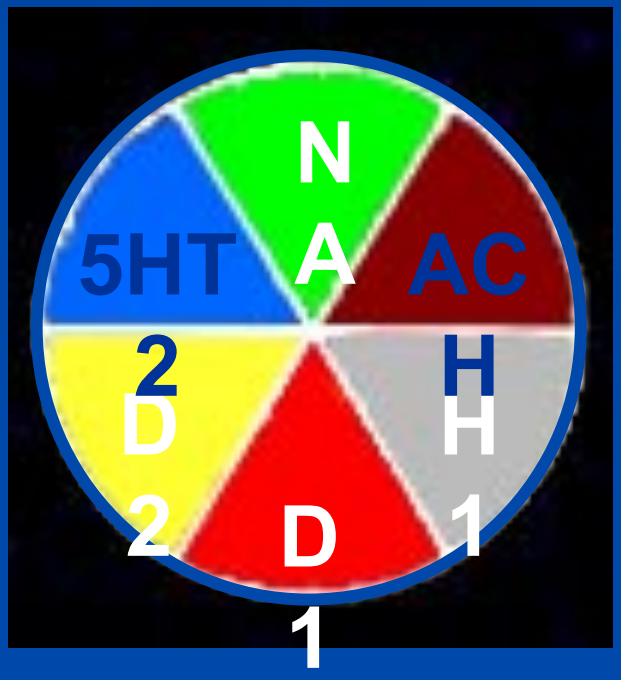
***Récepteurogramme global des antipsychotiques (AP)***

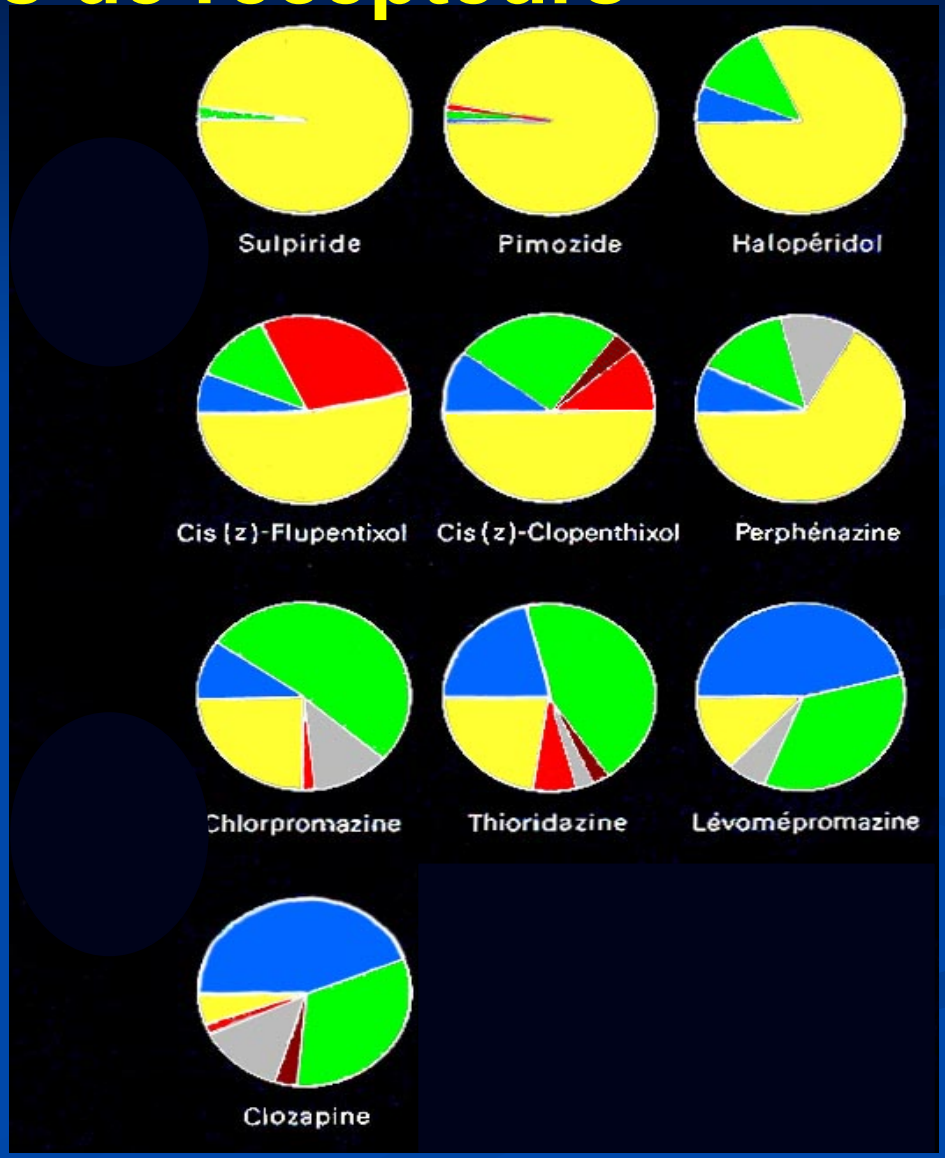
| | DA | 5-HT | ACh | histamine | NA |
|---|---|---|---|---|---|
| **AP sédatifs** | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| **AP incisifs** | +++ | + | + | + | + |
| **AP atypiques** | ++ | +++ | +++ | ++ | +++ |

Cette classification indique globalement les actions (antagonistes), pour les classes d'antipsychotiques et pour les classes de récepteurs.

# NEUROLEPTIQUES : affinité pour divers types de récepteurs

Hyttel, 1985



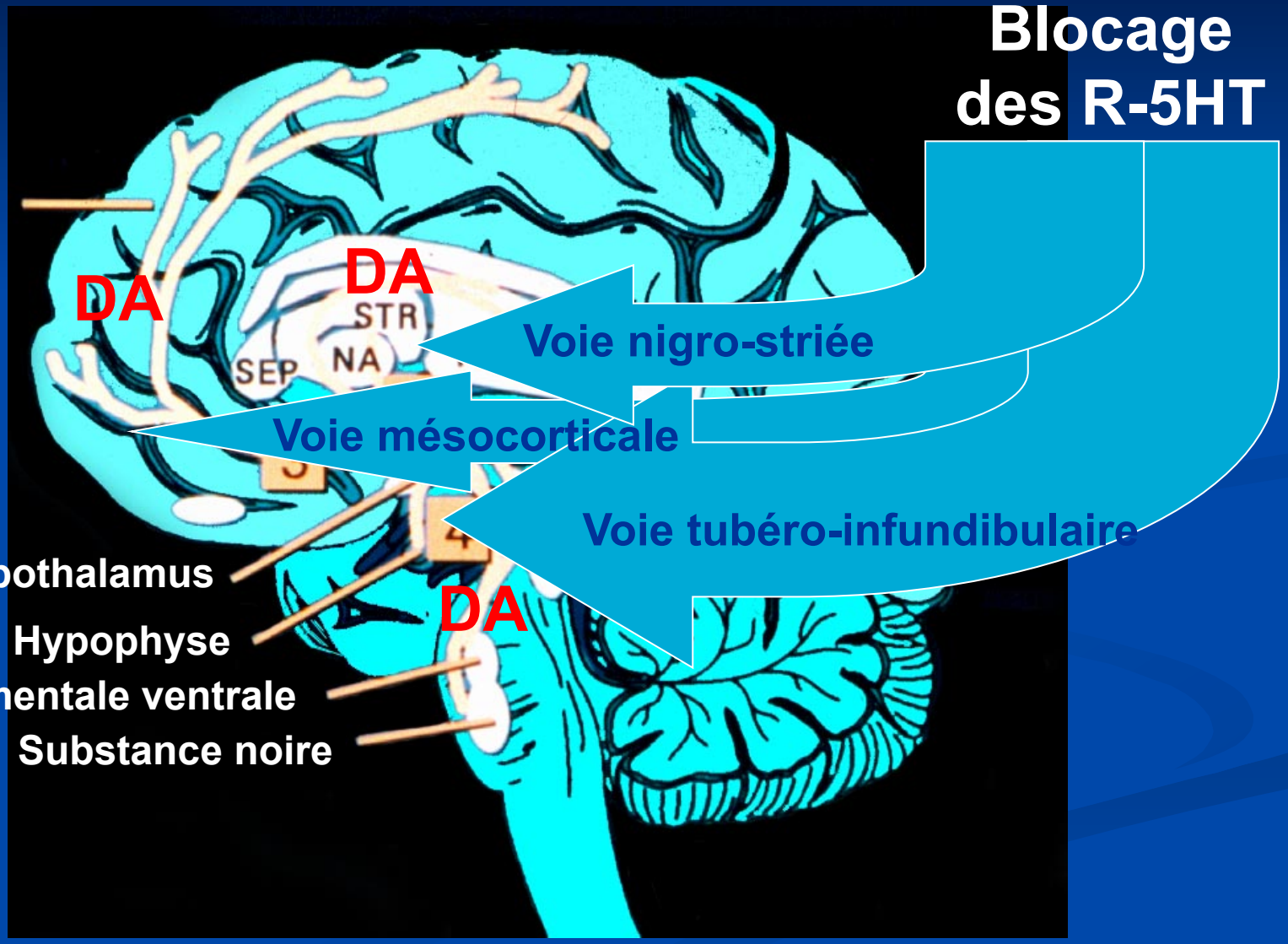
# NEUROLEPTIQUES et SEROTONINE

- analogie structurale entre le LSD et la sérotonine (5HT)

- le LSD perturbe la transmission 5HT → hypothèse d'une perturbation 5HT dans la schizophrénie

# BALANCE DOPAMINE / SEROTONINE

# INTERACTIONS DA / 5HT

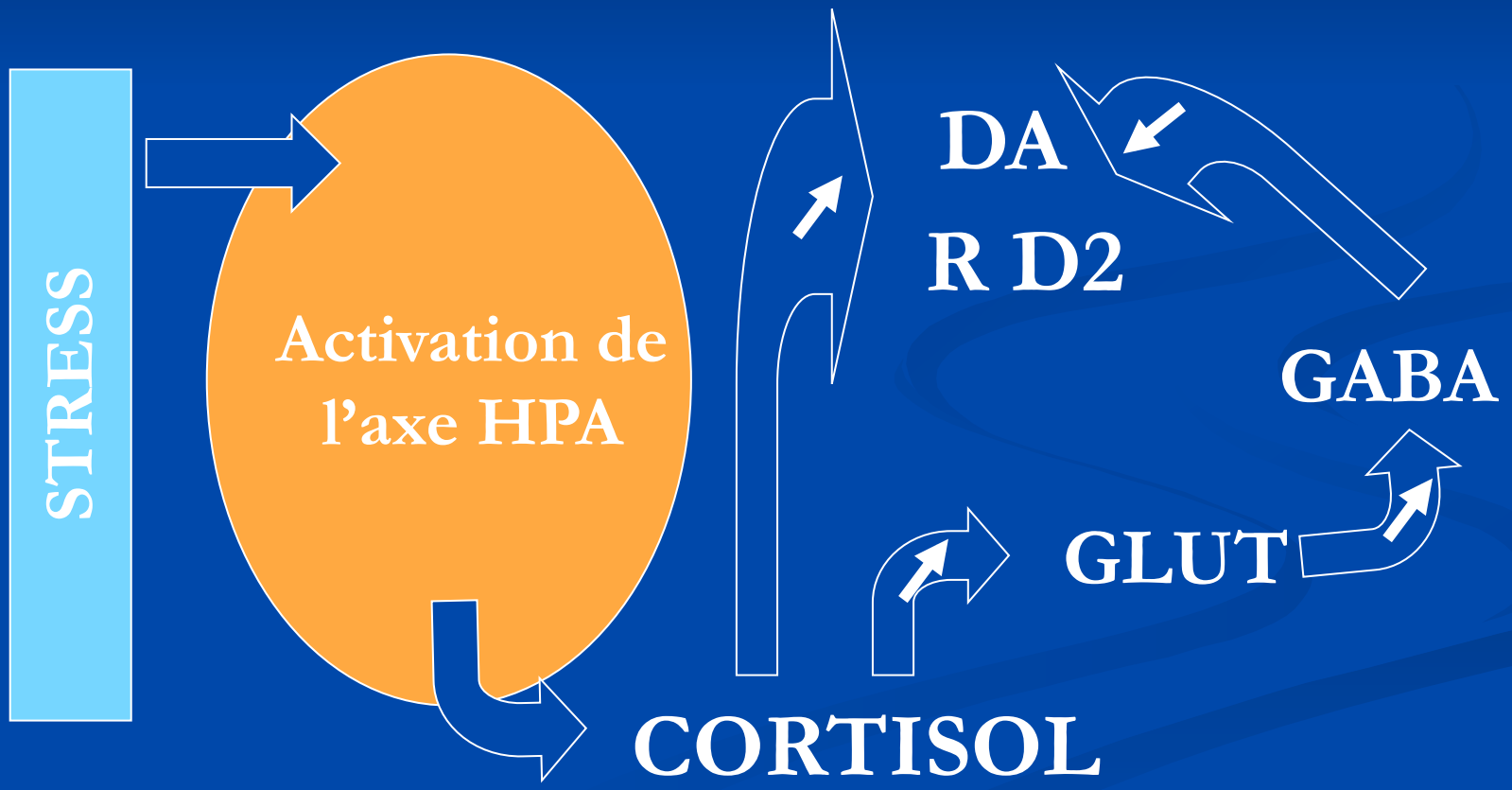


# NEUROLEPTIQUES
# GLUTAMATE et GABA

- importantes interactions entre systèmes dopaminergique, glutamatergique et gabaergique

- la phencyclidine (PCP, « poudre d'ange »), drogue inductrice d'états psychotiques est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA

# INTERACTIONS
# DOPAMINE, GLUTAMATE et GABA



# PHARMACOCINETIQUE

- Absorption intestinale: variable, en règle générale substances biens absorbées *per os*
- Métabolisme: 1er passage hépatique important avec de nombreux métabolites
- Passent la barrière hémato-encéphalique, et pour la plupart, les concentrations dans le SNC sont faibles
- Demi-vie assez longue (12-30 heures)

## ▸En cas d'urgence: voie IM

- Si refus de traitement per os et/ou si agitation par exemple
- Formes « retard »:

-MODECATE, PIPORTIL L4, HALDOL DECANOAS

-Sont lentement résorbés au point d'injection IM

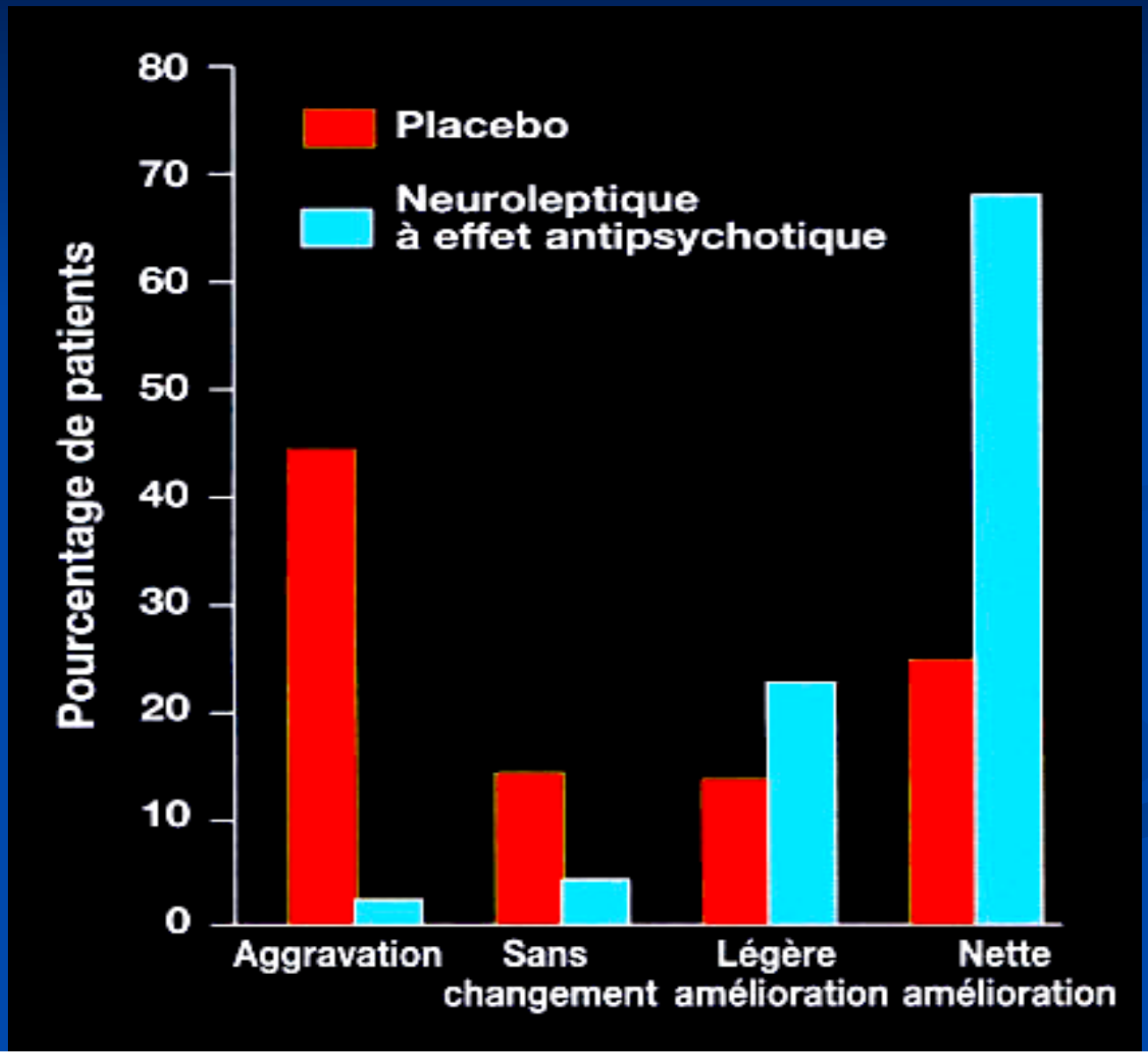
-A administrer 1 à 2 fois par mois

# Efficacité démontrée

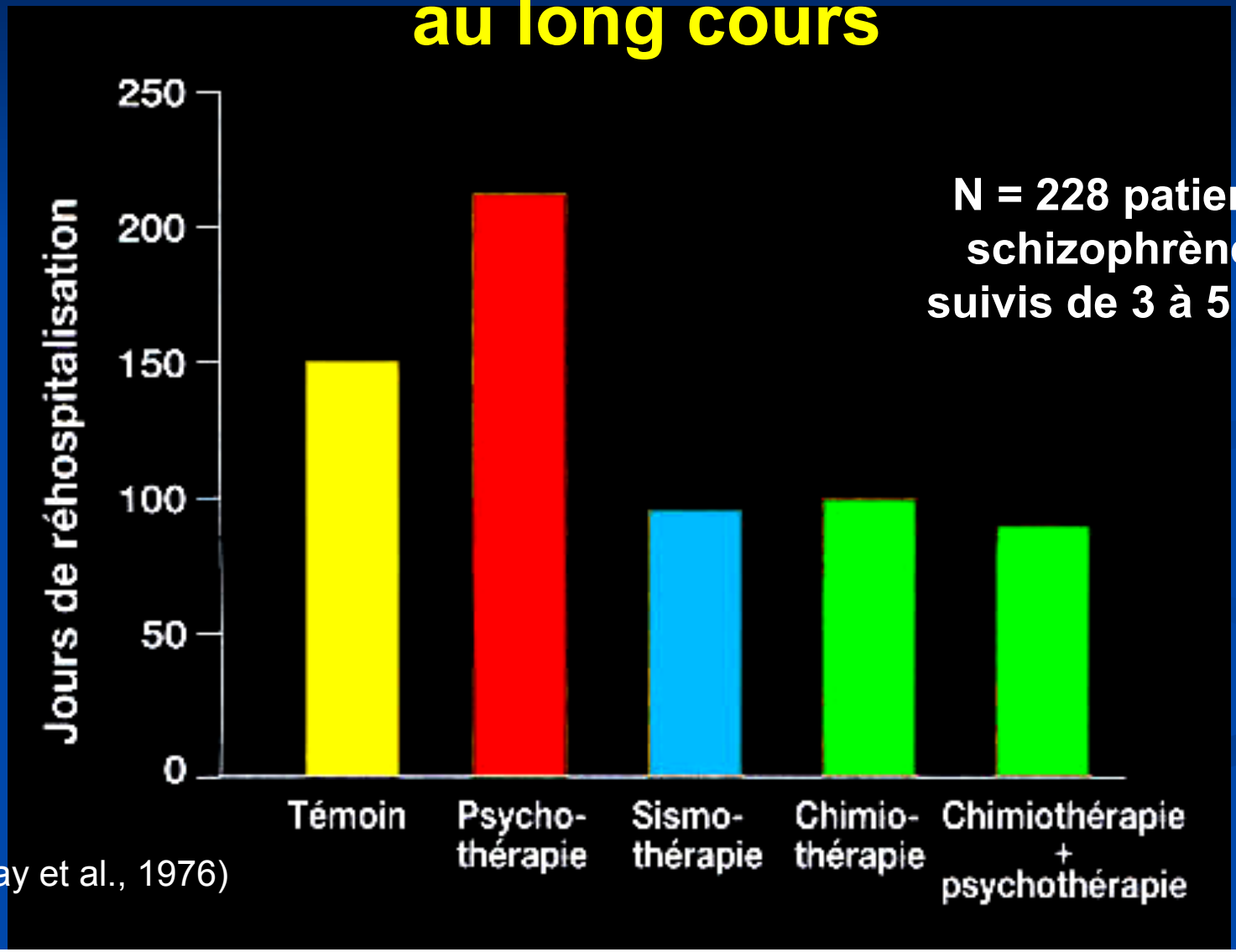
- Tous les NL sont nettement supérieurs au placebo dans le traitement des troubles psychotiques (aigus ou chroniques), de même que dans la manie.
- A court terme: dans le traitement d'un épisode SZ aigu, les NL sont plus efficaces que le placebo (75% vs 25% après 6 semaines, (Davis et Andriukaitis, 1986)
- L'action sédative précède l'action anti-délirante

# NEUROLEPTIQUES : efficacité vs placebo

(NIMH, 1964)



# NEUROLEPTIQUES : réhospitalisation en fonction de plusieurs modalités de soin au long cours




N = 228 patients schizophrènes suivis de 3 à 5 ans

(May et al., 1976)

## MAIS: Efficacité *relative* des NL: les limites

- Les NL sont plus efficaces sur les idées délirantes et les hallucinations d'apparition récente et aiguë que sur celles évoluant de façon chronique
- Les NL sont plus efficaces sur les hallucinations que sur les idées délirantes
- Les NL sont plus efficaces dans la symptomatologie positive que dans la symptomatologie négative, qu'ils risquent même d'aggraver
- Une rémission totale est rarement obtenue et 30% des épisodes aigus sont résistants

- A long terme:
- 50% des patients sous NL rechutent dans les 2 ans

(80% sous placebo)

- 50% des patients ont une amélioration insuffisante pour permettre la reprise d'une vie sociale satisfaisante

# Tolérance et observance

- Les nombreux effets secondaires des NL compromettent l'observance au long cours
- 50% des patients ne respectent pas leur prescription de NL
- Lorsque les neuroleptiques sont interrompus, la plupart des rechutes se produit dans les 10 premiers mois, à un rythme d'environ 10% par mois (Houy-Durand et Thibaut, 2002)
- Effets secondaires différés: dyskinésies tardives (2 à 5% après 5 ans de traitement) (Casey 1993)
- Les effets secondaires des NL peuvent être plus stigmatisants que la maladie elle-même

# Au total:

- Existence de résistances: inefficacité chez certains patients
- Présence d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal…): facteurs de stigmatisation et d'inobservance
- L'inefficacité sur les signes négatifs et les troubles cognitifs (voire aggravation): facteur de médiocre qualité de vie

# INDICATIONS

# Indications des antipsychotiques

- États psychotiques aigus
  - bouffée délirante, psychose puerpérale, manie délirante
- États psychotiques chroniques :
  - Schizophrénies
  - Délires chroniques non-schizophréniques : paranoïaques, PHC
- Autres:
  - Troubles graves du comportement (agitation, agressivité),
  - Anxiété

  ⇒ *associés à des troubles psychotiques et/ou de personnalité*
- Spécifiques :
  - Thymorégulateur
  - Antimaniaque
  - traitement adjuvant aux antidépresseur

- Indications extensives

- Affections neurologiques: Huntington, Gilles de la Tourette
- Vomissements, nausées, hoquet
- Douleurs cancéreuses

# CONTRE-INDICATIONS

# Contre-indications

⇒Relatives

- Allergie
- Antécédents de syndrome malin
- Syndrome de QT long
- Pathologie neurologique évolutive

(p.ex. maladie de Parkinson [sauf clozapine], SEP)

- Troubles du comportement chez les personnes âgées

(controversé)

- Phéochromocytome (benzamides)
- Comas toxiques
- Porphyrie
- Antécédents de neutropénie (clozapine)

# Précautions d'emploi

- Retard mental (ou ATCD d'encéphalite): risque accru de syndrome malin
- GAFA, troubles urétro-prostatiques
- I.Rénale, I. Hépatique, cardiopathie, ATCD coronariens
- Epilepsie: surveillance clinique et EEG
- Sujet âgé
- Femme enceinte

# EFFETS SECONDAIRES

Ils sont nombreux:

- Psychiques,
- Neurologiques,
- Neurovégétatifs,
- Hématologiques
- Endocriniens
- Autres

## ▸Les effets psychiques

## (phénothiazines)

- Somnolence
- Indifférence psychomotrice ou syndrome de passivité
- Dépression
- Confusion mentale

- **Les effets neurologiques précoces**

1. Dystonies aiguës:

   Céphaliques (trismus, protraction de la langue, difficultés de déglutition, torticolis, crises oculogyres…)

2. Syndrome parkinsonien (akinésie, rigidité, hypertonie, tremblement)

3. Syndrome hyperkinétique (akathisie, tasikinésie)

## ▸ Les effets neurologiques tardifs:

• Dyskinésies tardives:

-lors d'un traitement prolongé

-Mouvements involontaires des lèvres, langue, balancement du tronc, mouvements choréo-athétosiques….

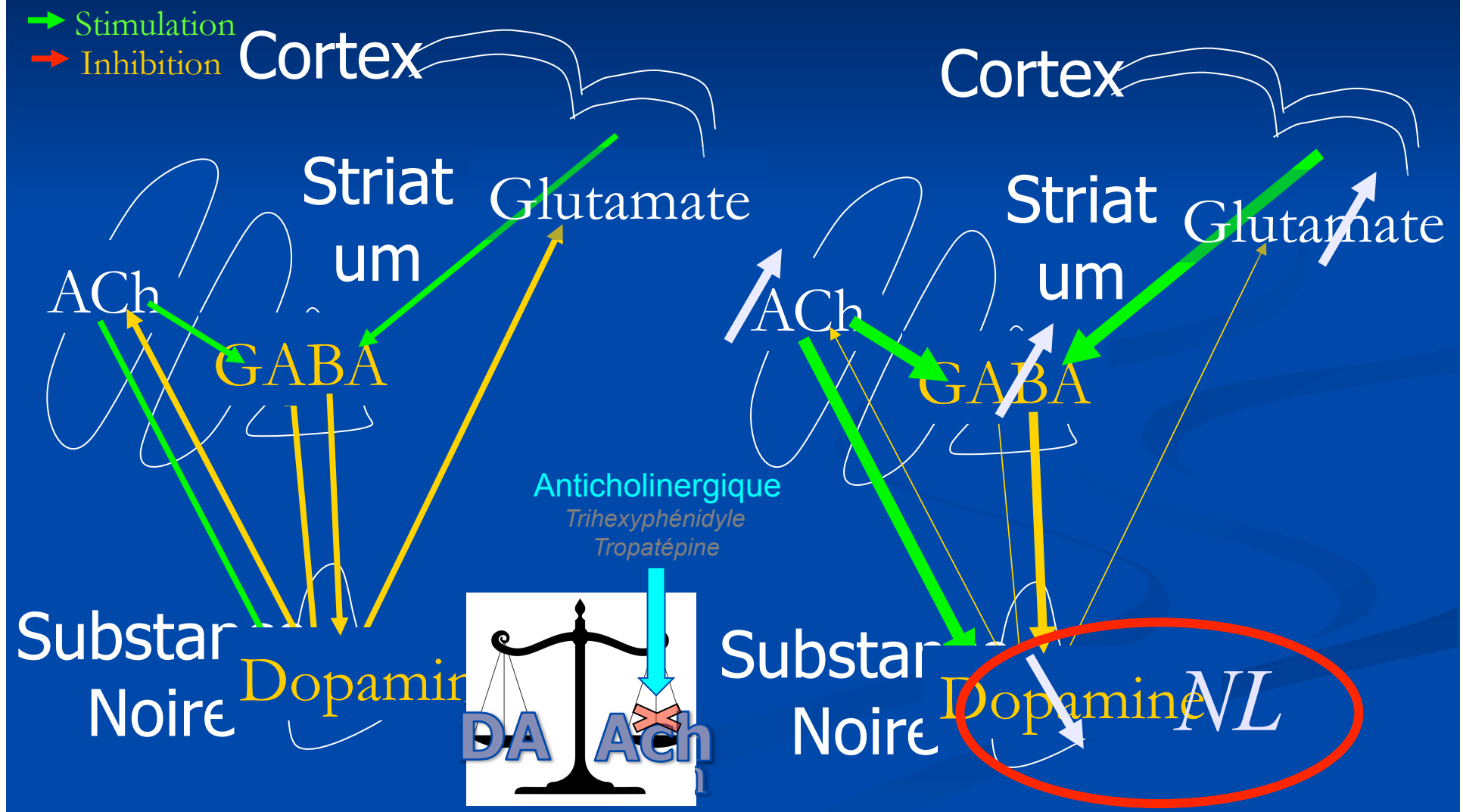
-Hypersensibilité des récepteurs DA du noyau caudé et du putamen (touche plus la femme âgée)

-souvent irréversibles même après arrêt définitif des NL

# Anticholinergiques

- Traitement des dyskinésies aiguës, indiqué sur une durée brève (conférence de consensus de 1994) si la réduction de la posologie des neuroleptiques n'a pas fait disparaître les symptômes
- Inefficaces dans l'akathisie (qui répond mieux aux benzodiazépines ou aux bêta-bloquants)
- Contre-indiqués dans les dyskinésies tardives qu'ils peuvent aggraver

# Antipsychotiques : Effets extrapyramidaux



# Références médicales opposables (Journal officiel du 14-11-1998)

- Il n ’y a pas lieu d ’administrer d’emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d ’un traitement neuroleptique, sauf chez des malades à risque (sujet âgé, antécédents de syndrome parkinsonien…)
- Il n’y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d’associer deux correcteurs anticholinergiques

# L'épilepsie

La plupart des NL abaissent le seuil épileptogène mais les crises sont exceptionnelles SAUF sous clozapine à fortes doses

# Antipsychotiques : Effets végétatifs

- Adrénergiques ($\alpha_1$-lytique) :

  effet hypotenseur orthostatique et sédatif.

- Cholinergiques (antimuscarinique) :

  effet confusiogène

  et effet périphérique (oculaire, urinaire, digestif, hyposialie).

- Histaminergiques (anti-$H_{1/2}$) :

  sédation, hypotension, hyperphagie.

- Sérotoninergiques (anti-$5HT_{1/2AC}$) :

  hyperphagie, impuissance, hypotension.

# ▸ Effets hématologiques

• Agranulocytose avec la clozapine, essentiellement, rarement avec les autres molécules

•Effets endocriniens:

-Hyperprolactinémie: gynécomastie, galactorrhée, troubles sexuels, dysménorrhées

-Prise de poids

-Baisse de la libido

# NEUROLEPTIQUES : effets indésirables

## Cardiaques - Mort subite

- **Allongement de l'intervalle QT**
- **Troubles du rythme** (torsade de pointe, tachycardie ventriculaire)

# NEUROLEPTIQUES : effets indésirables

## Cutanés et Muqueux

- Photosensibilisation
- Dépôts pigmentaires oculaires (cornéens)
- (Allergies)

# NEUROLEPTIQUES : effets indésirables

## Digestifs

- Nausées - Vomissements
- Constipation - Risque d'occlusion
- Hépatotoxicité, rétention biliaire

# NEUROLEPTIQUES : effets indésirables

## Tératogènes

- **Potentialité tératogène**

# Incidents et accidents

# Syndrome malin des neuroleptiques

Fréquence : rare (0,5%) - Evolution fatale dans 20% des cas –
Favorisé : adulte jeune, 1er traitement NL

## Clinique :

Hyperthermie (40-41°C), sueurs profuses
Tachycardie; labilité TA (HTA/hypoTA)
Troubles de conscience (confusion-coma)
Raideur extra-pyramidale,
roue dentée, opisthotonos, sialorrhée
Trismus, dysarthrie, mutisme-stupeur
Tachypnée, incontinence

## Biologie :

Rhabdomyolyse (CPK > 1000 U/L)
Leucocytose > 15000/mm$^3$
↑ LDH, ↑ transaminases
Acidose métabolique
Hypernatrémie
Insuffisance rénale

URGENCE MEDICALE

## Conduite à tenir : hospitalisation en réanimation

Arrêt des neuroleptiques
Traitement symptomatique (antalgiques, hydratation, refroidissement externe)
Traitement spécifique (agoniste DA [bromocriptine], dantrolène IV)

## ▸ Autres

- Manifestations cutanées et oculaires: photosensibilisation, dépôts cornéens et cristallins
- Accidents digestifs: occlusions intestinales, hépatites cholestatiques. Plus fréquemment nausées, vomissements, constipation
- Accidents cardio-vasculaires: cas exceptionnels de mort subite (allongement du QTc, troubles du rythme, myocardite sous clozapine)
- Tératogénicité?

# SURVEILLANCE ET CONDUITE DU TRAITEMENT

•Bilan pré-thérapeutique:

- NFS
- VS
- Glycémie
- Bilan hépatique
- ECG

À discuter

- Bilan ophtalmologique
- EEG
- Écho cardiaque

## ▸Cas particuliers

**La femme enceinte:**

- Pendant la grossesse: risque tératogène discuté (éviter le 1er trimestre)
- Retentissement sur le fœtus et nouveau-né:

Sédation, hypotonie, syndrome extrapyramidal

Accident de sevrage non spécifique: (10è-30è jour):excitabilité, trémulation, hypertonie

- Arrêt de l'allaitement maternel

## Cas particulier de l'enfant

- Place limitée des NL dans la prise en charge thérapeutique (rééducations spécifiques, actions éducatives ou pédagogiques, psychothérapies)
- Si NL indispensables: surveillance clinique étroite et posologie adaptée

## Le sujet âgé

- Réduction des posologies (risque d'accumulation)
- Risques d'hypotension orthostatique

# Interactions médicamenteuses

## Effet des NL sur d'autres médicaments :

- Diminution de l'activité de la L-Dopa, des amphétamines et des contraceptifs oraux
- Augmentation de l'activité des anticoagulants oraux

## Effet d'autres médicaments sur les NL :

- Activité diminuée par les barbituriques et les AINS
- Potentialisation des effets anticholinergiques par les antiparkinsonniens anticholinergiques
- Potentialisation des effets sédatifs par les anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, antihistaminiques
- Potentialisation de l'hypoTA orthostatique par les antihypertenseurs et les antidépresseurs (ADT et IMAO)

## ▸Les NL d'action prolongée (NAP)

- MODITEN, PIPORTIL, HALDOL, FLUANXOL
- Intérêt:

-Réduction des posologies et des effets indésirables

-Amélioration de l'observance

- Inconvénient: impossibilité de moduler la dose en cas d'effet indésirable grave

# NEUROLEPTIQUES A ACTION PROLONGEE

décanoate de fluphénazine (MODITEN AP®, MODECATE R), 1968, 1971
palmitate de pipothiazine (PIPORTIL L4®), 1973
décanoate de flupentixol (FLUANXOL LP®), 1976
énanthate de pherphénazine (TRILIFAN R®), 1982
décanoate d'halopéridol (HALDOL DECANOAS®), 1984
décanoate de zuclopentixol (CLOPIXOL AP®), 1992
acétate de zuclopentixol (CLOPIXOL ASP®), 1992

Années d'AMM en France

## ▸Les NAP: en pratique

- Vérifier la tolérance du NL:

  Administrer le NL sous

  forme orale (au moins 15 jours)

- Le passage à la forme retard se fait généralement à distance des épisodes aigus, à la phase de stabilisation

# Neuroleptiques d'action prolongée

| DCI – Noms® | Pic sérique | Demi-vie | Dose injectée | Intervalle IM | Etat d'équilibre |
|---|---|---|---|---|---|
| Décanoate Fluphénazine Modécate® | 48 h | 7-10 j | 25-150 mg | 2-4 semaines | 1 mois |
| Décanoate Flupentixol Fluanxol LP® | 7-17 j | 21 j | 20-300 mg | 2-3 semaines | 3 mois |
| Décanoate Zuclopenthixol Clopixol AP® | 3-7 j | 19-21 j | 100-400 mg | 2-3 semaines | 3 mois |
| Palmitate Pipotiazine Piportil L4® | 5-11 j | | 25-200 mg | 2-4 semaines | 1 mois |
| Décanoate Halopéridol Haldol Décanoas® | 2-9 j | 21 j | 50-300 mg | 2 semaines | 2-4 mois |

# Les antipsychotiques atypiques

# NEUROLEPTIQUES : critères d'atypicité

| CRITERES D'ATYPICITE | |
|---|---|
| ***Critères précliniques*** | ***Critères cliniques*** |
| Efficacité comparable aux neuroleptiques conventionnels | Efficacité antipsychotique sur les signes productifs, négatifs et cognitifs |
| Absence de catalepsie | Absence ou limitation des **effets extrapyramidaux** |
| Absence *d'up-regulation* D2 | Absence de dyskinésies tardives |
| Absence de blocage de dépolarisation des neurones dopaminergiques A9 après administration chronique | Absence d'**hyperprolactinémie** |

Ils comprennent en France:

- Ripéridone (RISPERDAL)
- Olanzapine (ZYPREXA)
- Clozapine (LEPONEX)
- *Amisulpride (SOLIAN)*
- Quétiapine (XEROQUEL)

# CLASSIFICATION

# 1. Les dibenzodiazépines

- ou Dibenzo-oxazépines

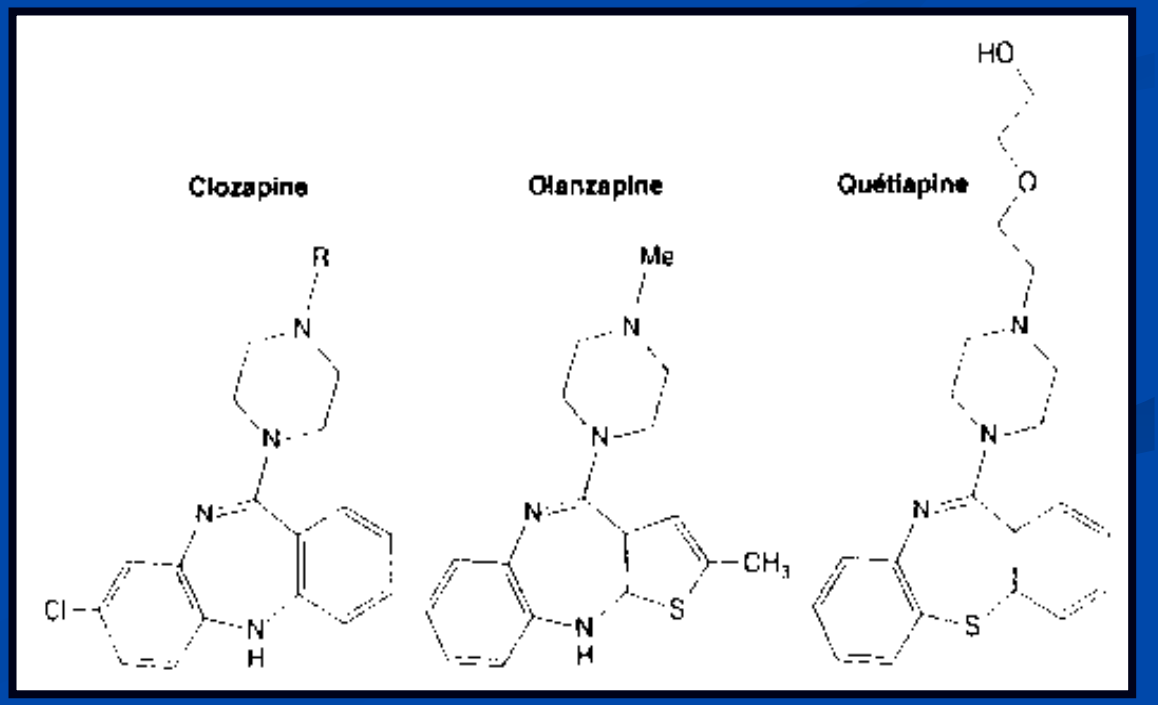
•Structure tricyclique (proche des phénothiazines): noyau heptagonal accolé à 2 cycles benzéniques et une chaîne attachée au noyau heptagonal

- 3 produits:

-clozapine (LEPONEX)

-olanzapine (ZYPREXA)

-quétiapine (XEROQUEL)

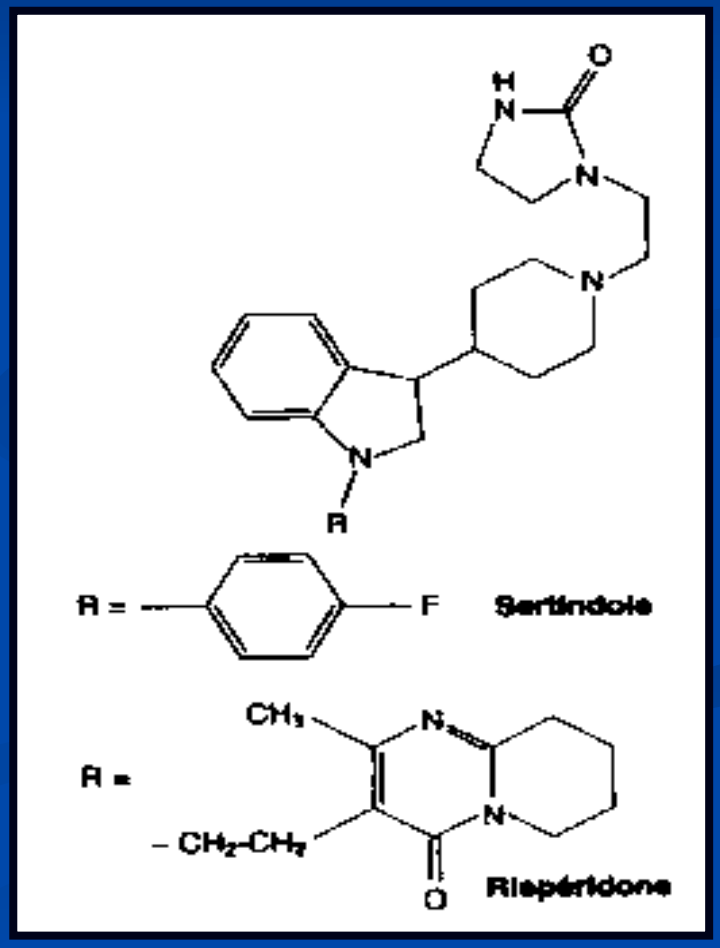


# 2. Les benzisoxazoles

- Structure bicyclique
- Apparentés aux butyrophénones (halopéridol)
- 2 produits commercialisés:

-rispéridone (RISPERDAL)

-sertindole (SERDOLECT)



# MECANISMES D'ACTION

# Les APA

Action **<u>antagoniste 5-$HT_{2A}$ et $D_2$</u>**

- **La 5-HT freine la libération de DA**

- **Au total on aboutit:**

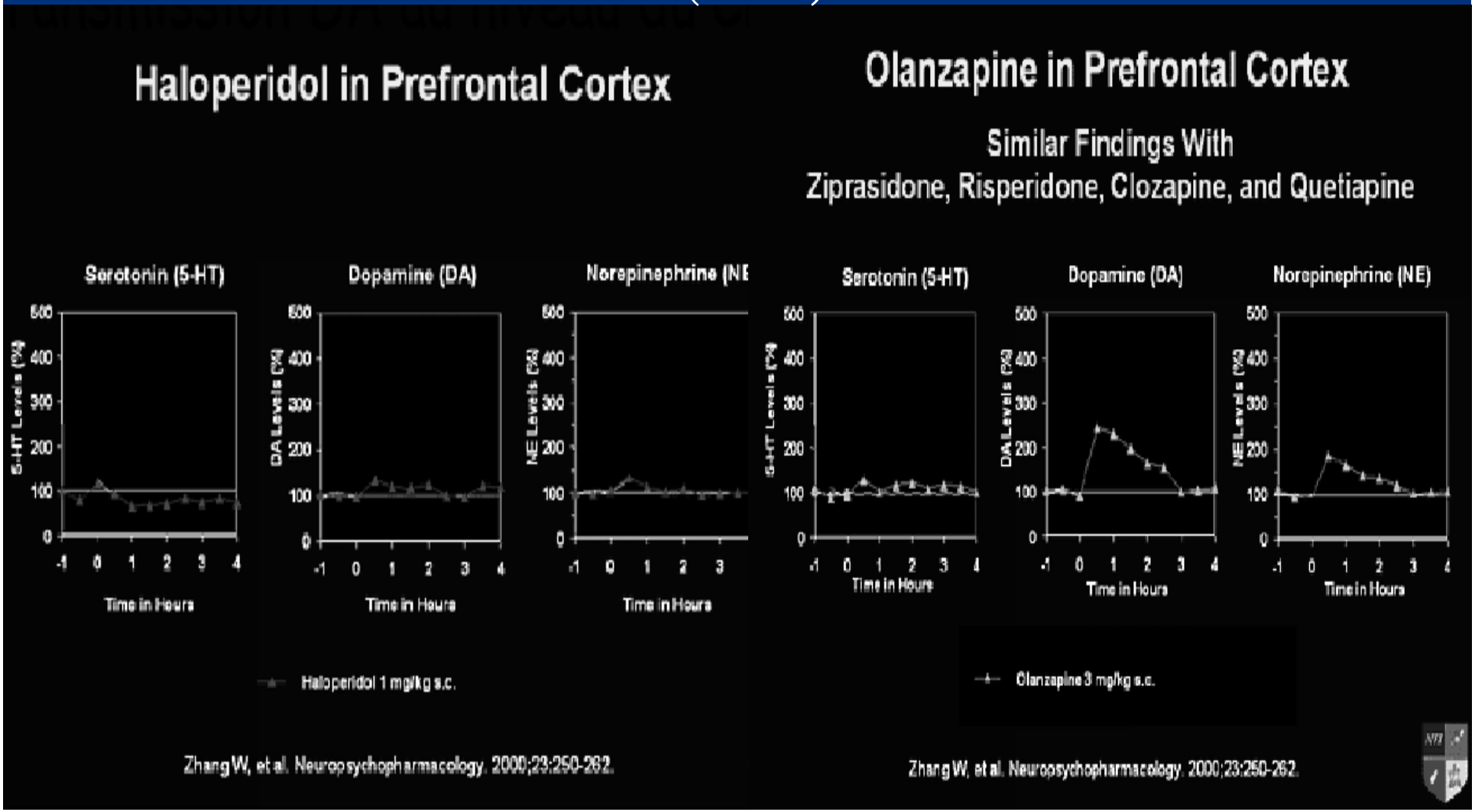
-Au niveau mésocortical: libération de DA

-Au niveau mésolimbique: prédominance de l'action anti-$D_2$

-Au niveau nigro-strié: l'antagonisme 5-HT2A compense suffisamment le blocage D2 pour réduire les effets extrapyramidaux

-Au niveau tubéro-infundibulaire: régulation de la libération de PRL

# Les antipsychotique de 2ème génération augmentent la transmission DA au niveau du cortex préfrontal (CPF)



# Antagonisme 5-HT2C

- Comme pour le 5-$HT_{2A}$, l'antagonisme 5-$HT_{2C}$ aboutit à une augmentation de la libération de DA et NA (via levée de l'inhibition GABA)
- Olanzapine, rispéridone, ziprazidone
- Amélioration de la cognition

# Agonisme 5-$HT_{1A}$

- En post-synaptique: effet positif sur les fonctions cognitives (améliore la transmission DA au niveau du CPF)
- Quétiapine, ziprazidone, aripiprazole, clozapine

# ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES
## Essai de classification

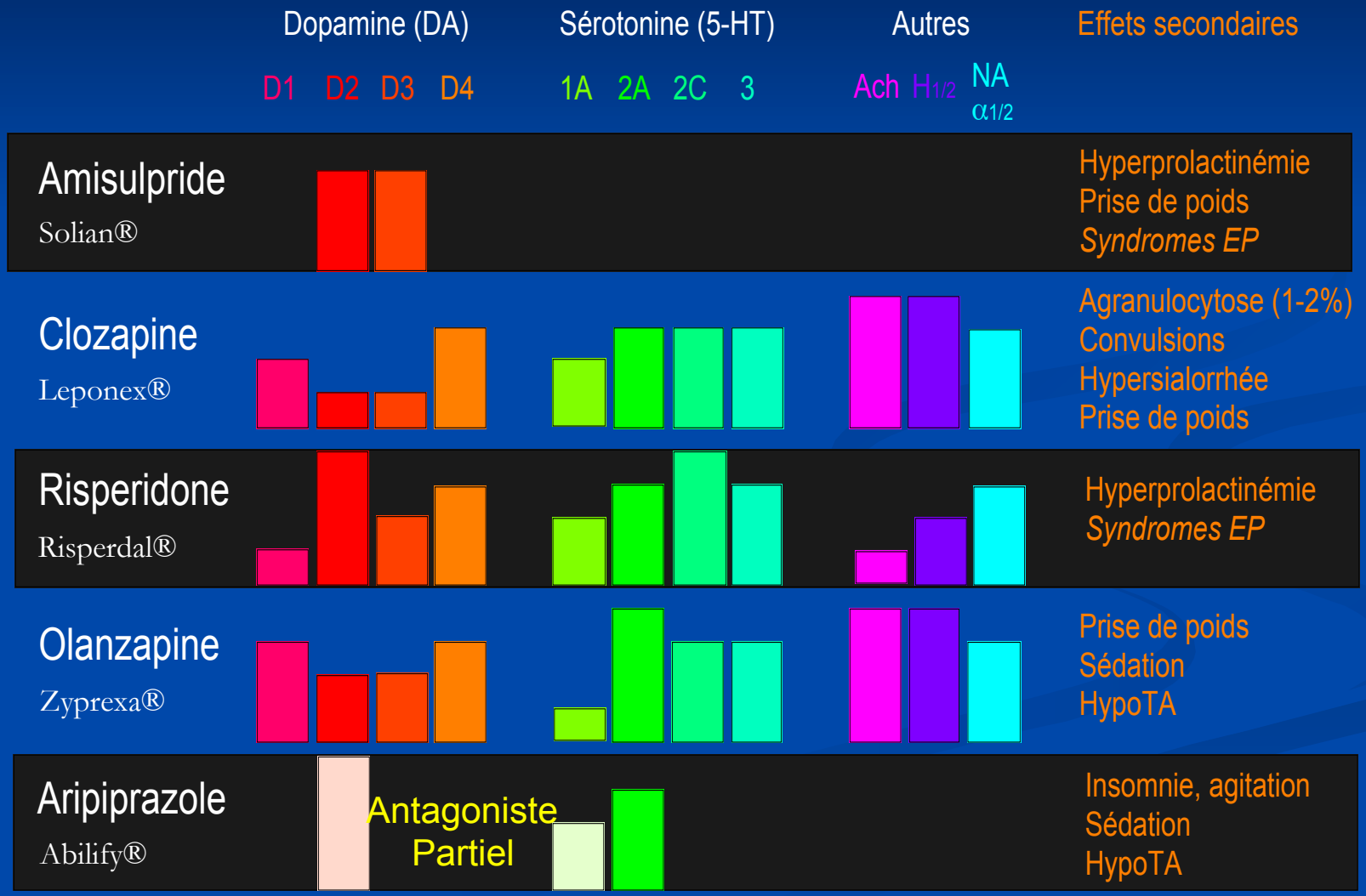
| *Antagonistes dopaminergiques relativement spécifiques* | *Antagonistes essentiellement duaux (dopaminergiques, sérotoninergiques)* | *Agonistes multiples* |
|---|---|---|
| - Sulpiride | - Rispéridone | - Loxapine |
| - Amisulpride | - Ziprasidone | - Clozapine |
| - Remoxipride | - Sertindole | - Olanzapine |
| | - Roxindole | - Seroquel |
| | - Terguride | |

Gerlach et al., 1997

# ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

*Action antagoniste*

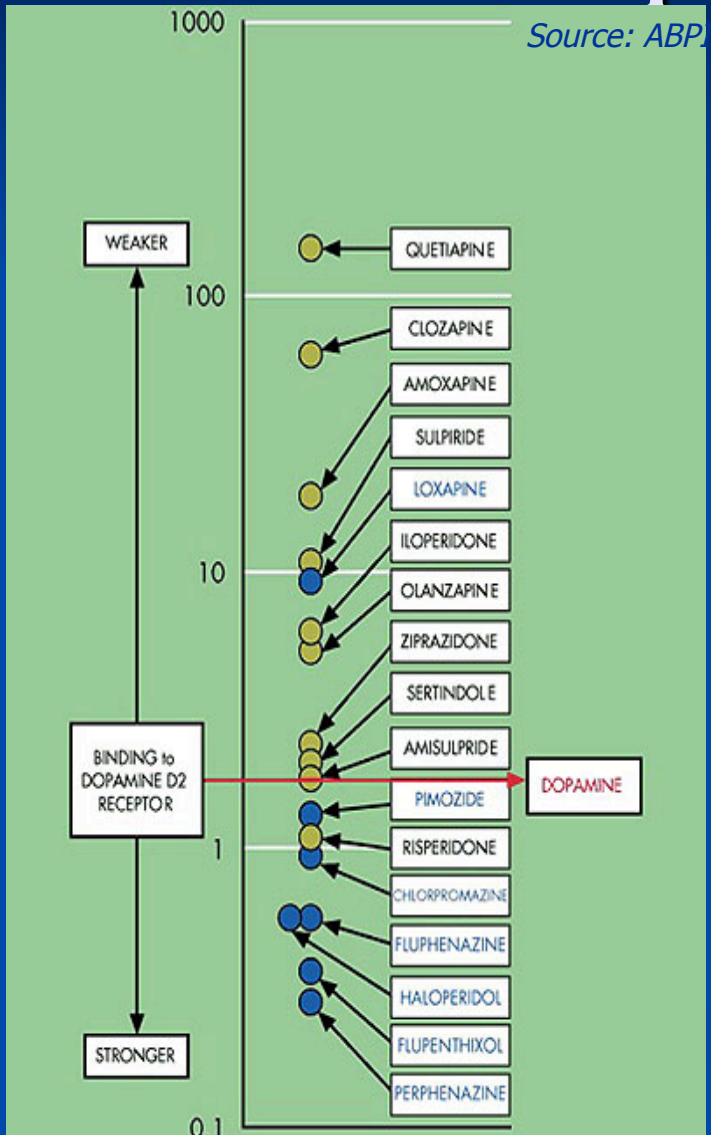
Macher, Duval et al. Synapse 2005; 214:41-53



# PROFIL PHARMACOLOGIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

| | D1 | D2 | D3 | D4 | 5-HT2a | 5-HT1a | Alpha-1 | Alpha-2 | H1 | M1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Amisulpride | - | +++ | +++ | | - | - | - | - | - | - |
| Clozapine | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Olanzapine | +++ | ++ | ++ | +++ | +++ | - | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Rispéridone | + | ++ | ++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | + | - |
| Séroquel | + | + | + | - | ++ | + | +++ | ++ | +++ | - |
| Sertindole | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | +++ | + | + | +/- |
| Sulpiride | - | + | + | | - | - | - | - | - | - |
| Ziprasidone | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | - |
| Zotépine | +++ | | | | +++ | | | | | |

# Affinité des antipsychotiques pour les récepteurs DA-$D_2$




- Le taux de survenue des syndromes extrapyramidaux augmente fortement quand l'occupation des récepteurs au niveau striatal dépasse les 80 %.

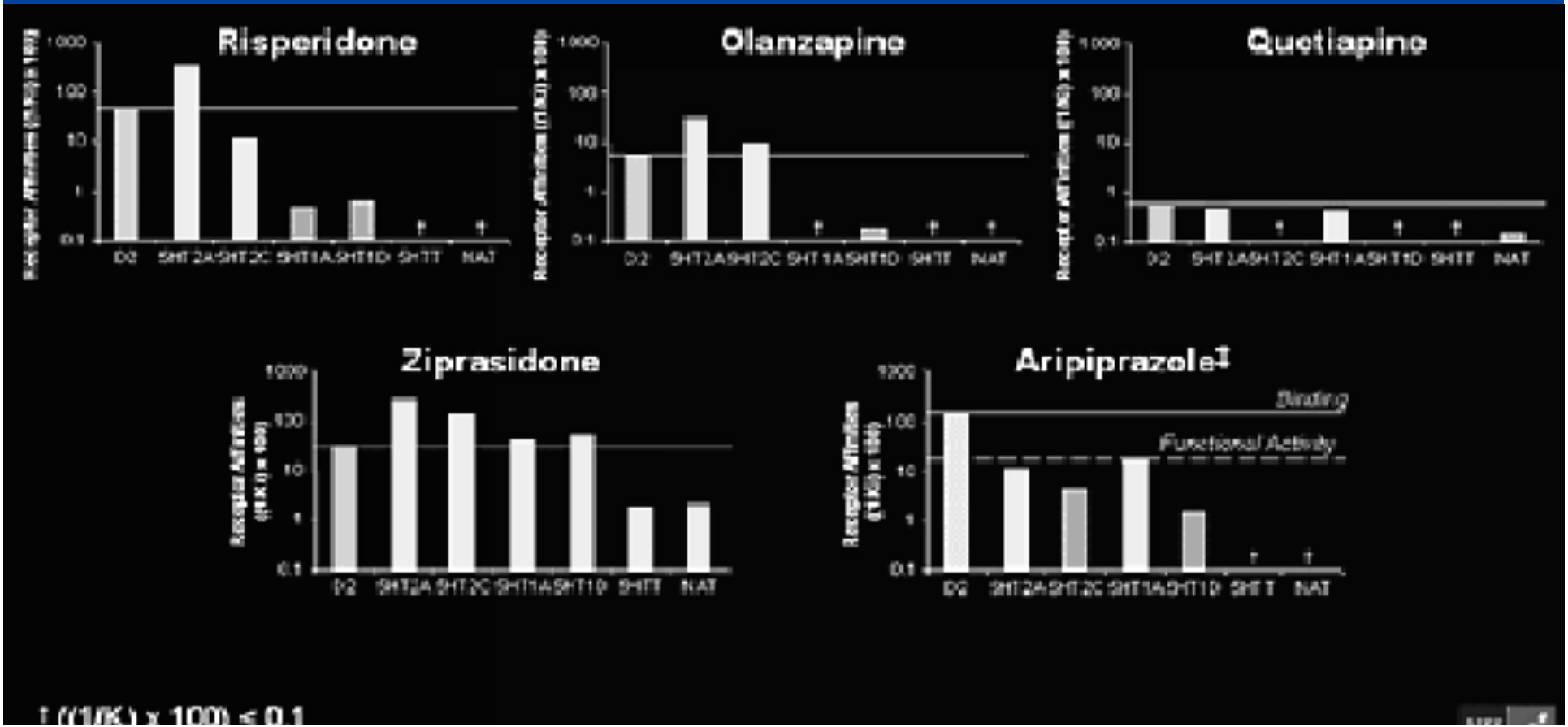
| | Olanzapine | Quetiapine | Risperidone | Ziprasidone |
|---|---|---|---|---|
| Dose moyenne administrée en mg/jour | 20,1 | 543,4 | 3,9 | 112,8 |
| Degré d'occupation des récepteurs D2 | 74 % | 21 % | 68 % | < 60 % |

Mamo D et al. Am J Psychiatry 2004 ;161 :818-825
Liebermann et al. N Engl J Med 2005 ;353 :1209-1223

- Les relations entre degré d'occupation et efficacité sont par contre moins claires

# Au total:

- Profils réceptologiques différents
- Effets cliniques différents sur la cognition et l'humeur
- Effets indésirables différents



# ▸ Les avantages des APA

- Absence ou diminution des effets secondaires neurologiques (syndrome extrapyramidal et dyskinésie tardive)
- Améliorent le fonctionnement cognitif (les NL "typiques" sont peu efficaces - voire délétères - sur les symptômes négatifs et les déficits neurocognitifs (Lewander, 1994)
- Amélioreraient les symptômes négatifs
- Amélioreraient l'humeur dépressive, diminuent le risque suicidaire
- Meilleur fonctionnement socioprofessionnel
- les effets secondaires des NL "typiques" sont à l'origine d'une mauvaise observance thérapeutique et par conséquent d'un taux élevé de rechutes (Keks 1996)
- Amélioration de la qualité de vie globale

# ▸Les indications

•SZ

• **AP et humeur:**

-Tous les AP ont une action antimaniaque

-Olanzapine: AMM dans l'état maniaque et la prévention des récidives chez les patients bipolaires ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque

## ▸ Leurs limites

•Geddes 2000:

-Efficacité des AP serait comparable à celle de l'halopéridol (<12 mg)

-Tolérance comparable (sauf syndrome extrapyramidal)

•Davis 2003 (*Lancet*):

-Certains AP sont plus efficaces que NL (clozapine)

-Les AP ne constituent pas un groupe homogène

# ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES D'ACTION PROLONGEE

| DCI – Noms® | Pic sérique | Demi-vie | Dose injectée | Intervalle IM | Etat d'équilibre |
|---|---|---|---|---|---|
| Rispéridone<br>Rispéridone Consta® | 4-6 sem. | 4-6 j | 25-75 mg | 2 semaines | 6-8 sem. |
| Palmitate<br>Palipéridone<br>Xéplion®<br>Trivecta® | 13 j<br>30-33 j | 25-49 j | 25-150 mg<br>175-525 mg | 4 semaines<br>3 mois | 6-9 mois |
| Olanzapine<br>Zypadhera® | | 30 j | 210-405 mg | 2-4 semaines | 3 mois |

# ▸ Les effets secondaires et leurs conséquences

- La prise de poids: elle augmente de 13 fois le risque d'arrêter son traitement
- Accroît la stigmatisation (perte de l'estime de soi…)
- Accroît la comorbidité médicale:

-HTA, coronaropathies, AVC…

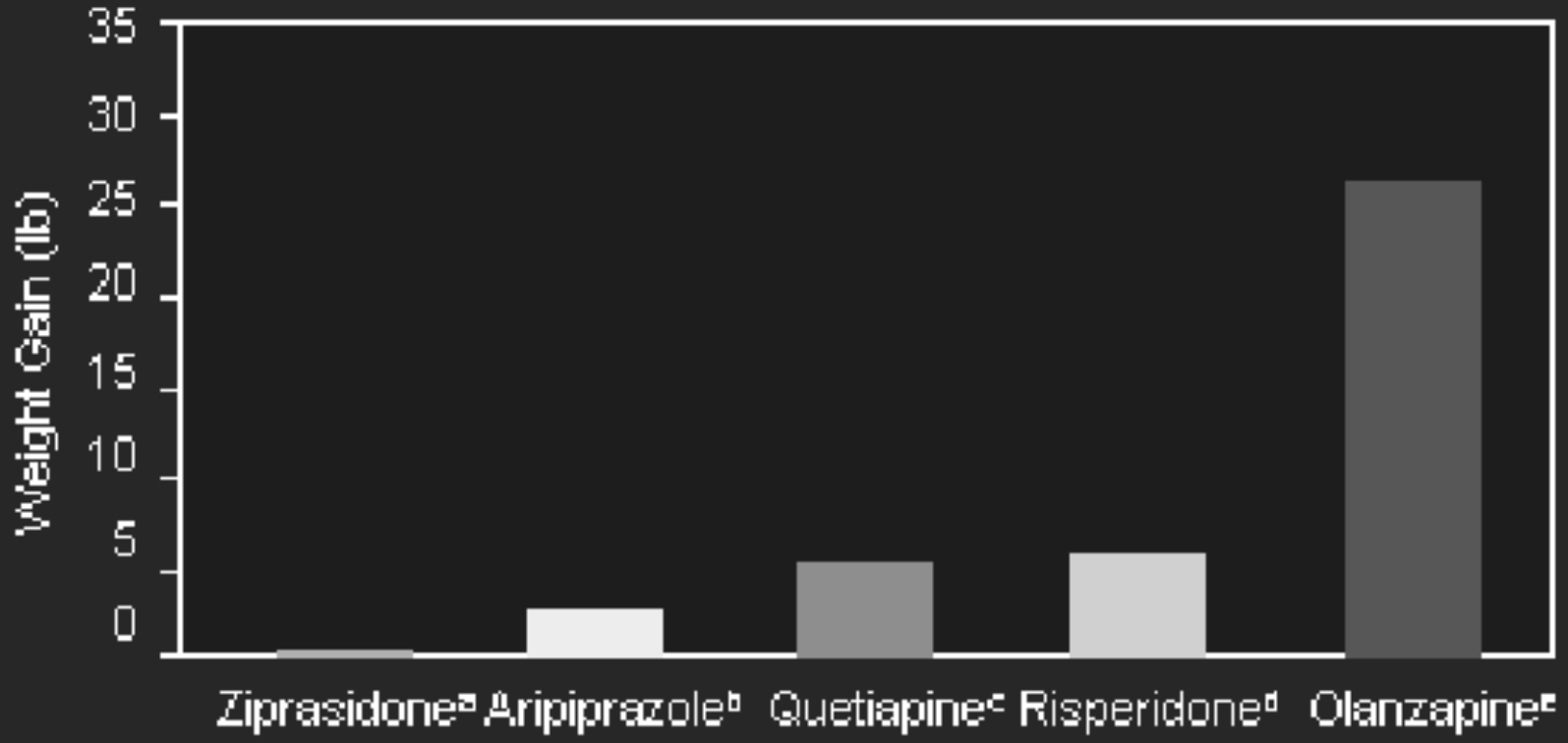
-Diabète

-Arthrose

-SAS, problèmes respiratoires

-Cancers

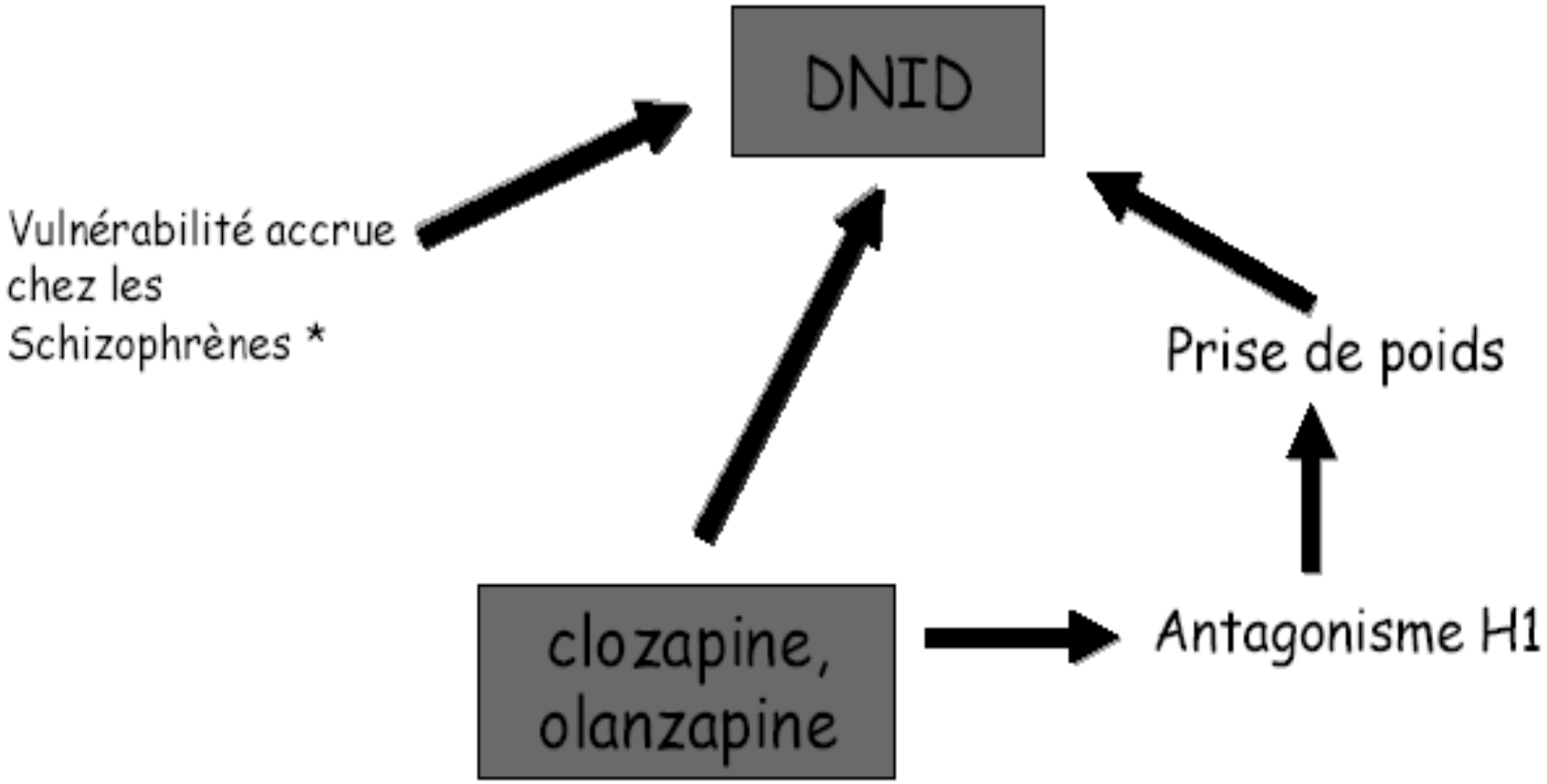
# Prise de poids à 1 an sous AP





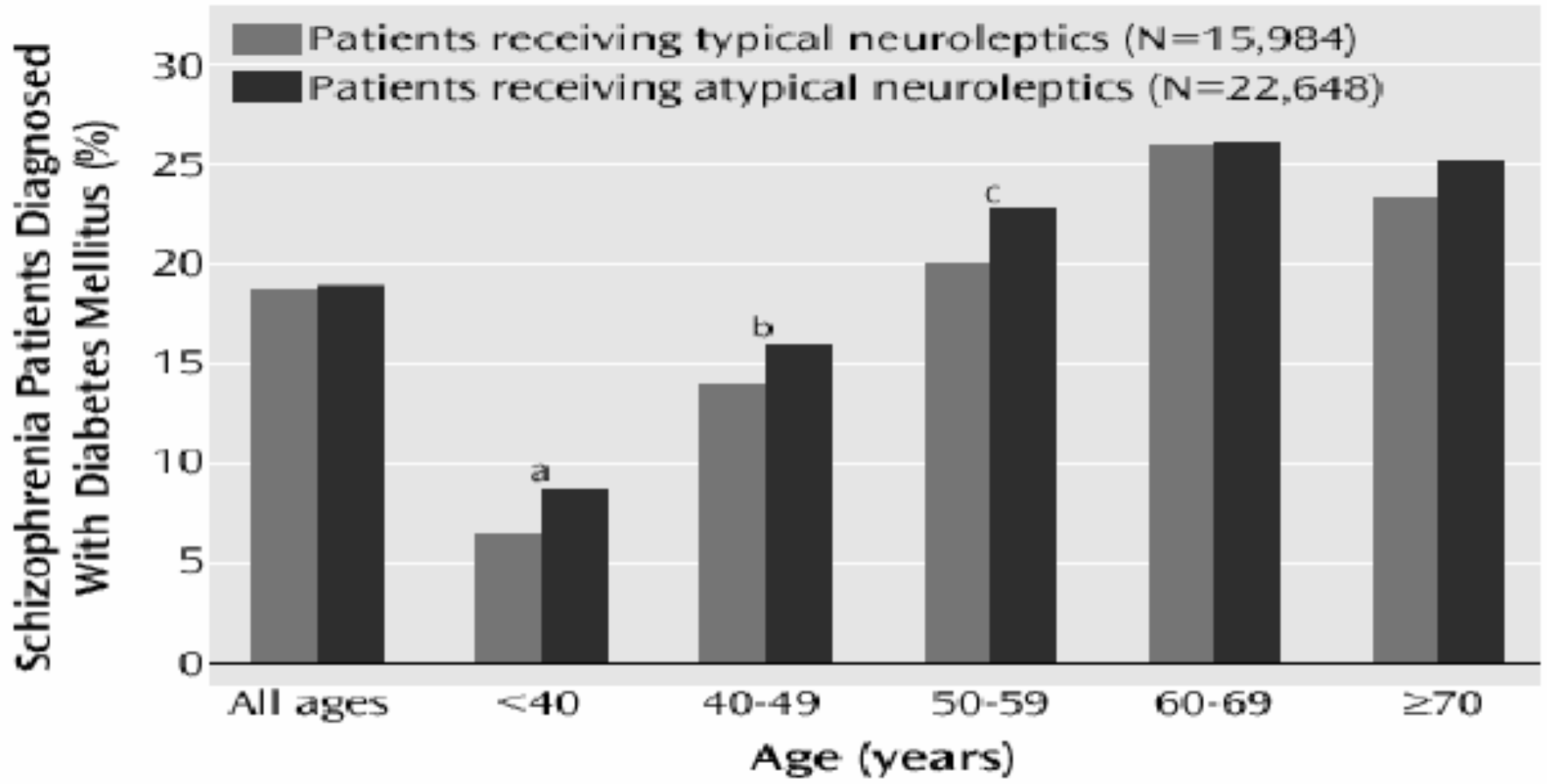
a. Arató M et al. *Eur Psychiatry*. 1998;13:S303.
b. Abilify® [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002.
c. Jones M et al. Presented at: American Psychiatric Nurses Association Annual Meeting; October 2000; Washington, DC.
d. Csernansky J et al. *N Engl J Med*. 2002;346:16-22.
e. Nemeroff CB. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 10):45-49.

# Diabète, Schizophrénie et antipsychotiques




* Mukherjee S et al. 1996
** Wirshing DA et al. 1998
*** Lean ME et al. 1990

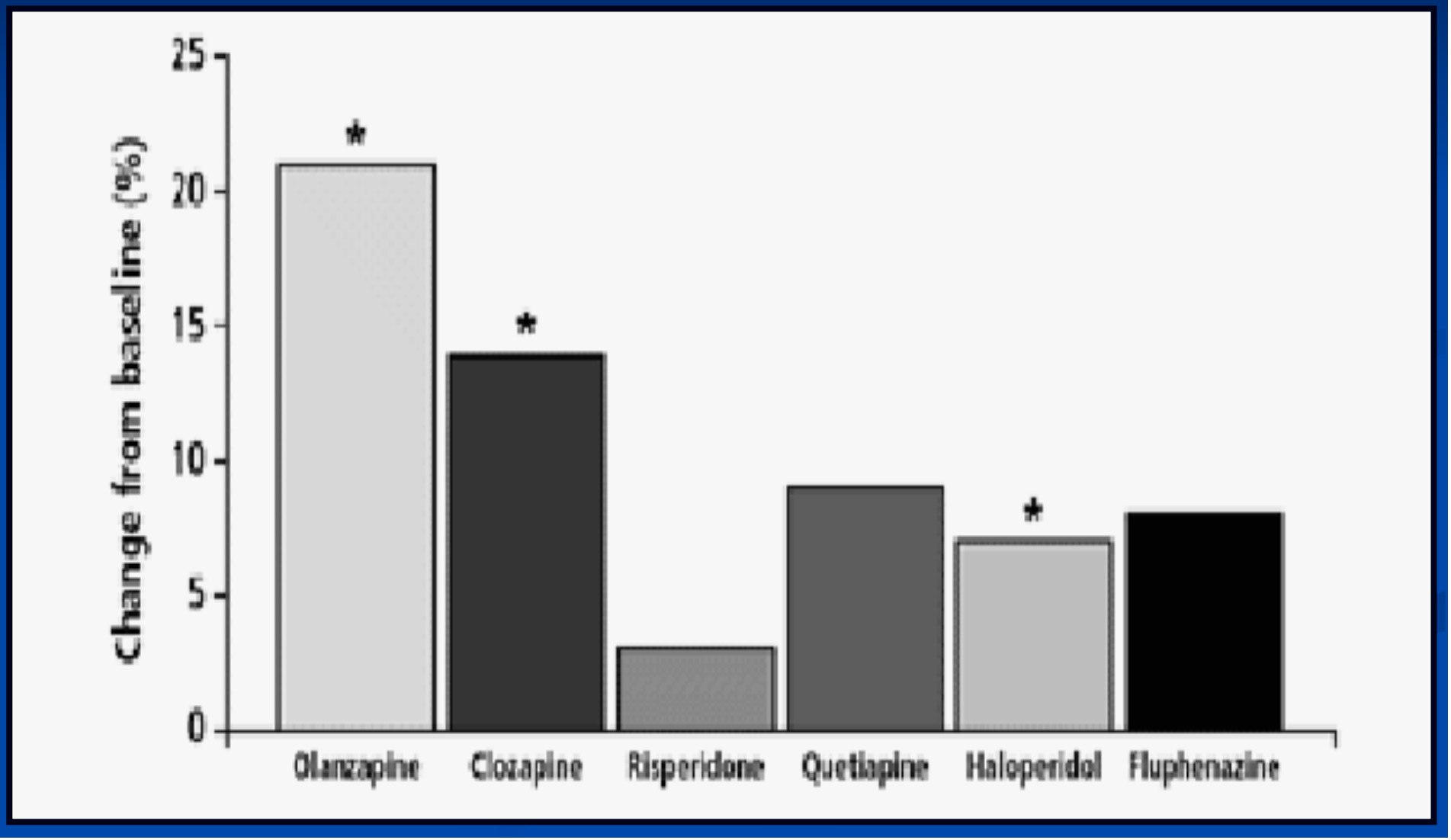
# Diabète, SZ et traitement AP




[a] $\chi^2$=7.24, df=1, p<0.07.
[b] $\chi^2$=9.81, df=1, p=0.002.
[c] $\chi^2$=8.53, df=1, p=0.003.

# Mais tous les AP ne sont pas égaux…

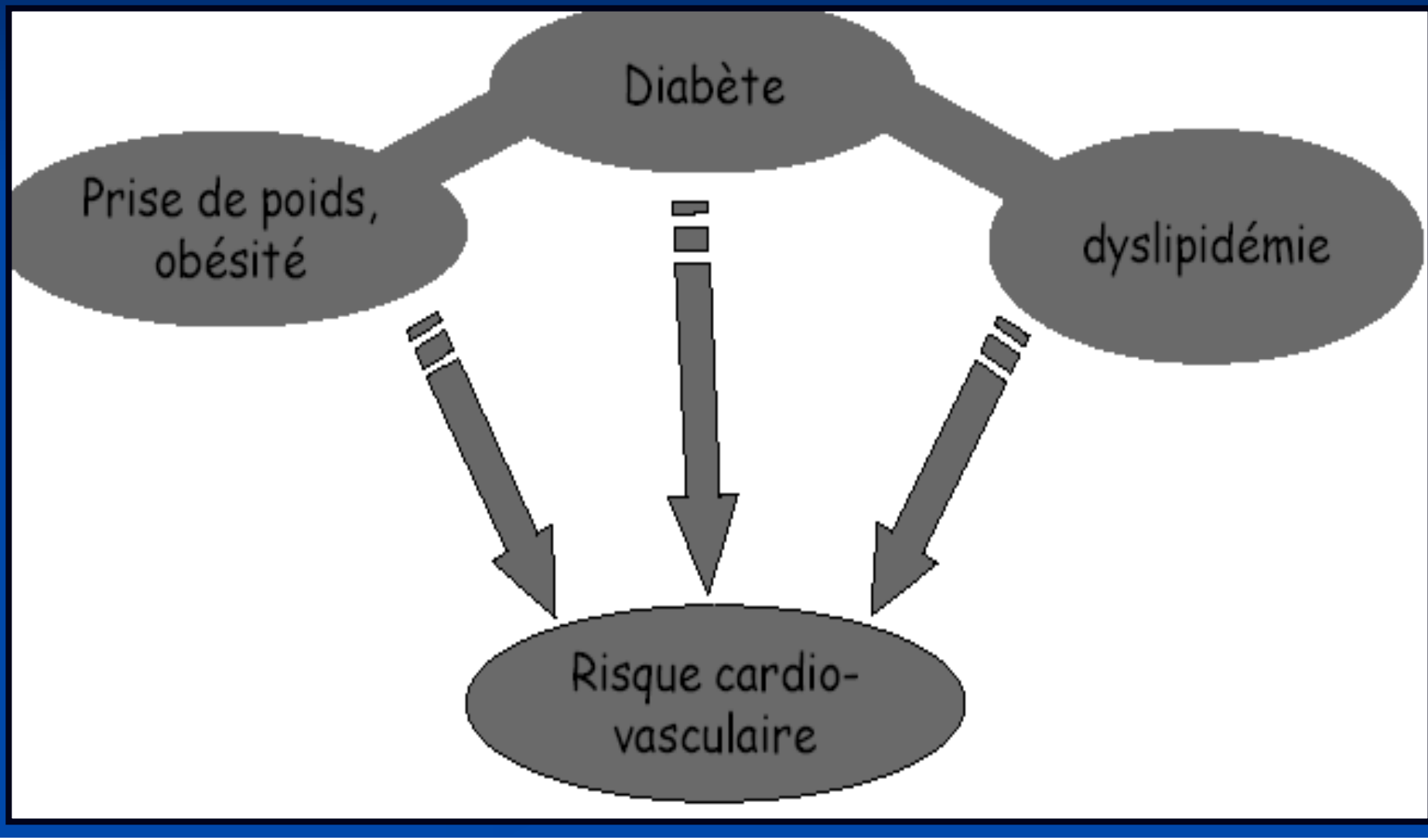
**Changement moyen des taux de glycémie au bout de 2 ans et demi de traitement AP**



# Effets à long terme des AP sur les triglycérides

| | TG Change (mg/dL) | Duration (days) |
|---|---|---|
| **Clozapine**<br>N = 116<br>Gaulin BD. *Am J Psych*. 1999;156:1270-1272. | + 88.8 | 615 |
| **Olanzapine**<br>N = 25<br>Osser DN. *J Clin Psych*. 1999;60:767-770. | + 60.0 | 84 |
| N = 37<br>Meyer JM. *J Clin Psych*. 2002;63:425-433. | + 104.8 | 365 |
| **Risperidone**<br>N = 39<br>Meyer JM. *J Clin Psych*. 2002;63:425-433. | + 31.7 | 365 |
| **Aripiprazole**<br>N = 93<br>Pigott T et al. *J Clin Psych*. 2003;64:1048-1056. | – 37.2 | 182 |

# Le cocktail explosif…



# Troubles métaboliques et schizophrénie

En comparaison à la population générale, les patients schizophrènes présentent un risque plus élevé :

- de diabète de type 2 *(insulinorésistance)*
- d'obésité
- de maladies cardio-vasculaires


Davidson et al. Aust N Z J Psychiatry 2001 ;35 :203-209

Allison et al J Clin Psychiatry 1999 ;60 :215-220

Dixon et al.J Nerv Ment Dis 1999 ;187 :496-502

Herran et al. Schizophr Res 2000 ;41 :373-381

Allebeck et al. Schizophr Bull 1989 ;15 :81-89


| | |
|---|---|
| Obésité | 45-55%; Risque x 1,5-2 |
| Tabagisme | 50-80%; Risque x 2-3 |
| Diabète | 10-14%; Risque x 2 |
| HTA | > 18% |
| Dyslipidémie | Risque jusqu'à 5x |

⇒L'augmentation du risque de décès pour raison médicale chez les schizophrènes
est responsable d'une diminution de l'ordre de 20 % de l'espérance de vie.

# Antipsychotiques et risque métabolique

Duval F., EMC 2013; 37-640-B-10

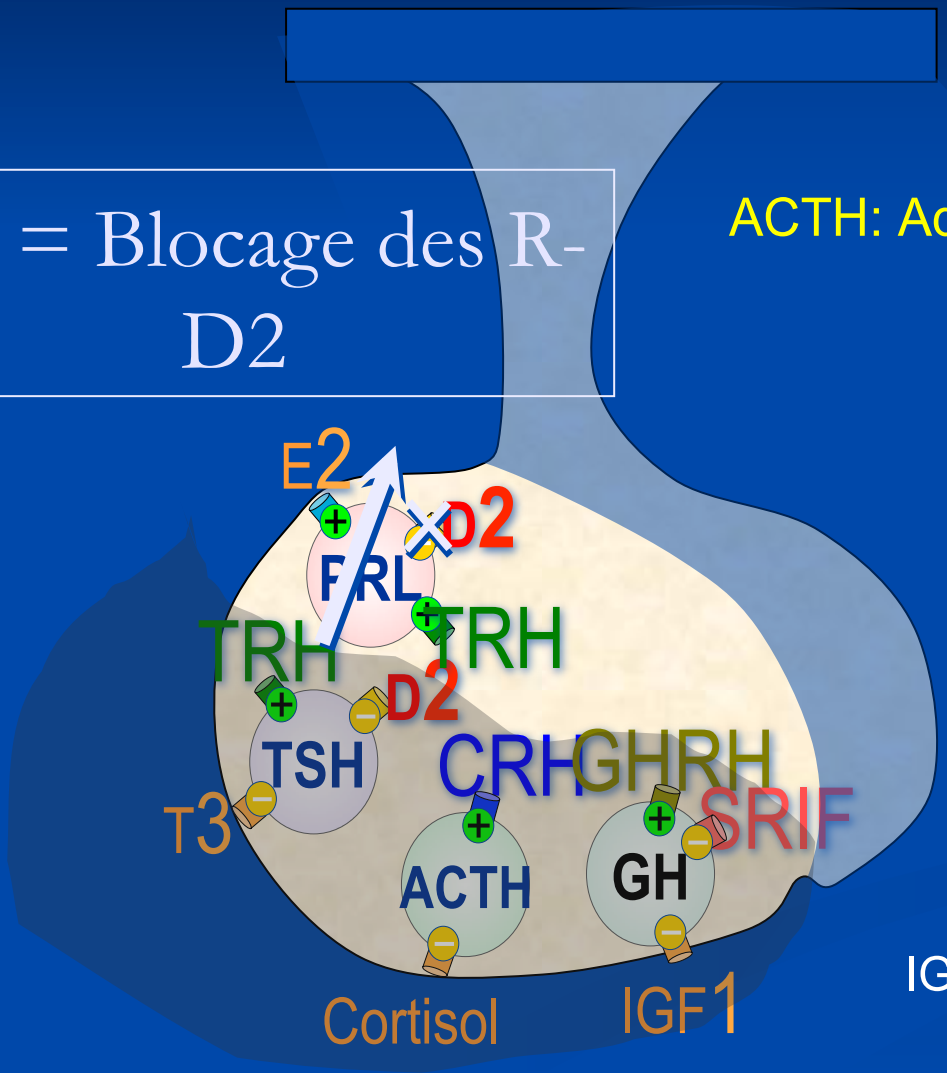
| | HAL | CLZ | OLA | QUE | RIS | AMI | ASE | ARI | ZIP | SER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D1 | + | ++ | ++ | + | + | – | ++ | + | + | + |
| D2 | +++ | + | ++ | + | +++ | +++ | ++ | +++† | +++ | +++ |
| 5-HT1A | – | + | – | + | + | – | + | +++† | +++ | + |
| 5-HT2A | ++ | ++ | +++ | + | +++ | – | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 5-HT2C | – | ++ | ++ | – | ++ | – | +++ | ++ | ++ | +++ |
| H1 | + | +++ | +++ | ++ | ++ | – | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Ach-M1 | – | +++ | +++ | + | – | – | – | – | – | – |
| NA-α1 | + | +++ | ++ | +++ | +++ | – | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Prise de poids | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑(±) | ↑ | ↑(±) | ↑(±) | ∅ |
| Dyslipidémie | ∅ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑(±) | ↑(±) | ↑(±) | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ |
| Diabète | ∅ | ↑ | ↑ | ↑(±) | ↑(±) | ↑(±) | ? | ∅ | ∅ | ? |

Halopéridol (HAL), clozapine (CLZ), olanzapine (OLA), risperidone (RIS), quetiapine (QUE), amisulpride (AMI), asenapine (ASE), aripiprazole (ARI), ziprasidone (ZIP), sertindole (SER).

Affinité (- : absence ; + : faible ; ++ : moyenne ; +++ : forte) pour les récepteurs dopaminergiques (D1/D2), sérotoninergiques (5-HT1A/2A/2C), histaminergiques (H1), acétylcholinergiques (Ach-M1), noradrénergiques (NA-α1). † : agoniste partiel. Prise de poids, dyslipidémie , diabète (↑ : faible ; ↑↑ : moyenne ; ↑↑↑ : forte ; ∅ : absent ; (+/-) : résultat divergent ; ? : peu d'information disponible)

# Effets endocriniens des NL: hyperprolactinémie

NL = Blocage des R-D2

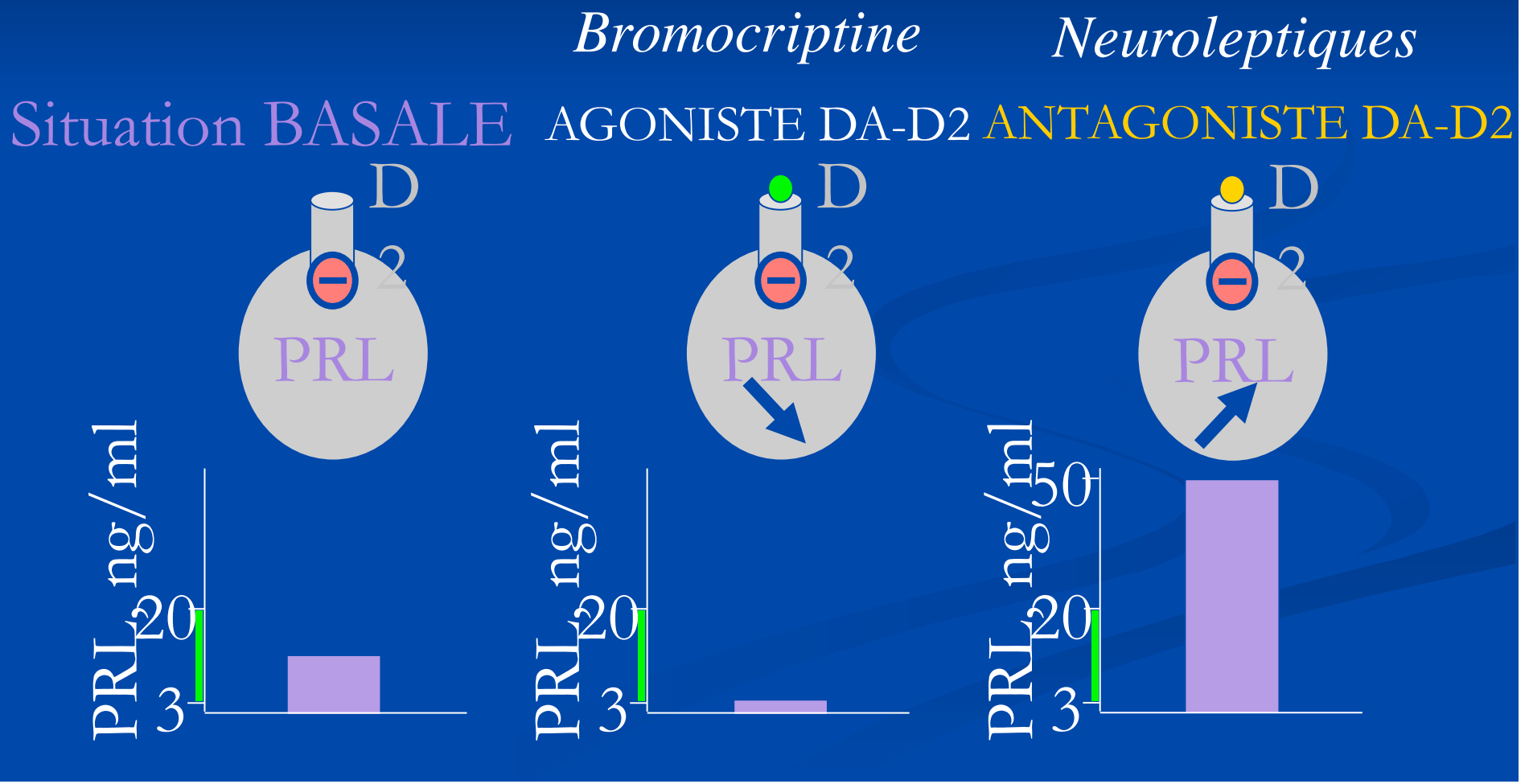



PRL: Prolactin
TSH: Thyrotropin
ACTH: Adrenocorticotropic hormone
GH: Growth hormone

E2: Estrogens
T3: Triiodotyronine
SRIF: Somatostatin
IGF1: Insuline-like growth factor

# Intérêt du dosage de la Prolactine

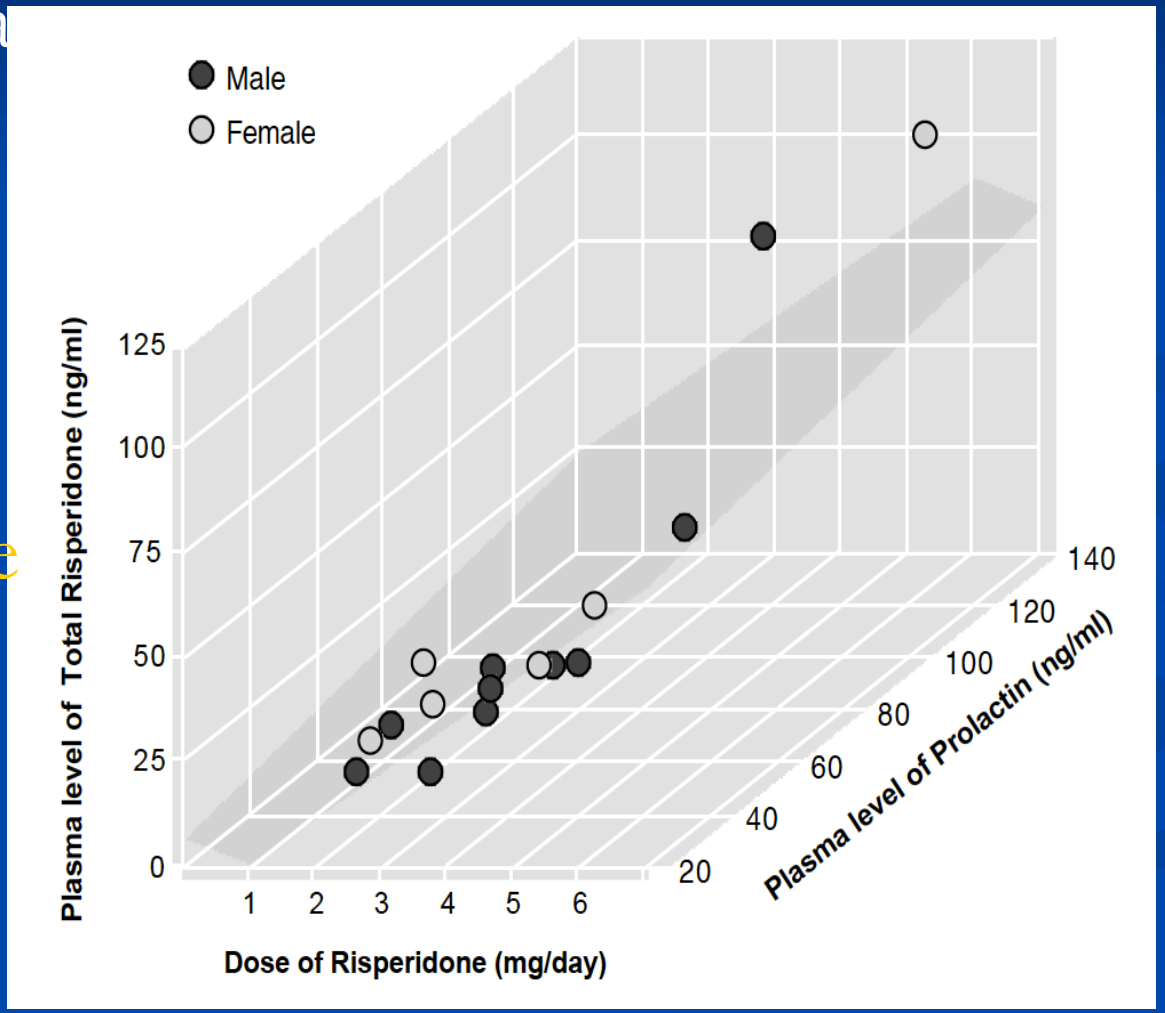
Bon reflet des propriétés dopaminergiques d'une molécule



# Effets de la rispéridone sur la prolactine (I)

16 adolescents
15,7±1,3 a
10M/6F

Duval, Guillon, Mokrani et al. Pychoneuroendocrinology 2008;33:255-259




PRL-dose :
r=.58, p<.02
PRL-RIS plasma :
r=.60, p<.02
PRL-9OH-RIS :
r=.54, p<.03

Risperidone

# Effets de la rispéridone sur la prolactine (II)

Duval et al. Biol Psychiatry 2007;61; 83S

8 SCZ

32,0±4,8 ans

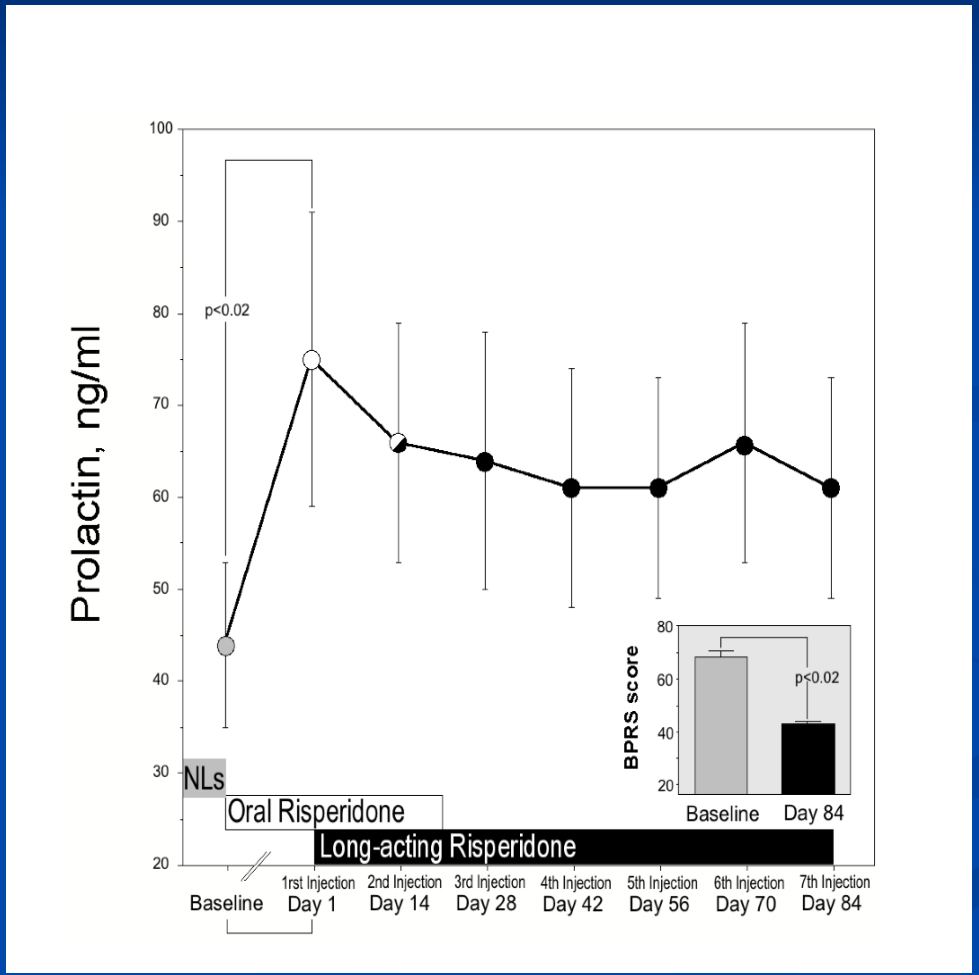
5M/3F

Baseline:

4 Haloperidol
1 Penfluridol
2 Loxapine
1 Fluphenazine

Risperidone

- Dose orale: 5,25±0,5 mg/j
- Dose Retard: 50 mg/14 j

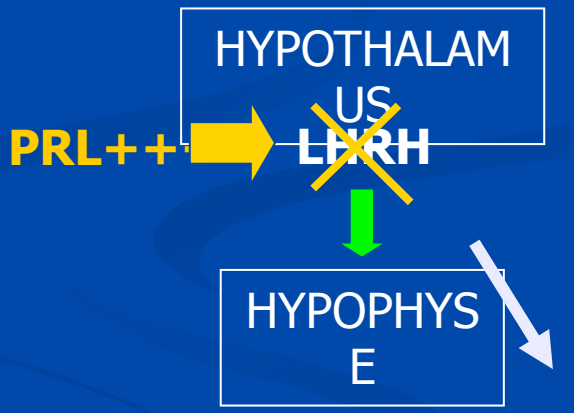


# Conséquences possibles de l'hyperprolactinémie chronique

- Galactorrhée
- Gynécomastie

*Complications liées à l'hypogonadisme*

- Dysfonctionnement sexuel/impuissance
- Irrégularité des cycles/aménorrhée
- Ostéoporose
- Obesité *complication liée à l'inefficacité de la leptine*

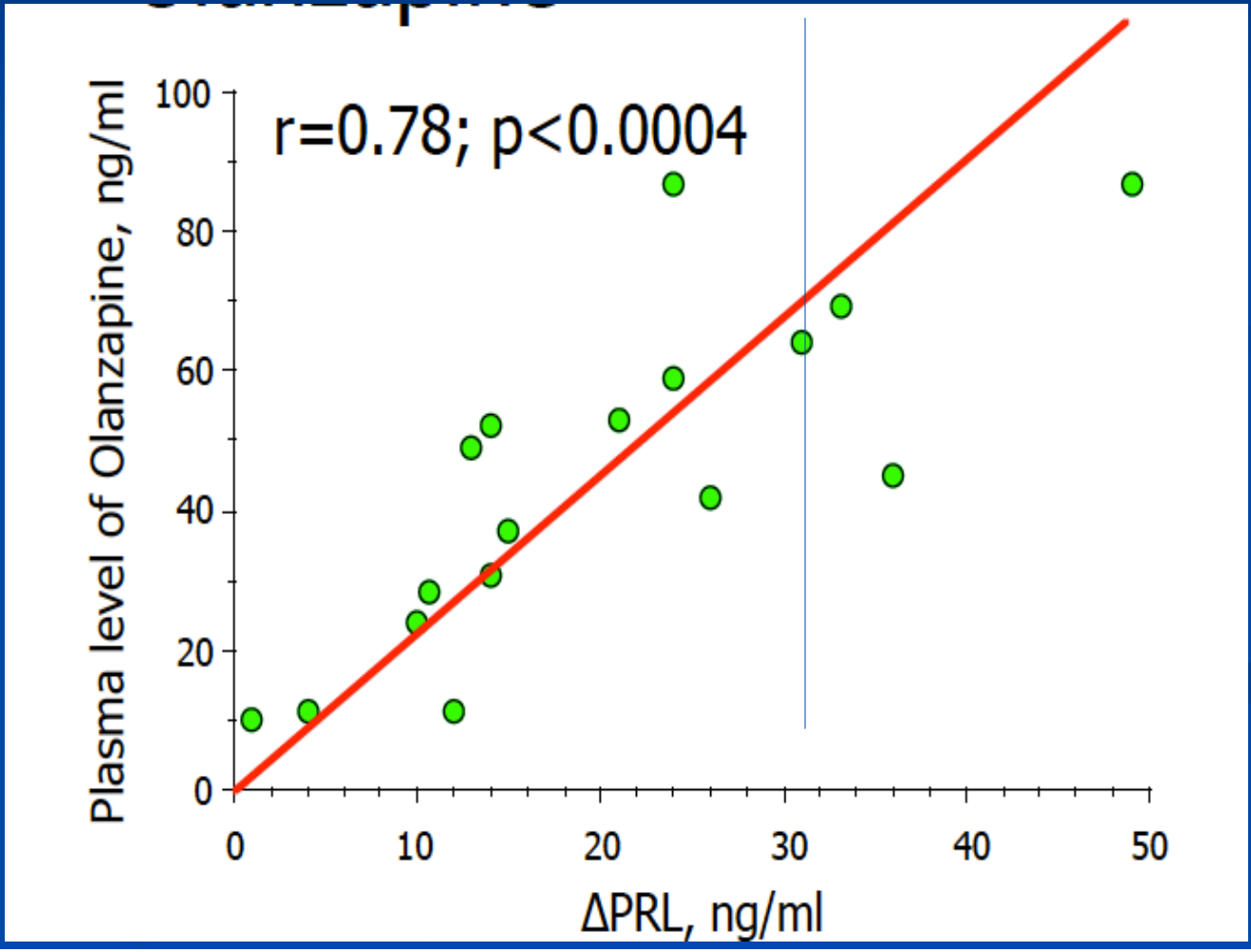


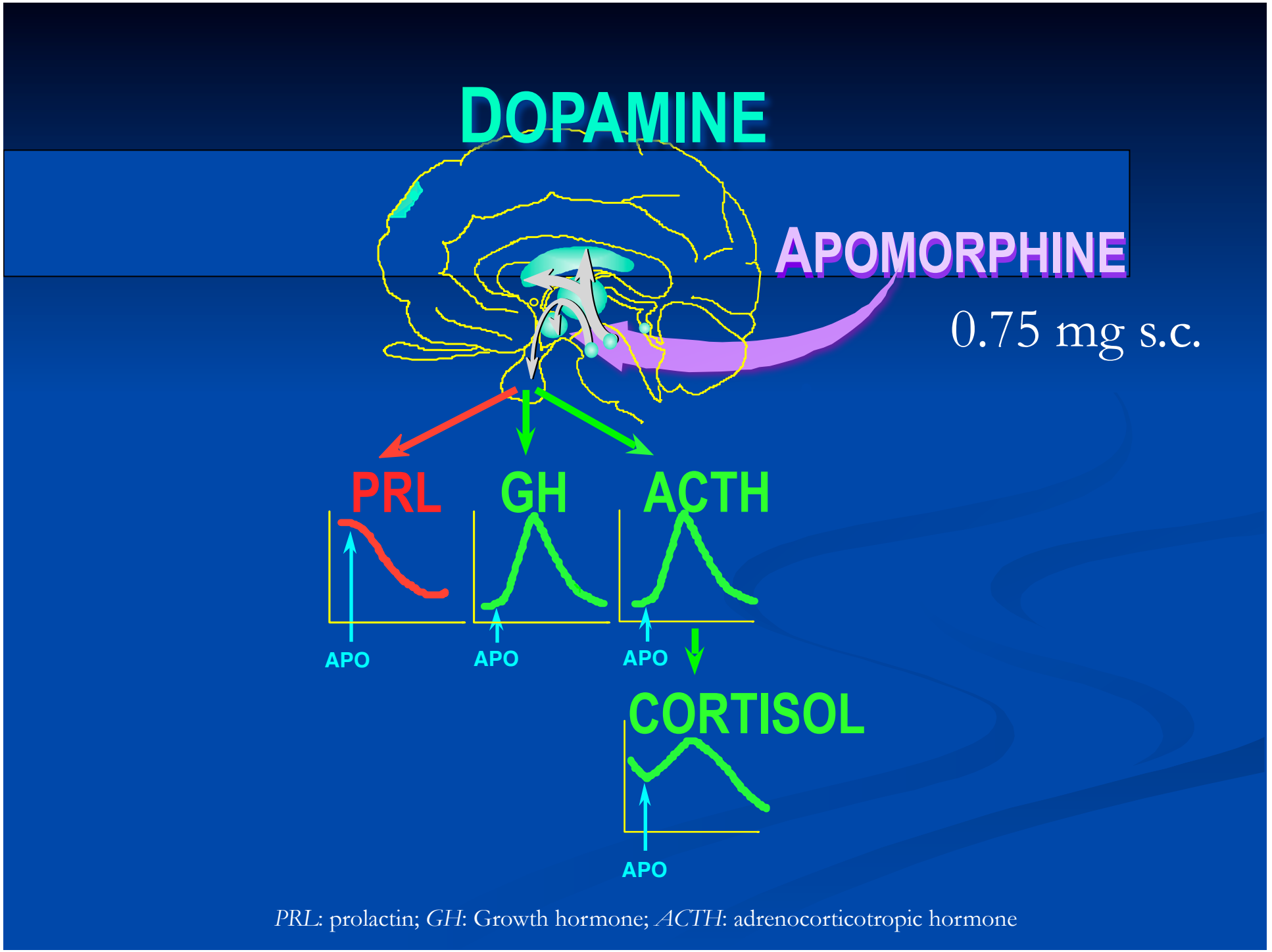

- Adénome hypersécrétant (prolactinome)
- Cancer du sein (risque augmenté)

# Effets de l'olanzapine sur PRL

Duval, Guillon, Mokrani et al. Poster Encéphale 2009

17 adolescents
Dose/j:
13,8±6 mg





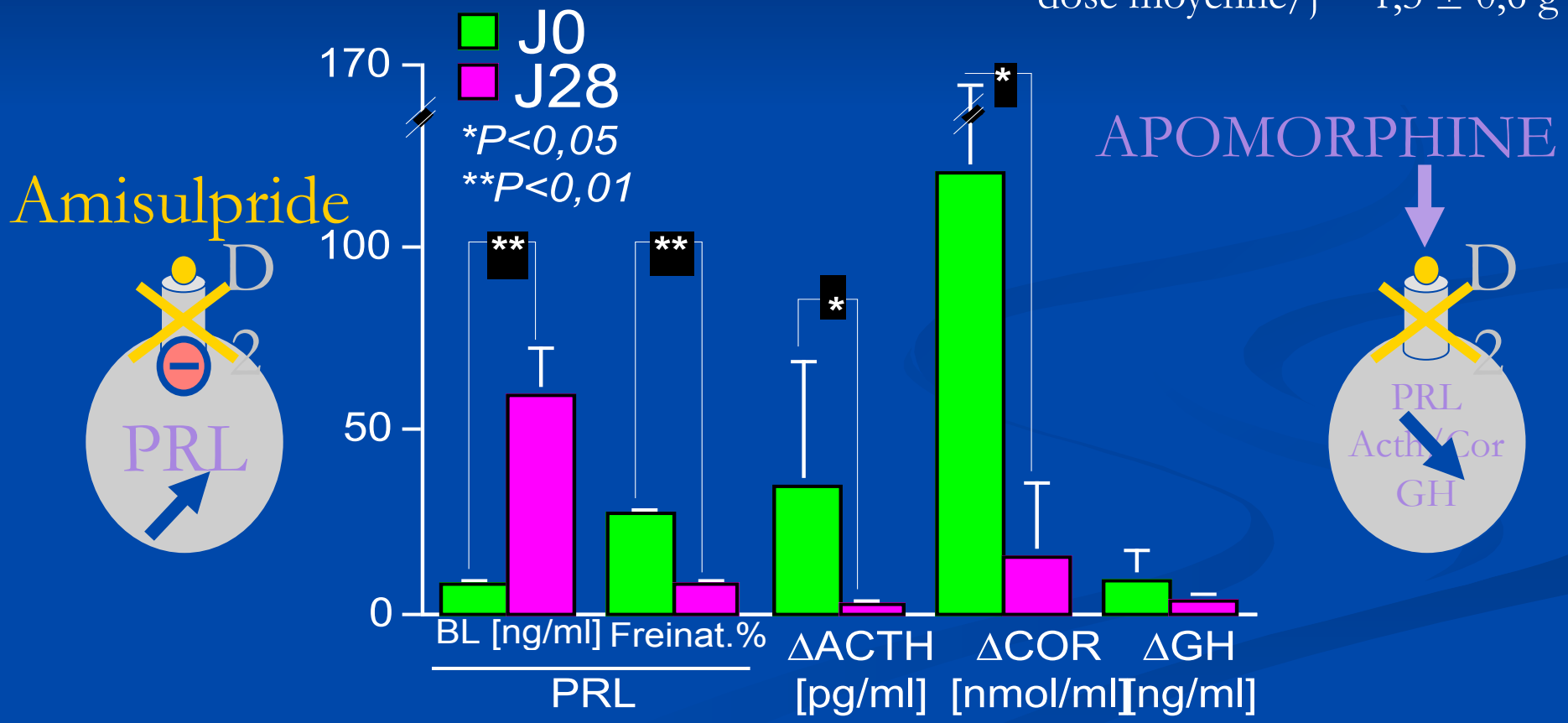

*PRL*: prolactin; *GH*: Growth hormone; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

Duval et al. Psychopharmacology 1993;110:177-180

## AMILSULPRIDE (n=15)

dose moyenne/j = 1,3 ± 0,6 g



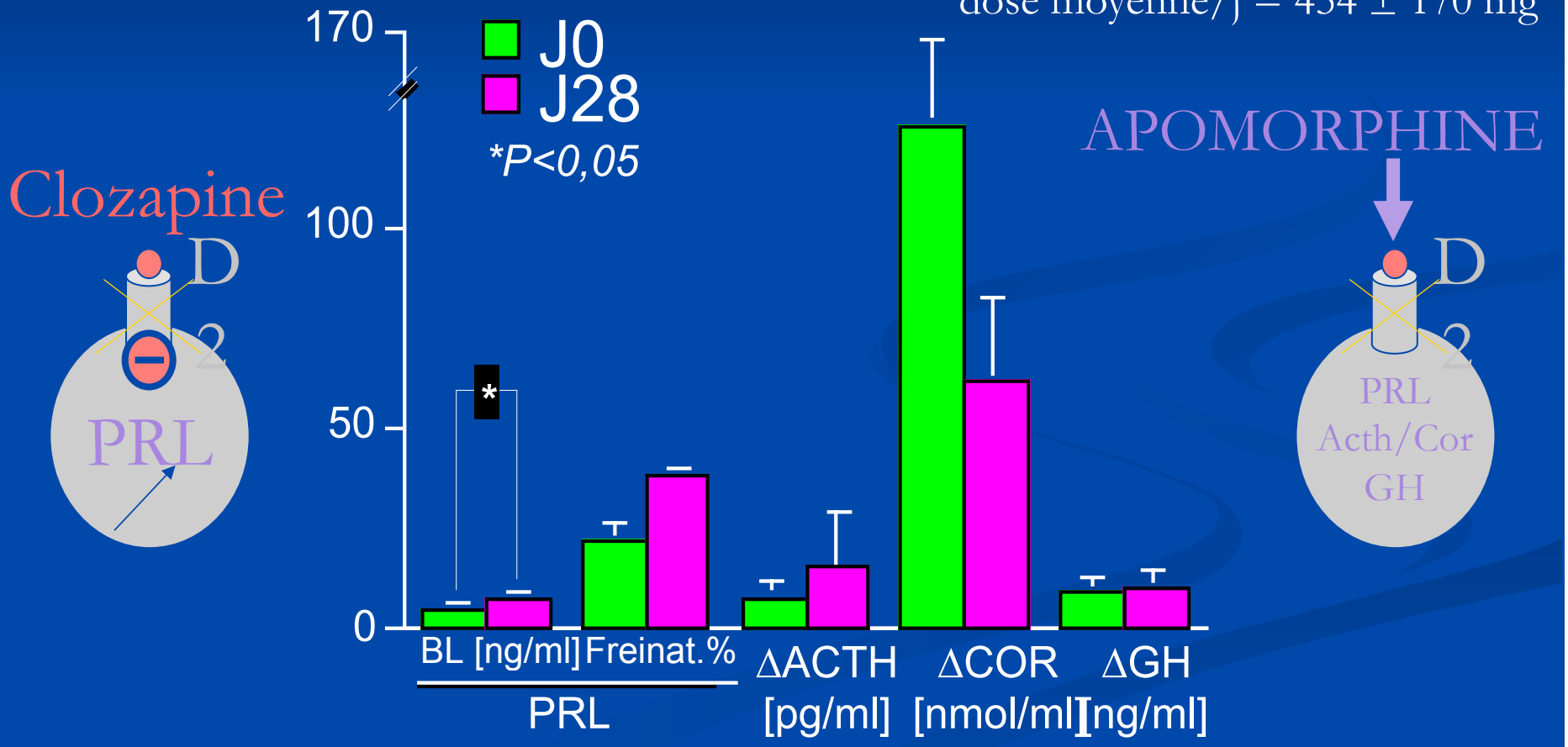

*L'antagonisation des récepteurs D2 augmente la sécrétion de PRL et diminue la réponse à l'APO.*

# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

Duval et al. Biol Psychiatry 1994; 35:649

## CLOZAPINE (n=7)

dose moyenne/j = 454 ± 170 mg

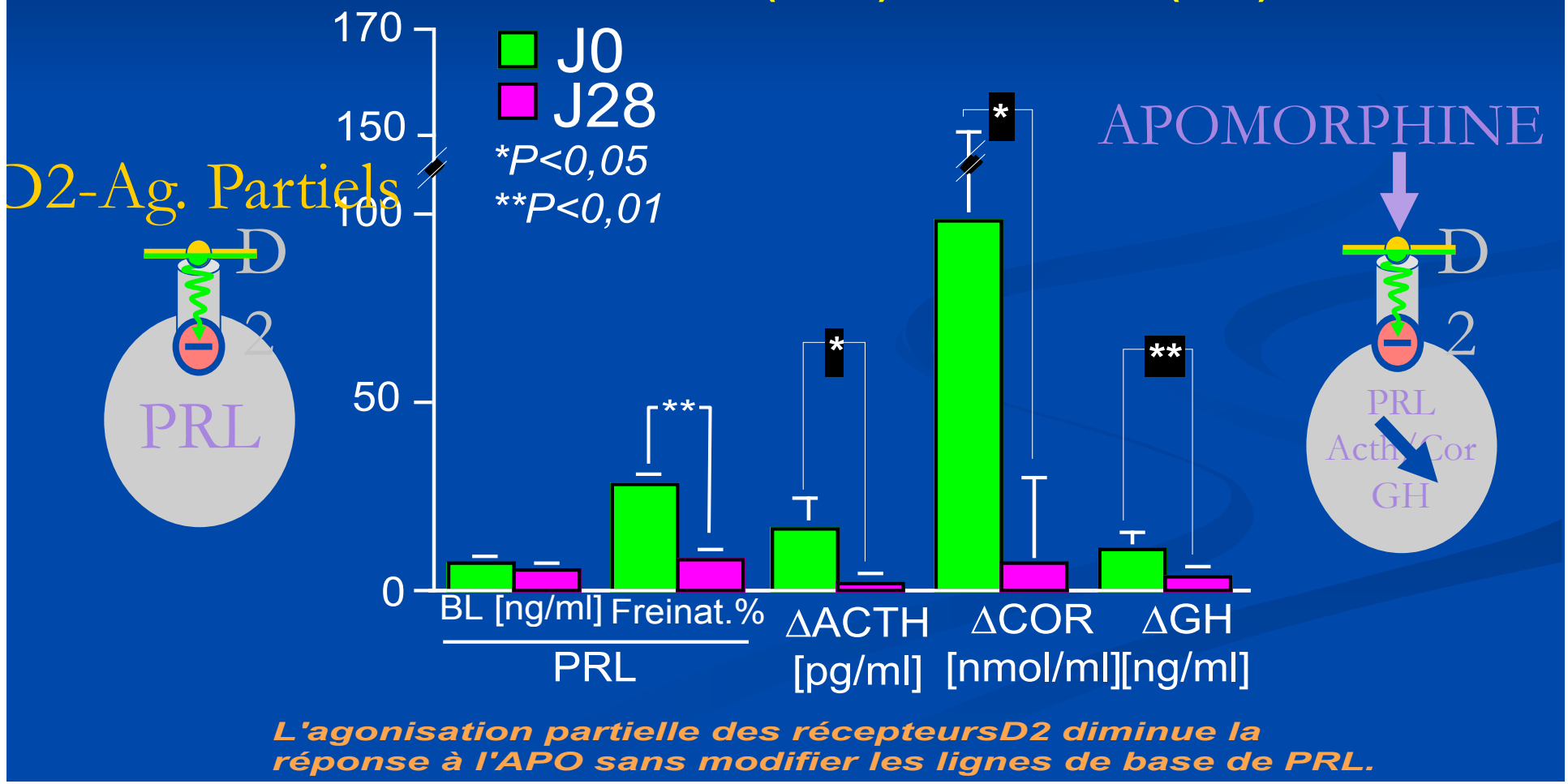


# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

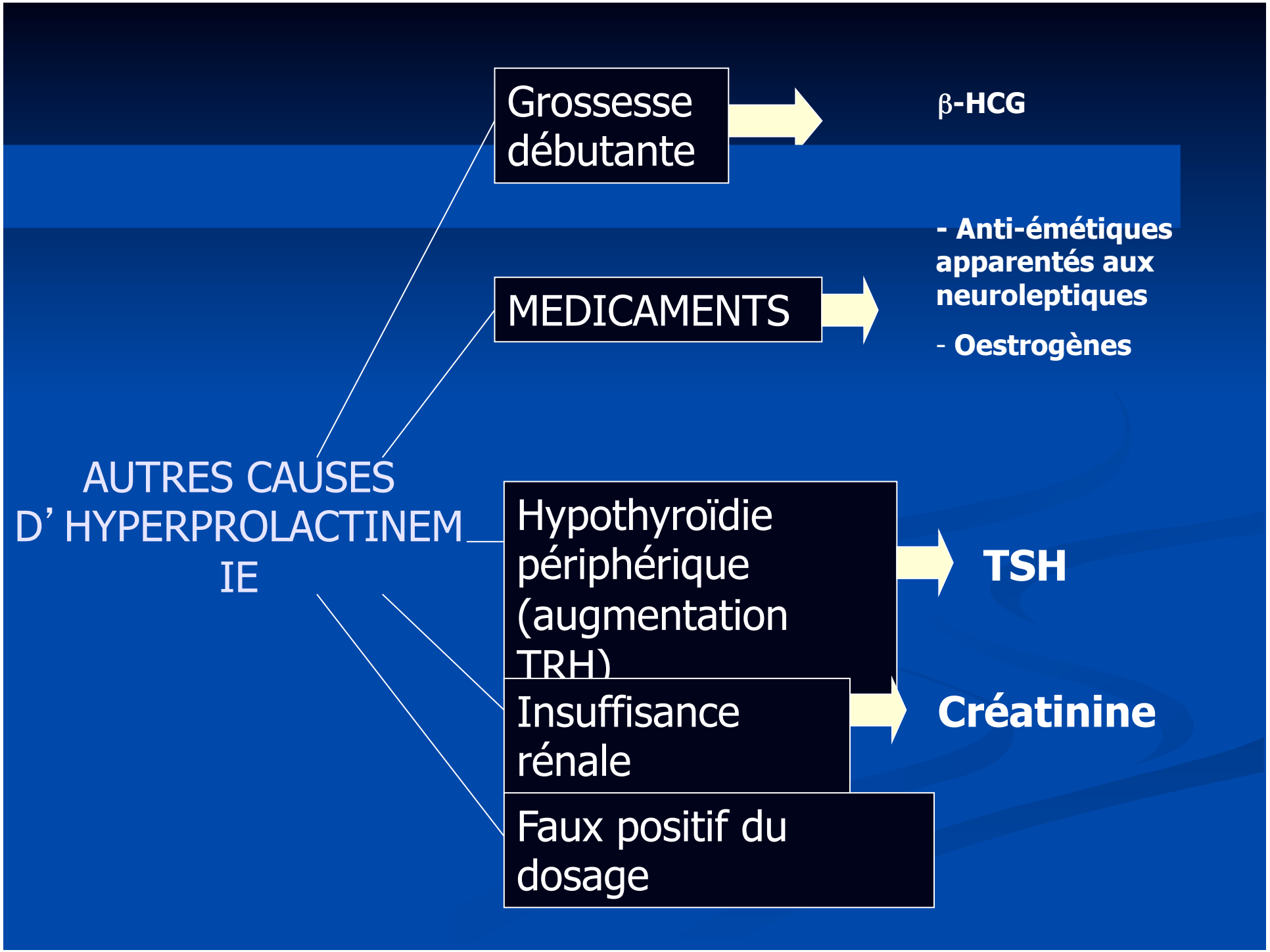
Duval et al. Psychopharmacology 1993;110:177-180

## D2 AGONISTES PARTIELS (n=17)

### SDZ HDC-912 (n=10) & OPC-4392 (n=7)




*L'agonisation partielle des récepteursD2 diminue la réponse à l'APO sans modifier les lignes de base de PRL.*


Grossesse débutante
β-HCG
MEDICAMENTS
- Anti-émétiques apparentés aux neuroleptiques
- Oestrogènes
AUTRES CAUSES D' HYPERPROLACTINEMIE
Hypothyroïdie périphérique (augmentation TRH)
TSH
Insuffisance rénale
Créatinine
Faux positif du dosage

# Synthèse

| | Antipsychotiques de 1ère génération | Antipsychotiques de 2ème génération |
|---|---|---|
| Effets thérapeutiques | Symptômes Productifs<br>Angoisse<br>Agitation | S. Déficitaires/Productifs<br>Angoisse/dépression<br>Agitation |
| Effets secondaires | Sédation<br>Dépression<br>**SEP/Akathisie**<br>Dystonie aiguë<br>**Dyskinésies tardives**<br>Gain de poids<br><br>**Hyperprolactinémie**<br>Tbles cardiaques<br>Syndrome malin | Sédation<br><br>+/- SEP/Akathisie<br><br><br>Gain de poids<br>**Hyperglycémie/Diabète**<br>+/- Hyperprolactinémie<br>Tbles cardiaques<br>Sujet âgé: AVC (x2/NL?) |

d'après Ketter TA et al. American Psychiatry Publishing 2005 ;11-55

# ▸ Recommandations

- Attention au choix de l'AP (antécédents de diabète et facteurs de risques)
- Surveillance

# Surveillance des AP atypiques

| | Court terme | | | | Long terme | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | J0 | M1 | M2 | M3 | 4x/an | 1x/an | 1x/5 ans |
| ATCD familiaux & personnels (poids/métab.) | X | | | | | X | |
| Poids<br>IMC *[>30 kg/m²]* | X | X | X | X | X | | |
| Tour de taille | X | | | | | X | |
| TA/ECG ($QT_c$) | X | | | X | | X | |
| Profil glycémique | X | | | X | | X | |
| Profil lipidique | X | | | X | | | X |

Consensus de l'ADA (2006)

# Le dilemme du prescripteur:

# La balance bénéfice/risque

- Exemple de la clozapine:

-Risque de décès par agranulocytose: 1/10 000

-Risque de décès par suicide chez un SZ résistant: 1/10

# Les antipsychotiques de troisième génération:

# Les agonistes partiels dopaminergiques

## ▸ Rappel des actions sur le récepteur

- Full agonist: agit comme le neuromédiateur

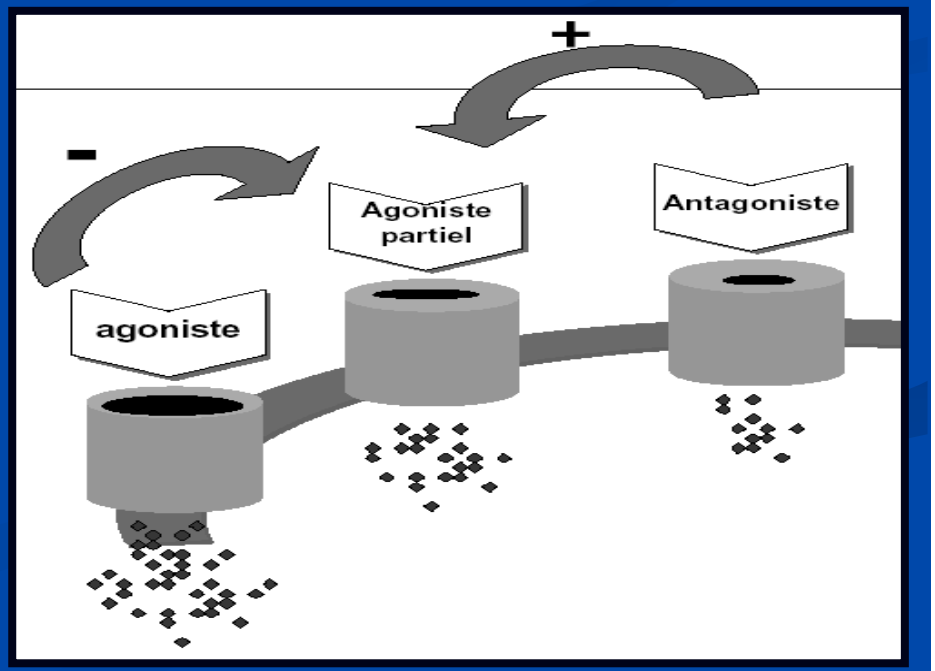
(ouverture maximale du canal)

- Antagoniste: bloque les effets de l'agoniste et du neuromédiateur

- *Agoniste partiel:*

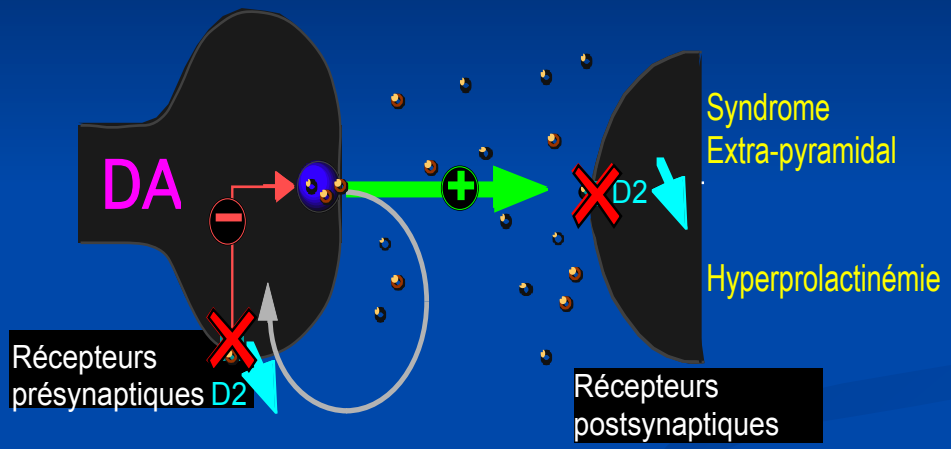
-Agit comme un agoniste si peu de NT

-Agit comme un antagoniste si excès de NT

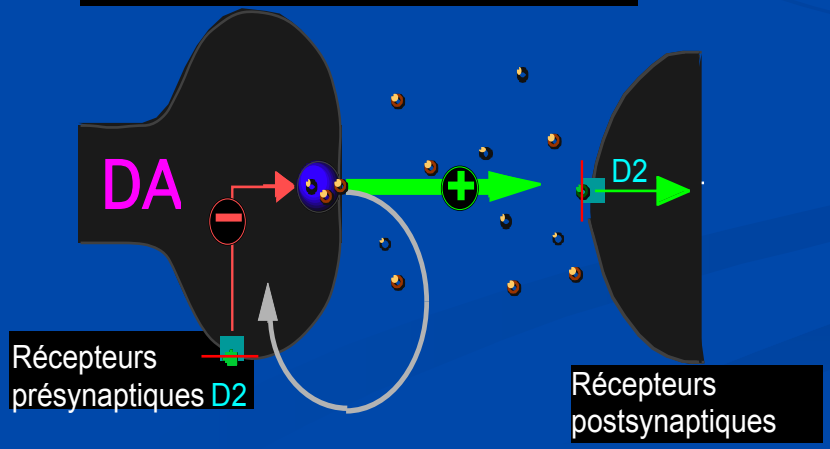


# Mécanisme d'action de l'aripiprazole

• Neuroletiques "classiques"




• Antagoniste partiel des r.$D_2$



## ▸ Avantages théoriques d'un agoniste partiel $D_2$

- Réduire l'hyperDA responsable des symptômes positifs
- Corriger l'hypoDA responsable des symptômes négatifs et cognitifs
- Préserver le fonctionnement normal des neurones DA qui contrôlent motricité et sécrétion de prolactine

# Aripiprazole

- Propriétés pharmacodynamiques:

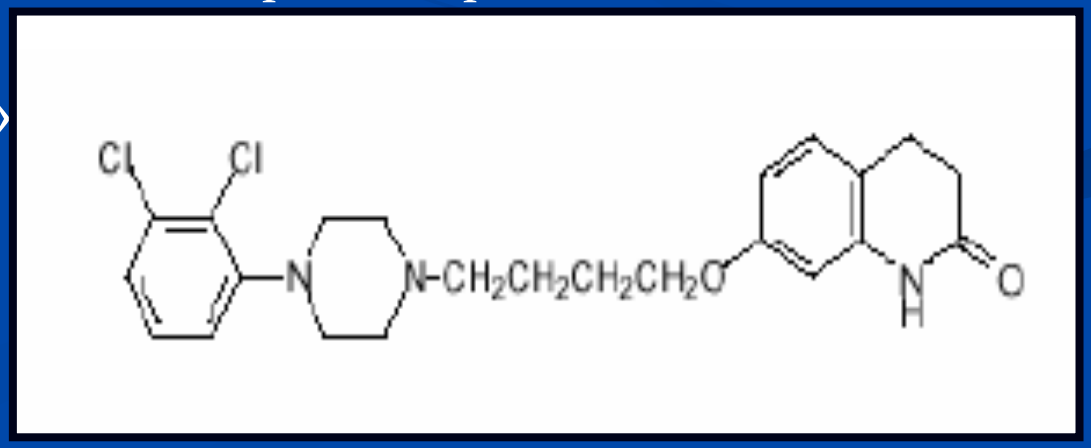
-Agoniste partiel haute affinité pour $D_2$

-Antagoniste 5-$HT_{2A}$

-Agoniste partiel 5-$HT_{1A}$

-Très peu d'affinité alpha-1, $H_1$ et $M_1$

-Pas d'« up-regulation » des récepteurs $D_2$



# ▸ Les études cliniques (Kasper)

• Etudes contrôlées versus placebo de 1294 patients SZ pendant 52 semaines

-Absence de sédation

-Efficacité sur les symptômes positifs et négatifs

-Efficacité sur les symptômes dépressifs

•Très bonne tolérance: pas d'effet secondaire neurologique, peu de prise de poids, pas d'allongement de QT, pas d'augmentation de la prolactine

## ▸ Les effets secondaires

• anxiété, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux transitoires

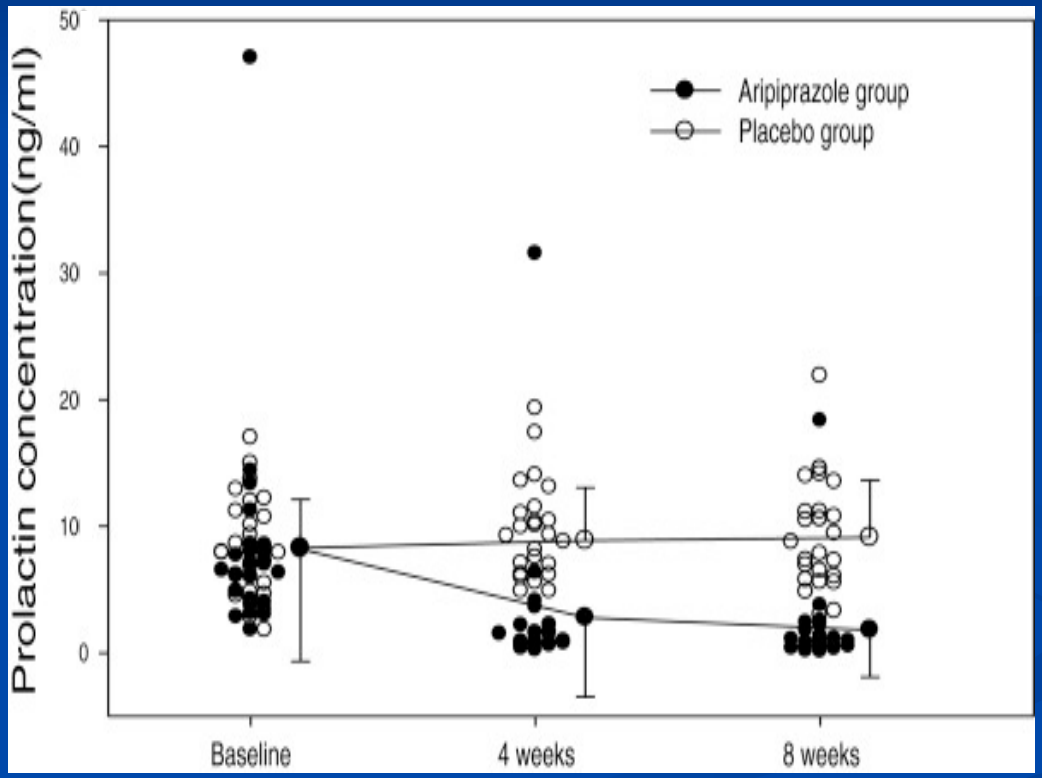
•Faible incidence des effets neurologiques, d'hyperprolactinémie, de prise de poids

•Respect de la glycémie et du profil lipidique

•Pas d'allongement du QT

# Effets de l'aripirazole sur la prolactine

Kelly et al. BMC Psychiatry 2013;13;214



# ▸ Posologies

• Posologies étudiées:

-10,15,20,30mg/j (1cp/j) dans les études cliniques

-Dose maximale étudiée: 180mg/j

•Posologie recommandée en pratique:

-Débuter à 10 ou 15 mg/j

-Eventuellement augmenter après au moins 2 semaines de traitement

-Ne pas dépasser 30 mg/j

# Différentes galéniques

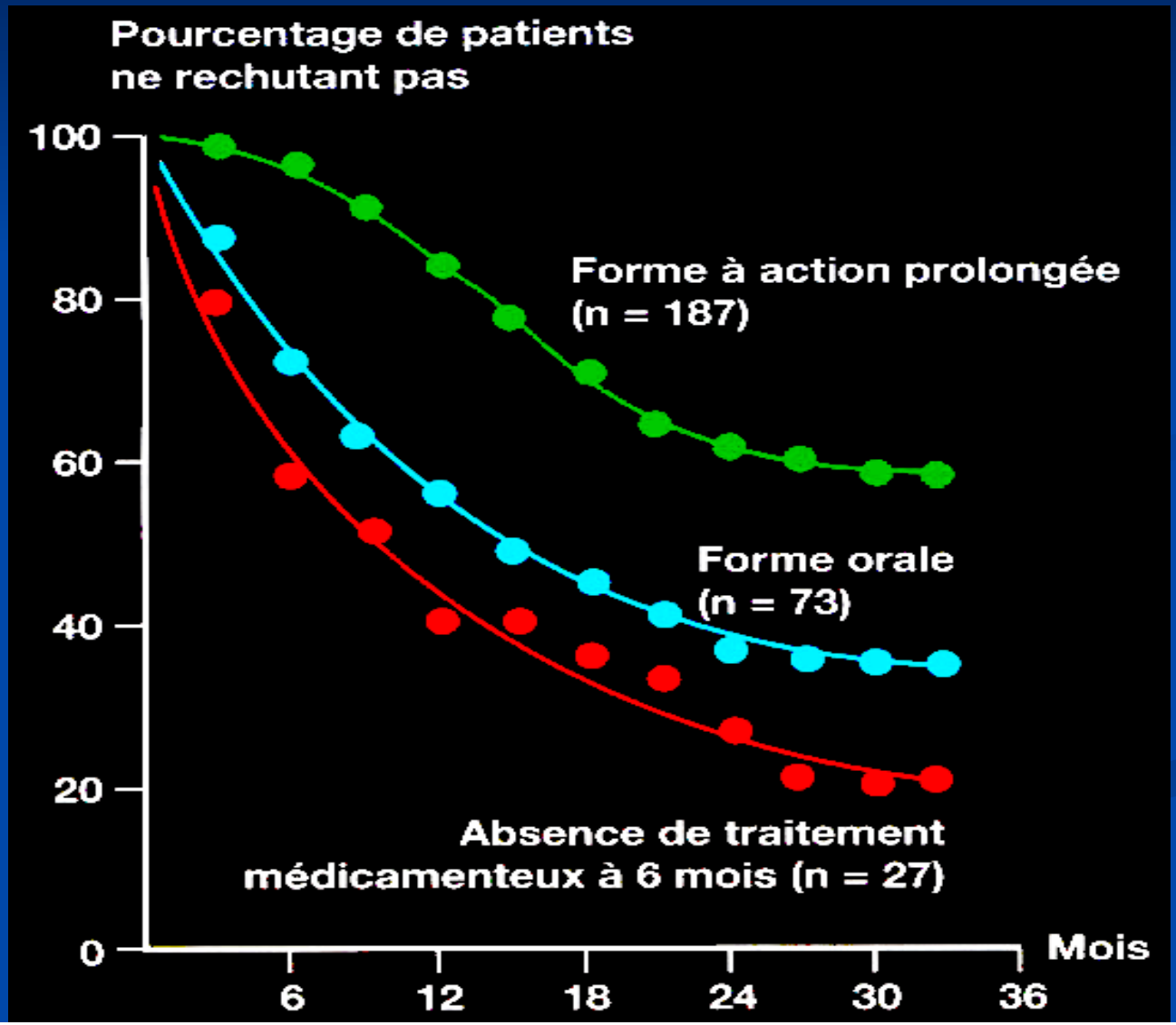
- Comprimés
- Solutions buvables (Rispéridone, Aripiprazole)
- Cp orodispersibles (Aripiprazole, Olanzapine
- Injectables d'action rapide (Olanzapine, Aripiprazole)
- Voie inhalée (Loxapine ADASUVE®) 5 ou 10 mg
  - Cmax = 2 min. Effet observé = 10 minutes après inhalation. EI pulmonaires…
- APAP

# ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES D'ACTION PROLONGEE

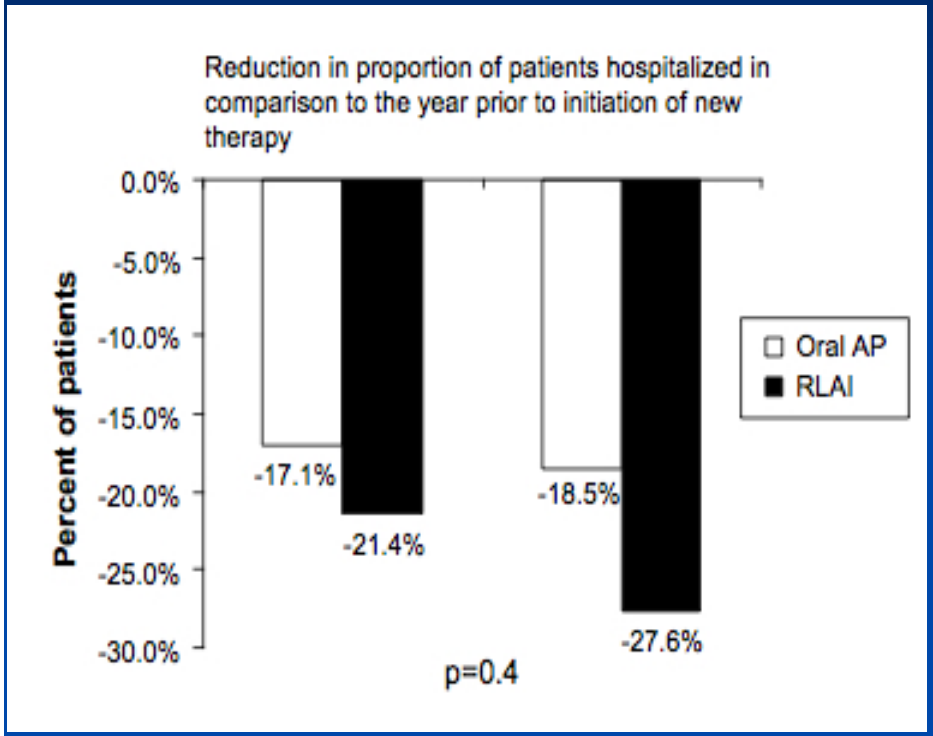
| DCI – Noms® | Pic sérique | Demi-vie | Dose injectée | Intervalle IM | Etat d'équilibre |
|---|---|---|---|---|---|
| Rispéridone<br>Rispéridone Consta® | 4-6 sem. | 4-6 j | 25-75 mg | 2 semaines | 6-8 sem. |
| Palmitate<br>Palipéridone<br>Xéplion®<br>Trivecta® | 13 j<br>30-33 j | 25-49 j | 25-150 mg<br>175-525 mg | 4 semaines<br>3 mois | 6-9 mois |
| Aripiprazole<br>Abilify Maintena® | 5-7 j | 30-46 j | 300-400 mg | 4 semaines | 4-6 mois |
| Olanzapine<br>Zypadhera® | | 30 j | 210-405 mg | 2-4 semaines | 3 mois |

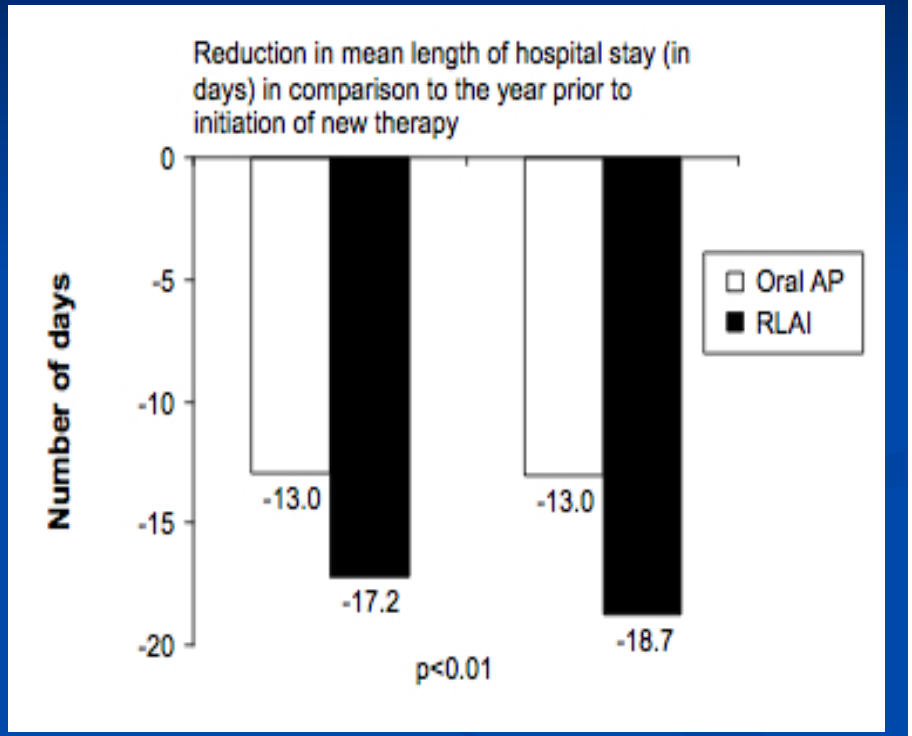
# NEUROLEPTIQUES : taux de rechute en fonction du mode d'administration

(Johnson, 1976)

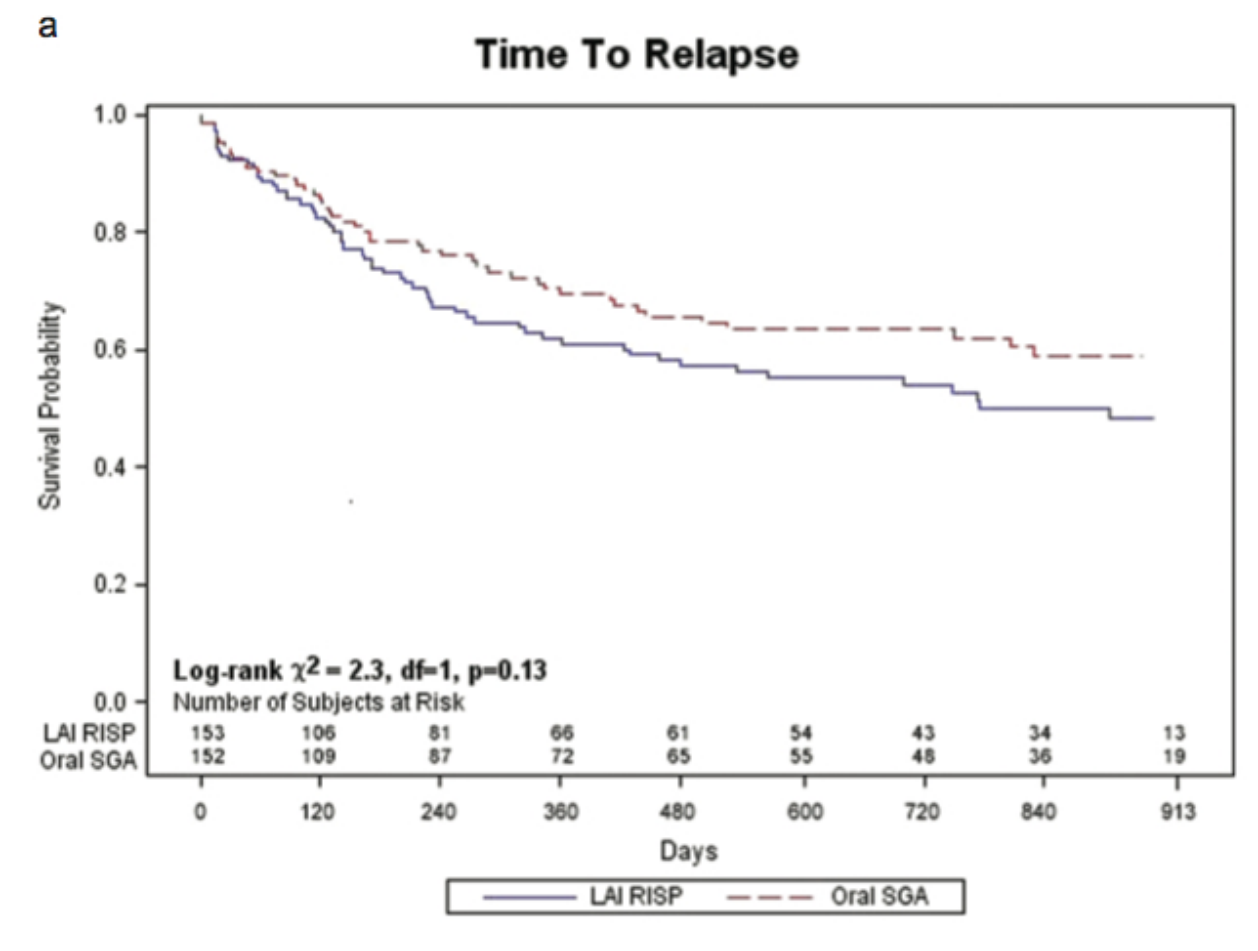


# Olivares et al, Eur Psy 2009

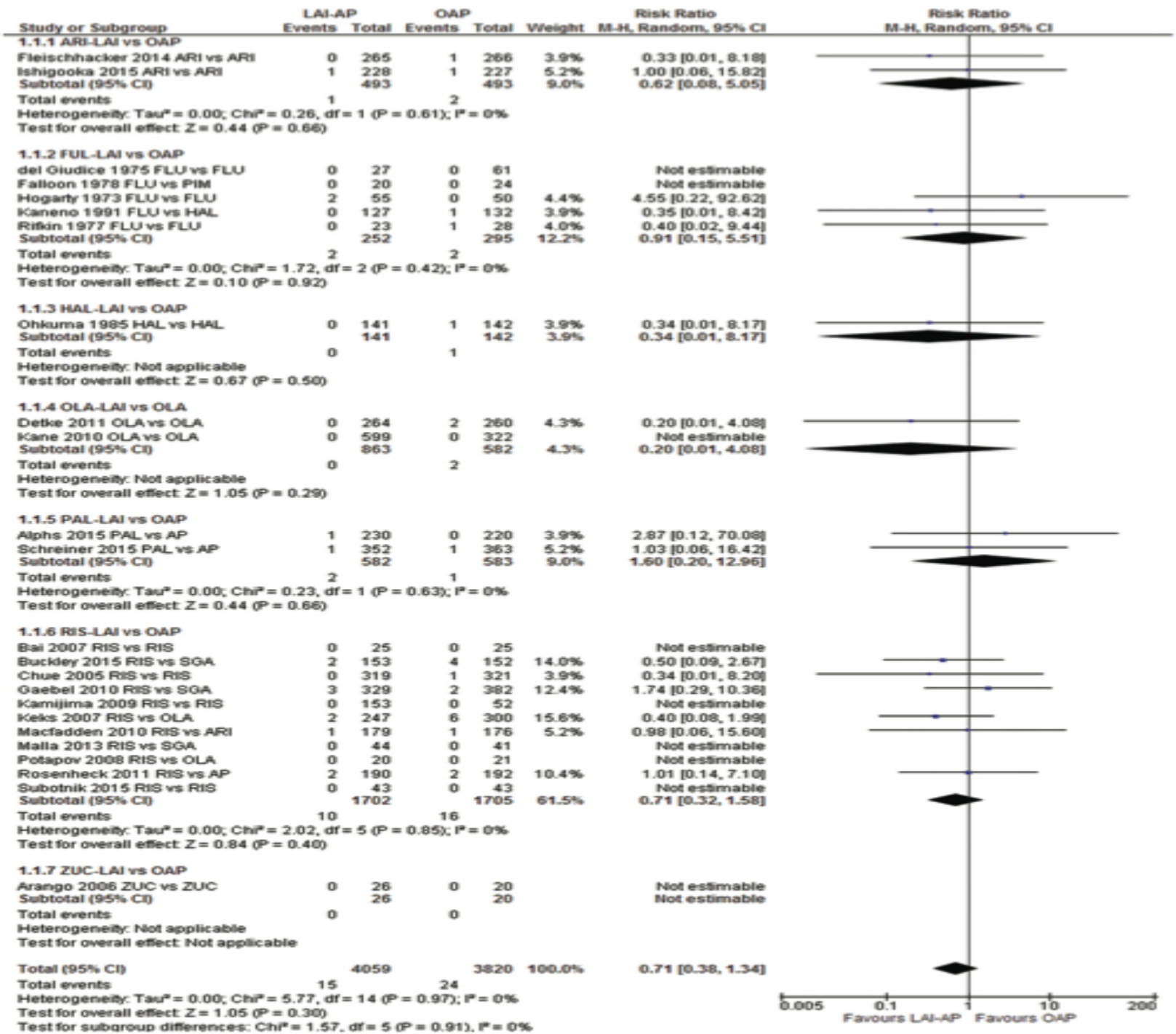


# Etude PRO ACTIVE




Buckley Schizo Bull 2015


LAI-AP
OAP
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup
Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
1.1.1 ARI-LAI vs OAP
Fleischhacker 2014 ARI vs ARI 0 265 1 266 3.9% 0.33 [0.01, 8.18]
Ishigooka 2015 ARI vs ARI 1 228 1 227 5.2% 1.00 [0.06, 15.82]
Subtotal (95% CI) 493 493 9.0% 0.62 [0.08, 5.05]
Total events 1 2
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)
1.1.2 FUL-LAI vs OAP
del Giudice 1975 FLU vs FLU 0 27 0 61 Not estimable
Falloon 1978 FLU vs PIM 0 20 0 24 Not estimable
Hogarty 1973 FLU vs FLU 2 55 0 50 4.4% 4.55 [0.22, 92.62]
Kaneno 1991 FLU vs HAL 0 127 1 132 3.9% 0.35 [0.01, 8.42]
Rifkin 1977 FLU vs FLU 0 23 1 28 4.0% 0.40 [0.02, 9.44]
Subtotal (95% CI) 252 295 12.2% 0.91 [0.15, 5.51]
Total events 2 2
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.72, df = 2 (P = 0.42); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)
1.1.3 HAL-LAI vs OAP
Ohkuma 1985 HAL vs HAL 0 141 1 142 3.9% 0.34 [0.01, 8.17]
Subtotal (95% CI) 141 142 3.9% 0.34 [0.01, 8.17]
Total events 0 1
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)
1.1.4 OLA-LAI vs OLA
Detke 2011 OLA vs OLA 0 264 2 260 4.3% 0.20 [0.01, 4.08]
Kane 2010 OLA vs OLA 0 599 0 322 Not estimable
Subtotal (95% CI) 863 582 4.3% 0.20 [0.01, 4.08]
Total events 0 2
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)
1.1.5 PAL-LAI vs OAP
Alphs 2015 PAL vs AP 1 230 0 220 3.9% 2.87 [0.12, 70.08]
Schreiner 2015 PAL vs AP 1 352 1 363 5.2% 1.03 [0.06, 16.42]
Subtotal (95% CI) 582 583 9.0% 1.60 [0.20, 12.96]
Total events 2 1
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)
1.1.6 RIS-LAI vs OAP
Bai 2007 RIS vs RIS 0 25 0 25 Not estimable
Buckley 2015 RIS vs SGA 2 153 4 152 14.0% 0.50 [0.09, 2.67]
Chue 2005 RIS vs RIS 0 319 1 321 3.9% 0.34 [0.01, 8.20]
Gaebel 2010 RIS vs SGA 3 329 2 382 12.4% 1.74 [0.29, 10.36]
Kamijima 2009 RIS vs RIS 0 153 0 52 Not estimable
Keks 2007 RIS vs OLA 2 247 6 300 15.6% 0.40 [0.08, 1.99]
Macfadden 2010 RIS vs ARI 1 179 1 176 5.2% 0.98 [0.06, 15.60]
Malla 2013 RIS vs SGA 0 44 0 41 Not estimable
Potapov 2008 RIS vs OLA 0 20 0 21 Not estimable
Rosenheck 2011 RIS vs AP 2 190 2 192 10.4% 1.01 [0.14, 7.10]
Subotnik 2015 RIS vs RIS 0 43 0 43 Not estimable
Subtotal (95% CI) 1702 1705 61.5% 0.71 [0.32, 1.58]
Total events 10 16
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.02, df = 5 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)
1.1.7 ZUC-LAI vs OAP
Arango 2006 ZUC vs ZUC 0 26 0 20 Not estimable
Subtotal (95% CI) 26 20 Not estimable
Total events 0 0
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable
Total (95% CI) 4059 3820 100.0% 0.71 [0.38, 1.34]
Total events 15 24
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.77, df = 14 (P = 0.97); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.30)
Test for subgroup differences: Chi² = 1.57, df = 5 (P = 0.91), I² = 0%
0.005
0.1
1
10
200
Favours LAI-AP
Favours OAP

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2009

- Comparaison APA vs NLP
- Olanzapine, Quétiapine, Rispéridone, Aripiprazole, Clozapine, Amisulpride

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2009

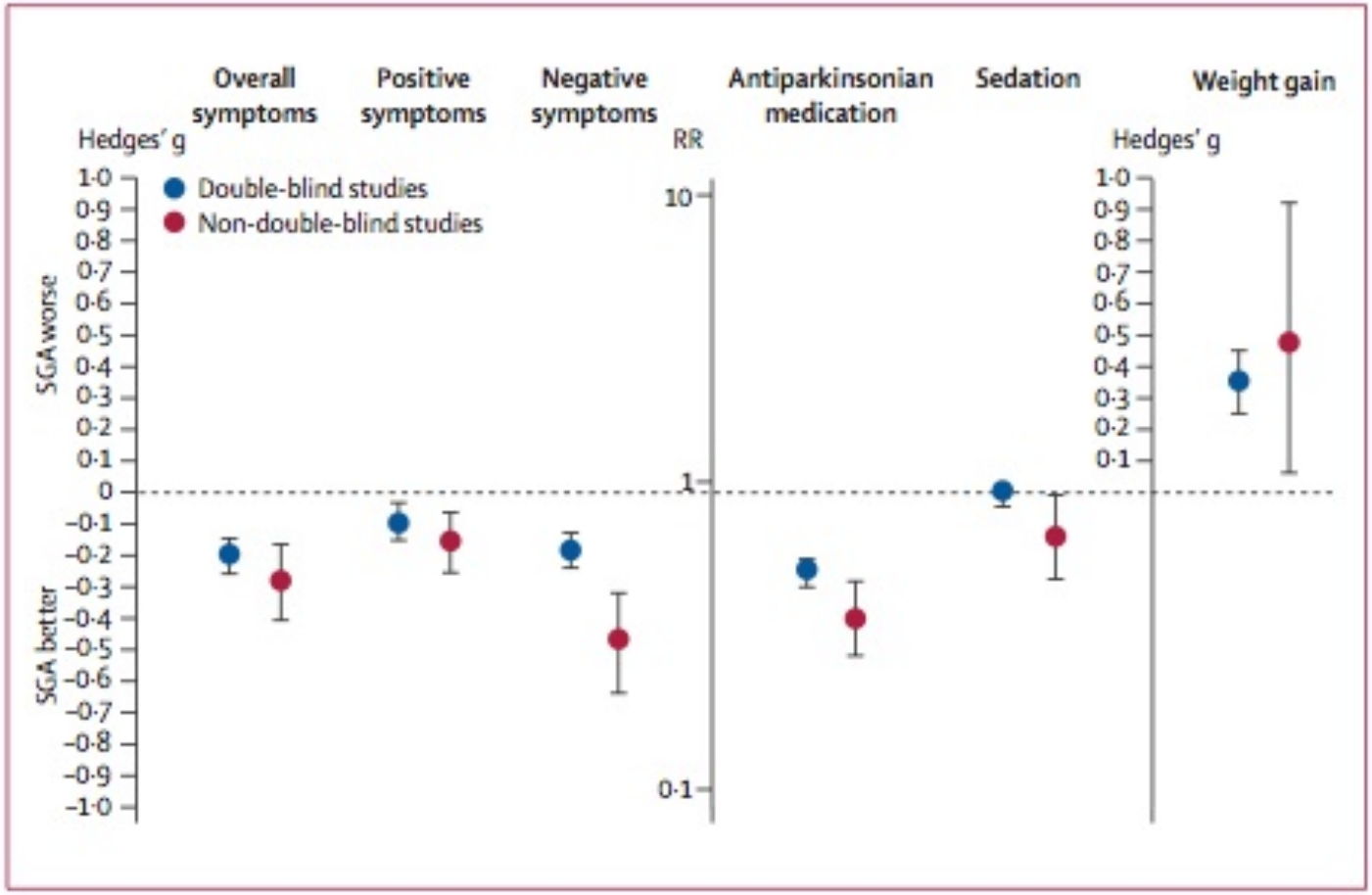



***Figure 1:*** **Non double-blind studies favour second-generation antipsychotic drugs**
Data are Hedges' g (95% CI) and relative risk (RR; 95% CI). Similar results were obtained after correction for differences in efficacy and side-effects of the drugs. SGA=second-generation antipsychotic drug.

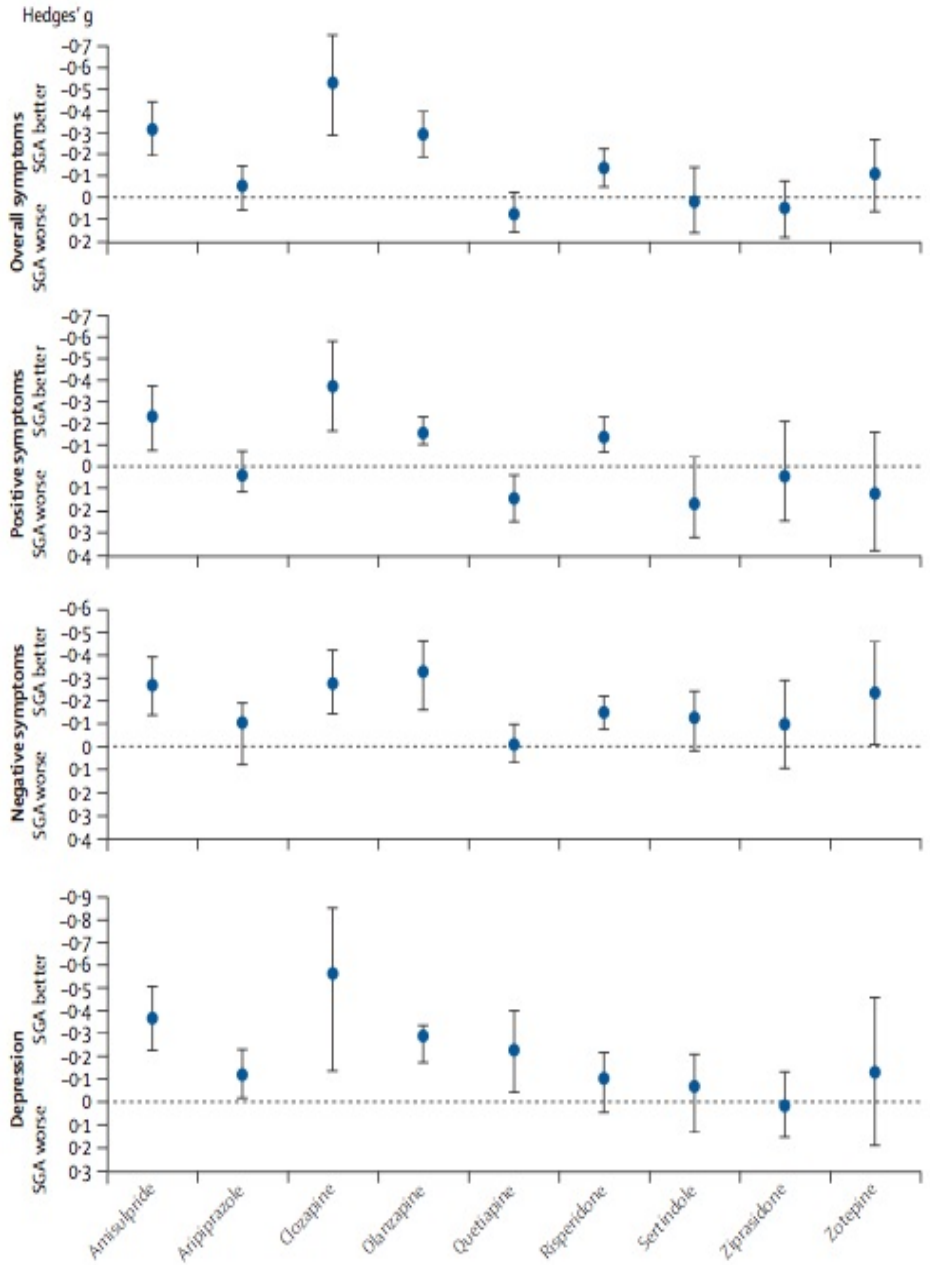



*Figure 2:* **Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs—efficacy in various domains**

Data are Hedges' g (95% CI). Note that the results are significant at p<0·05 if the 95% CIs do not overlap the x axis. SGA=second-generation antipsychotic drug.

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2009

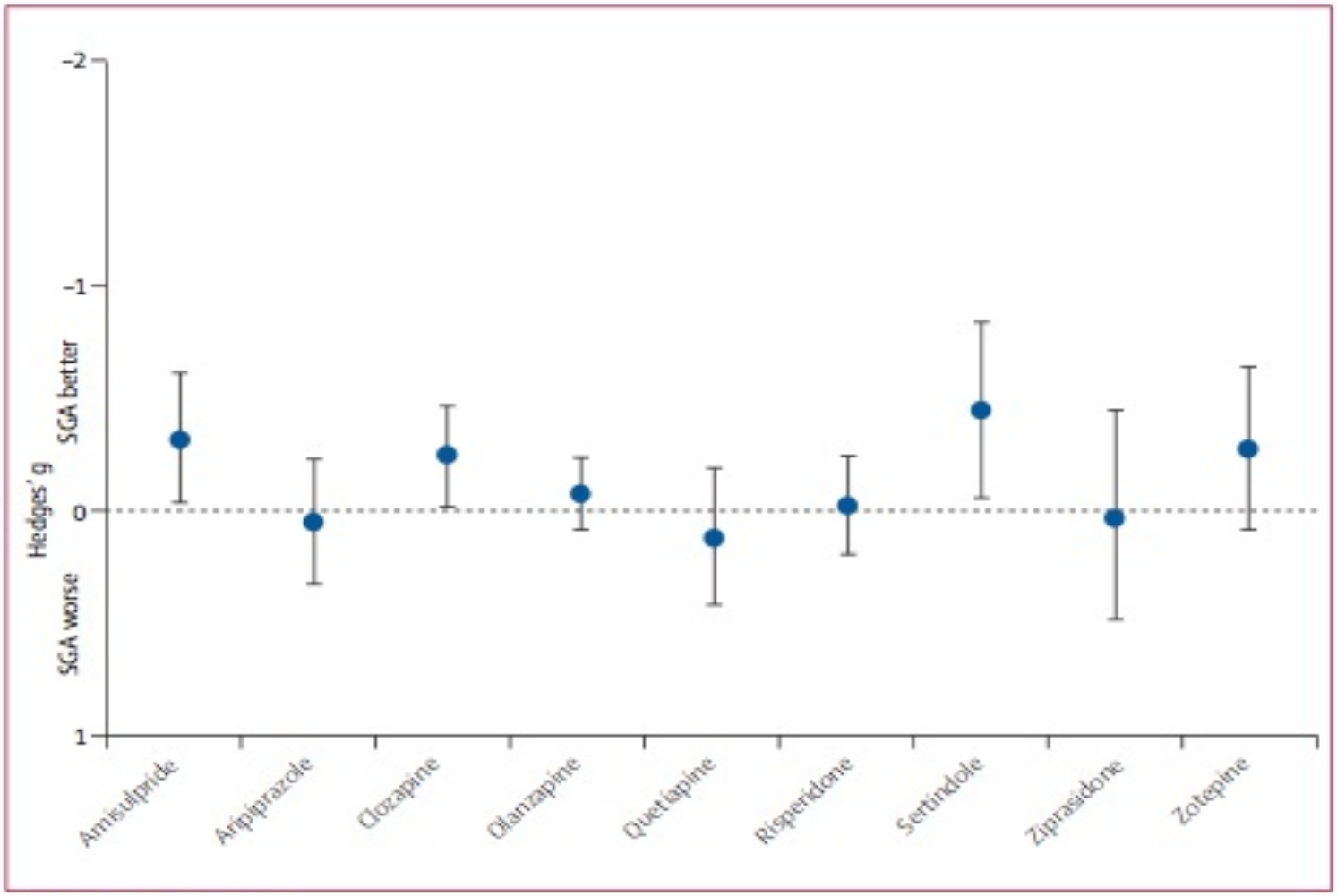



***Figure 3*: Quality of life**
Data are Hedges' g (95% CI). SGA=second-generation antipsychotic drug.

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2009

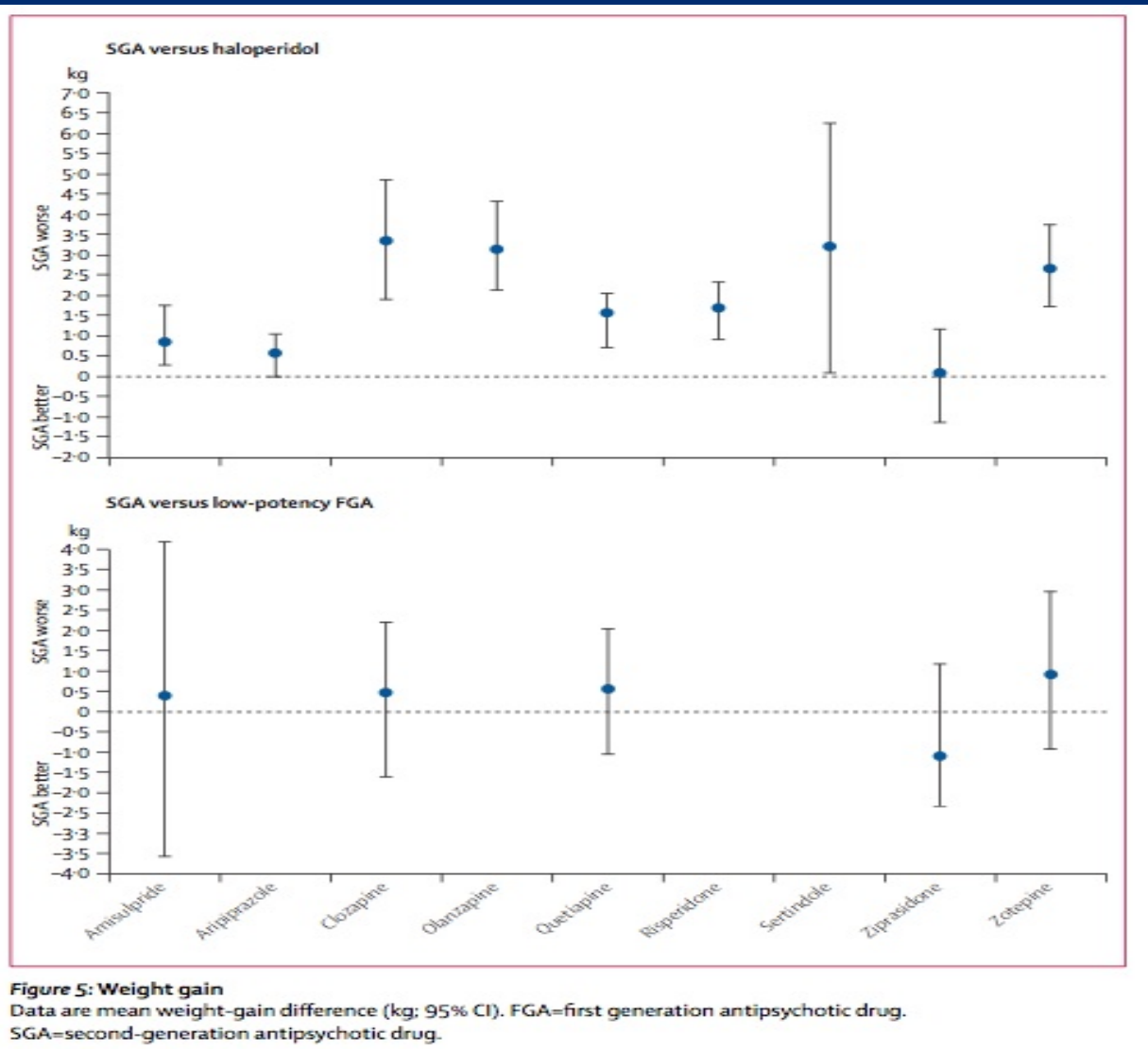



***Figure 5:*** **Weight gain**
Data are mean weight-gain difference (kg; 95% CI). FGA=first generation antipsychotic drug. SGA=second-generation antipsychotic drug.

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2013

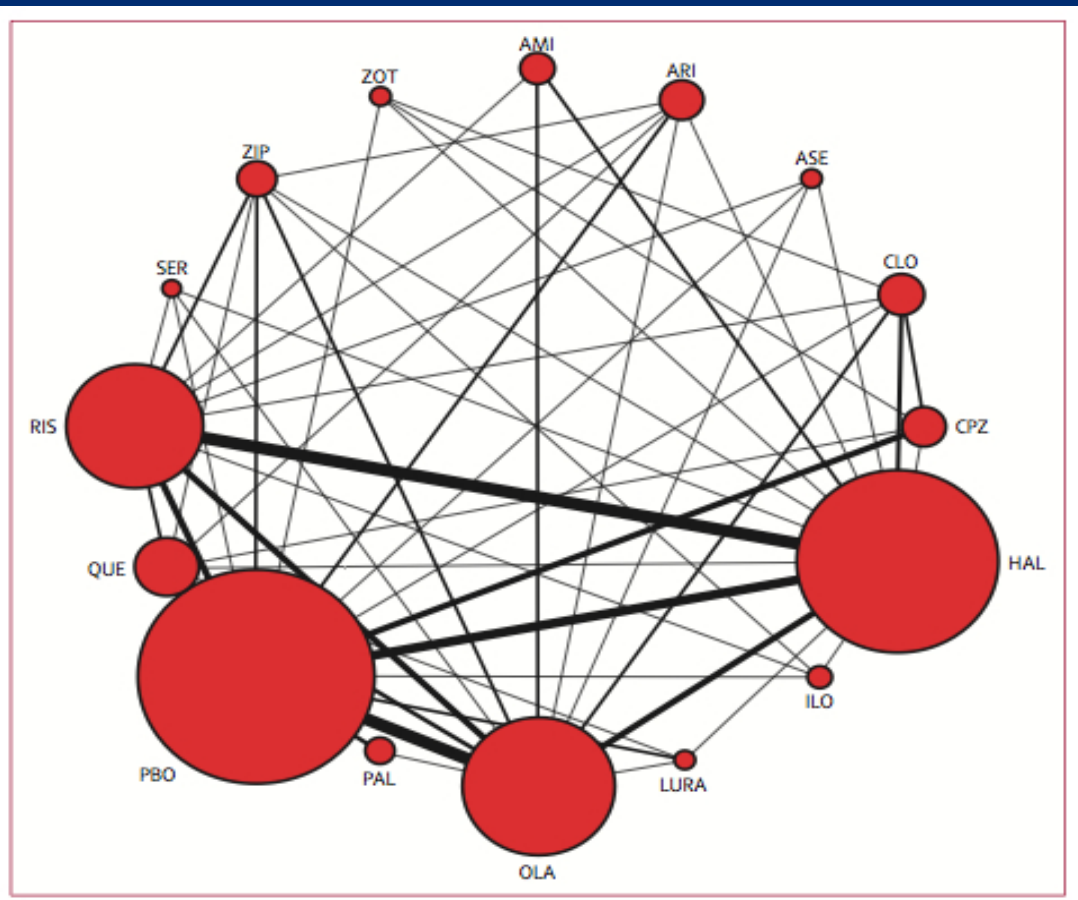



***Figure 1:*** **Network of treatment comparisons for overall efficacy**
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. Directly comparable treatments are linked with a line, the thickness of which corresponds to the number of trials that assess the comparison. AMI=amisulpride. ARI=aripiprazole. ASE=asenapine. CLO=clozapine. CPZ=chlorpromazine. HAL=haloperidol. ILO=iloperidone. LURA=lurasidone. OLA=olanzapine. PAL=paliperidone. PBO=placebo. QUE=quetiapine. RIS=risperidone. SER=sertindole. ZIP=ziprasidone. ZOT=zotepine.

# Méta-analyse Leucht et al. Lancet 2013

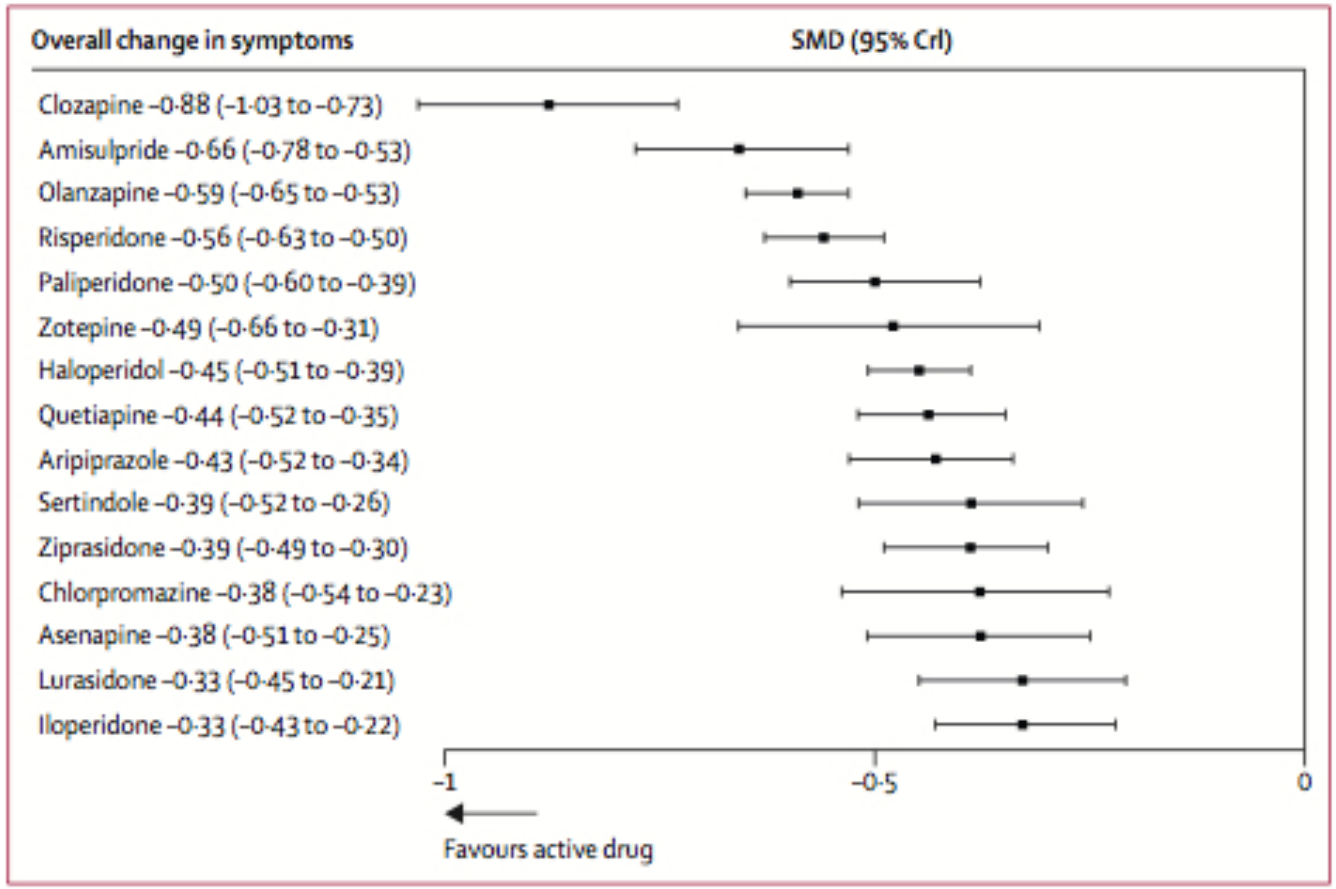



***Figure 3*: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo**
Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix p 98). SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

## MISE EN PLACE DU PROJET THERAPEUTIQUE

Le plus **tôt** possible → **pronostic ++++**

**Bio Psycho Sociale**

Dès le début : visée **curative puis préventive** ;
Elle doit être adaptée non seulement en fonction du tableau clinique mais aussi en fonction du sujet.

**« une réduction des symptômes »** nécessaire,
mais également **amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement social**.

**Diagnostic+++**

# Traitement du premier épisode

| | |
|---|---|
| •Quand prescrire? | •Le plus tôt possible |
| •Que prescrire ? | •antipsychotiques de seconde génération en première intention fortement recommandée |
| •Quelle posologie ? | •dose minimale efficace |
| •Quel délai d'efficacité ? | •réponse thérapeutique initiale entre 3 à 6 semaines; 6 mois, voire plus, pour une réponse optimale |
| •Inefficacité ? | •Vérification dose, dg, observance |

# Traitement d'entretien

| | |
|---|---|
| •Combien de temps? | • De 2 ans à vie entière |
| •Taux de rechute | •Sans tt : 75% / 15 à 25% avec tt |
| •Quelle dose ? | •Mêmes doses pendant aux moins 6 mois<br>Puis dose minimal efficace |
| •Quels critères d'efficacité ?<br>Rémission / Rétablissement | •Evaluation naturalistique ou outils psychométriques<br>8 semaines à 24 mois |

# Les formes résistantes

❖Quel pourcentage ?

- 20-45 % : réponse partielle au traitement (Conley et coll., 1997 ; Kane, 1999 )
- 5 à 10 % ne répondent pas du tout (Pantelis et Barnes, 1999)

❖Définition ?

- Absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré au moins deux antipsychotiques différents, à posologie adéquate (équivalent à 750 mg/jour de chlorpromazine ou 15 mg/jour d'halopéridol) pendant une durée minimum de 6 semaines chacun

❖Rémission incomplète ?

- les symptômes positifs peuvent s'améliorer en 4 – 6 semaines, attendre 6 à 12 mois pour une amélioration complète des symptômes négatifs, cognitifs et fonctionnels (tt multimodal++)

❖Facteurs rémission incomplète ?

- sévérité des symptômes, délai tt (insidieux), pathologie organique
- « Environnement » : toxiques et milieu psycho-social
- observance, interactions médicamenteuses, effets secondaires du traitement

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES
# échec d'une tentative thérapeutique (1)

**La majorité des patients schizophrènes répondent au traitement en phase aiguë**

**En cas d'échec :**

- vérifier la posologie et ne pas s'impatienter (il est généralement inutile d'augmenter la posologie ou de changer de molécule les 2 premières semaines)

- s'assurer de l'observance ++++; envisager une forme buvable ou injectable

- si échec confirmé, choisir une autre molécule appartenant à une famille différente de la première

suite →

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES
## échec d'une tentative thérapeutique (2)

- si nouvel échec :
  - essayer la clozapine
  - envisager un potentialisateur (lithium, valpromide, carbamazépine)
  - envisager une sismothérapie

# *Comment choisir un antipsychotique ?*

## •Profil d'effets secondaires

| Profil clinique | Antipsychotiques de seconde génération (Rispéridone, Olanzapine, Amisulpride) | Clozapine | Antipsychotiques à action prolongée (dont rispéridone retard) |
|---|---|---|---|
| Traitement d'urgence | Oui | | |
| Premier épisode ou sujet jamais traité | Oui | | oui |
| Troubles thymiques associés | Oui | Oui | |
| Résistance thérapeutique, agressivité persistante ou idées / comportements suicidaires persistants | | Oui | Oui |
| Dyskinésie tardive | Oui | Oui | |
| Antécédents d'effets extrapyramidaux | Oui (sauf amisulpride et rispéridone à doses élevées) | Oui | |
| Antécédents d'hyperprolactinémie | Oui (surveillance étroite pour l'amisulpride et rispéridone) | | |
| Antécédents de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie | Oui avec (surveillance étroite pour la clozapine et olanzapine) | | |
| Mauvaise compliance thérapeutique | | | Oui |

# Comment choisir un antipsychotique ?

| Medication | Effets extrapyramidaux | Hyperprolactinémie | - Syndrome métabolique<br>- Prise de poids<br>- Anomalies glucidiques<br>- Anomalies lipidiques | Allongement QTc | Sédation | Hypotension | Effets secondaires anticholinergiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clozapine | 0 | 0 | +++ | 0 | +++ | +++ | +++ |
| Rispéridone | + | +++ | ++ | + | + | + | 0 |
| Olanzapine | 0 | 0 | +++ | 0 | + | + | ++ |
| Amisulpride | + | +++ | | | | | |
| Aripiprazole | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Ziprasidone | 0 | + | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Quetiapine | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | ++ | 0 |
| Sertindole | | | | ++ | | | |

# Comment choisir un antipsychotique ?

| Medication | Effets extrapyramidaux | Hyperprolactinémie | - Syndrome métabolique<br>- Prise de poids<br>- Anomalies glucidiques<br>- Anomalies lipidiques | Allongement QTc | Sédation | Hypotension | Effets secondaires anticholinergiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clozapine | 0 | 0 | +++ | 0 | +++ | +++ | +++ |
| Rispéridone | + | +++ | ++ | + | + | + | 0 |
| Olanzapine | 0 | 0 | +++ | 0 | + | + | ++ |
| Amisulpride | + | +++ | | | | | |
| Aripiprazole | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Ziprasidone | 0 | + | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Quetiapine | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | ++ | 0 |
| Sertindole | | | | ++ | | | |

| | Prise de poids | Risque de diabète | Anomalies lipidiques |
|---|---|---|---|
| Clozapine | +++ | + | + |
| Olanzapine | +++ | + | + |
| Rispéridone | ++ | 0 | 0 |
| Quétiapine | ++ | 0 | 0 |
| Aripiprazole* | ± | - | - |
| Ziprasidone* | ± | - | - |

# RMO Neuroleptiques:

- Pas de correcteur anticholinergique

d'emblée sauf malades à risque

(ATCD de syndrome parkinsonien,

personne âgée).

- Pas d'association de deux correcteurs anticholinergiques.

- Pas d'association de 2 NL dans le traitement d'entretien de la psychose sauf

si argumenté.

# ***Bilan préthérapeutique:***

**-Examen clinique complet, avec notamment pesée et prise de la TA.**

**-Aucun examen paraclinique n'est obligatoire à part un ECG pour tous et une NFP pour la clozapine (LEPONEX).**

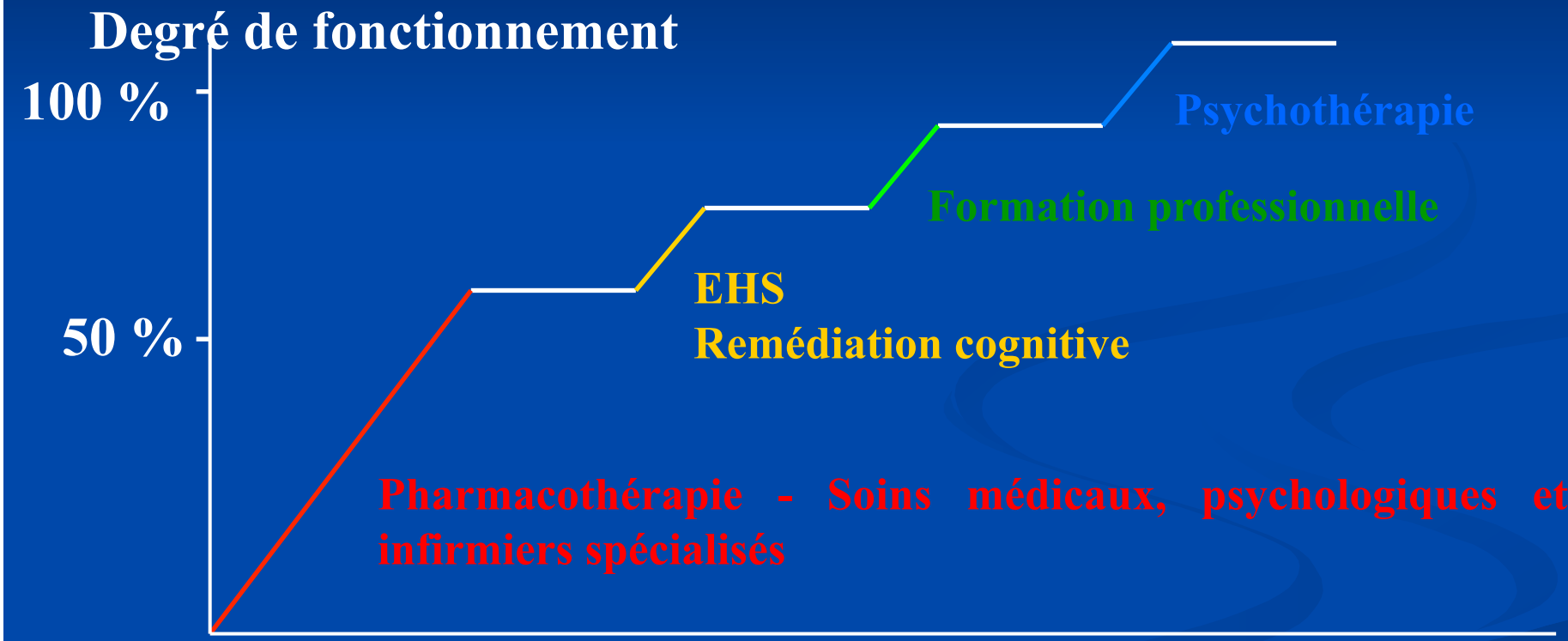
**-Bilan conseillé: NFP, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan lipidique, bilan hépatique, glycémie à jeun, Béta-HCG, ECG**

# Quelle surveillance ?

| | Baseline | 4 semaines | 8 semaines | 12 semaines | Tous les quatre mois | annuellement | Tous les 5 ans |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Histoire personnelle ou familiale de prise de poids ou d'anomalies métaboliques | X | | | | | X | |
| Poids (IMC) | X | X | X | X | X | | |
| Taille | X | | | | | X | |
| Pression artérielle | X | | | X | | X | |
| Glycémie | X | | | X | | X | |
| Bilan lipidique | X | | | X | | | X |

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES
## Schizophrénie = maladie multifactorielle

- Prise en charge multimodale ?




*Saoud et d'Amato, 2003*

# Conclusions:

## Le défi thérapeutique de la SZ

« Toutes les schizophrénies sont résistantes au sens qu'aucune thérapeutique ne prétend apporter le retour à l'état antérieur… »

Henri LÔO

- Si les troubles psychotiques aigus sont ,aujourd'hui, bien contrôlés, la SZ demeure en revanche un défi à relever

# Des neuroleptiques à l'anti-schizophrénique

- Les NL ont bouleversé la prie en charge des troubles mentaux les plus graves, mais ils comportent des limites d'efficacité et de tolérance

- Les AP ont permis de réaliser des progrès mais ils font preuve aussi de limites

- De nombreuses molécules aux mécanismes d'action différents sont à l'étude et ouvrent de nouvelles perspectives

# Liste des substances potentiellement AP sans effet sur le $D_2$

- **Antagonistes 5HT:**
  - Ritansérine
  - MDL 100907
  - SR46349B (eplivanserine)
- **Agonistes NMDA:**
  - Glycine
  - D-serine
  - D-cycloserine
- **Acides gras oméga-3:**
  - EPA (acide eicopentaenoïque)
  - DHA (acide docosahexaenoïque)
- **Hormones :**
  - Estrogène
- **Agonistes neuropeptides**
  - g-endorphine
- **Agonistes GABA :**
  - Diazépam
  - Bretazenil
- **Antagonistes Nad**
  - Idazoxan
- **Antagonistes du récepteur Sigma**
  - Rimcazole
  - Panamesine
- **Antagonistes récepteur NK3 :**
  - SR142801 (osanetant)
- **Antagoniste récepteur CB-1 :**
  - SR141716 (rinimobant)
- **Antagoniste neurotensine-1 :**
  - SR48692

# Recommandation 4: choix du médicament face à un symptôme spécifique

| | **Médicaments antipsychotiques recommandés** | **Médicaments d'appoint recommandés** |
|---|---|---|
| Agressivité/violence | Clozapine (sauf en tant que traitement initial)<br>ou<br>Neuroleptique classique incisifs<br><br>*Envisager un antipsychotique atypique* | Valproate |
| Agitation/excitation | Les experts n'ont pas effectué de choix clair | Valproate<br>ou<br>Benzodiazépine (mais seulement en l'absence d'antécédent d'abus de substance) |
| Insomnie | *Antipsychotique atypique ou neuroleptique sédatif de préférence* | Benzodiazépine (mais seulement en l'absence d'antécédent d'abus de substance)<br><br>*Autrement, envisager la trazodone, la diphenhydramine ou l'hydroxyzine* |
| Troubles de l'humeur | Les antipsychotiques atypiques sont fortement recommandés par rapport aux neuroleptiques classiques | Inhibiteurs de recapture de la sérotonine |
| Comportement suicidaire | Les antipsychotiques atypiques sont fortement recommandés par rapport aux neuroleptiques classiques | Inhibiteurs de recapture de la sérotonine |
| Abus de substance | Les antipsychotiques atypiques sont recommandés par rapport aux neuroleptiques classiques | |
| Altération des fonctions supérieures | Les antipsychotiques atypiques sont fortement recommandés par rapport aux neuroleptiques classiques | |
| Polydipsie | Clozapine (sauf en tant que traitement initial)<br><br>*Antipsychotiques atypiques plutôt que neuroleptiques* | |

# Recommandation 5: choix du médicament pour éviter les effets indésirables

| | Médicaments les moins susceptibles de causer cet effet | Médicaments les plus susceptibles de causer cet effet |
|---|---|---|
| Sédation | Rispéridone<br>*Ziprasidone, neuroleptiques incisifs* | Neuroleptiques sédatifs<br>Clozapine |
| Prise de poids | *Ziprasidone, rispéridone* | Clozapine<br>Olanzapine |
| Syndrome extrapyramidal | Clozapine<br>Quetiapine<br>Olanzapine<br>Ziprasidone<br>*Rispéridone* | Neuroleptiques incisifs et moyens |
| EI cognitifs | Antipsychotiques atypiques | Neuroleptiques sédatifs |
| EI anticholinergiques | Rispéridone<br>Ziprasidone<br>*Quetiapine, neuroleptiques incisifs* | Neuroleptiques sédatifs<br>Clozapine |
| EI sexuels/reproduction | *Quetiapine, olanzapine, ziprasidone, clozapine* | Neuroleptiques classiques |
| EI cardiovasculaires | Rispéridone<br>*Olanzapine, neuroleptiques incisifs, quetiapine* | Neuroleptiques sédatifs |
| Dyskinésies tardives | Clozapine<br>Quetiapine<br>Olanzapine<br>Ziprasidone | Neuroleptiques classiques |
| ~~Syndrome malin des neuroleptiques~~ | ~~Olanzapine~~<br>Clozapine<br>*Quetiapine, ziprasidone, rispéridone* | ~~Neuroleptiques classiques~~ |

# Recommandation 6: phase d'entretien

| Question | Indications |
|---|---|
| Choix du traitement antipsychotique de fond | Sélectionner le médicament, la posologie et la voie d'administration les plus susceptibles de favoriser l'observance et de réduire les EI |
| Durée du traitement antipsychotique de fond | 12-24 mois pour un premier épisode ayant conduit à une rémission après la phase aiguë<br>A long terme (éventuellement à vie) quand le diagnostic de schizophrénie est clairement établi par de multiples épisodes ou bien des symptômes persistants<br>Pour réduire la posologie, procéder par paliers de 2-4 semaines sur une période de plusieurs mois, plutôt que diminuer brutalement jusqu'à la dose minimale souhaitée |
| Posologie du traitement antipsychotique de fond | Un traitement continu est recommandé. Un traitement intermittent n'est pas recommandé, à moins que le patient refuse le traitement de fond permanent<br>Pour les doses recommandées, voir Recommandation 7 |
| Utilisation des médicaments d'action prolongée | Chez des patients ayant des difficultés à prendre de façon fiable un traitement par voie orale, qui ont un défaut d'insight ou un déni de la maladie |
| Apparition de dyskinésies tardives sous neuroleptiques | Pour des dyskinésies modérées, passer sous antipsychotique atypique<br>Pour des dyskinésies plus sévère, passer sous clozapine ou antipsychotique atypique |
| Traitement de la dépression post-psychotique | **Mesures pharmacologiques**<br>Ajouter un inhibiteur de la recapture de la sérotonine au traitement neuroleptique<br>Poursuivre l'antidépresseur au moins 6 mois, s'il est efficace. Certains experts recommandent une durée beaucoup plus prolongée quand c'est nécessaire<br>**Mesures psychosociales**<br>Formation du patient mettant en exergue le fait que la schizophrénie est un trouble fonctionnel<br>Réhabilitation pour améliorer les performances et les compétences professionnelles<br>Soutien par les pairs<br>*Envisager les stratégies suivantes : gestion du stress, résolution de problème et thérapie de soutien, pour aider le patient à gérer son trouble dépressif* |
| Surveillance | Rechercher régulièrement et répondre promptement aux signes prodromaux de rechute<br>Rechercher l'apparition d'EI et les corriger si nécessaire, à chaque visite<br>Rechercher l'apparition de dyskinésie tardive au mois tous les 4 mois pour les neuroleptiques classiques, tous les 6 mois pour les antipsychotiques atypiques et tous les 9 mois pour la clozapine<br>La surveillance des taux plasmatiques peut être utile en cas de suspicion de défaut d'observance ou lorsque des interactions pharmacocinétiques sont en cause |

# Recommandation 7: conseils posologiques

7A: Médicaments par voie orale

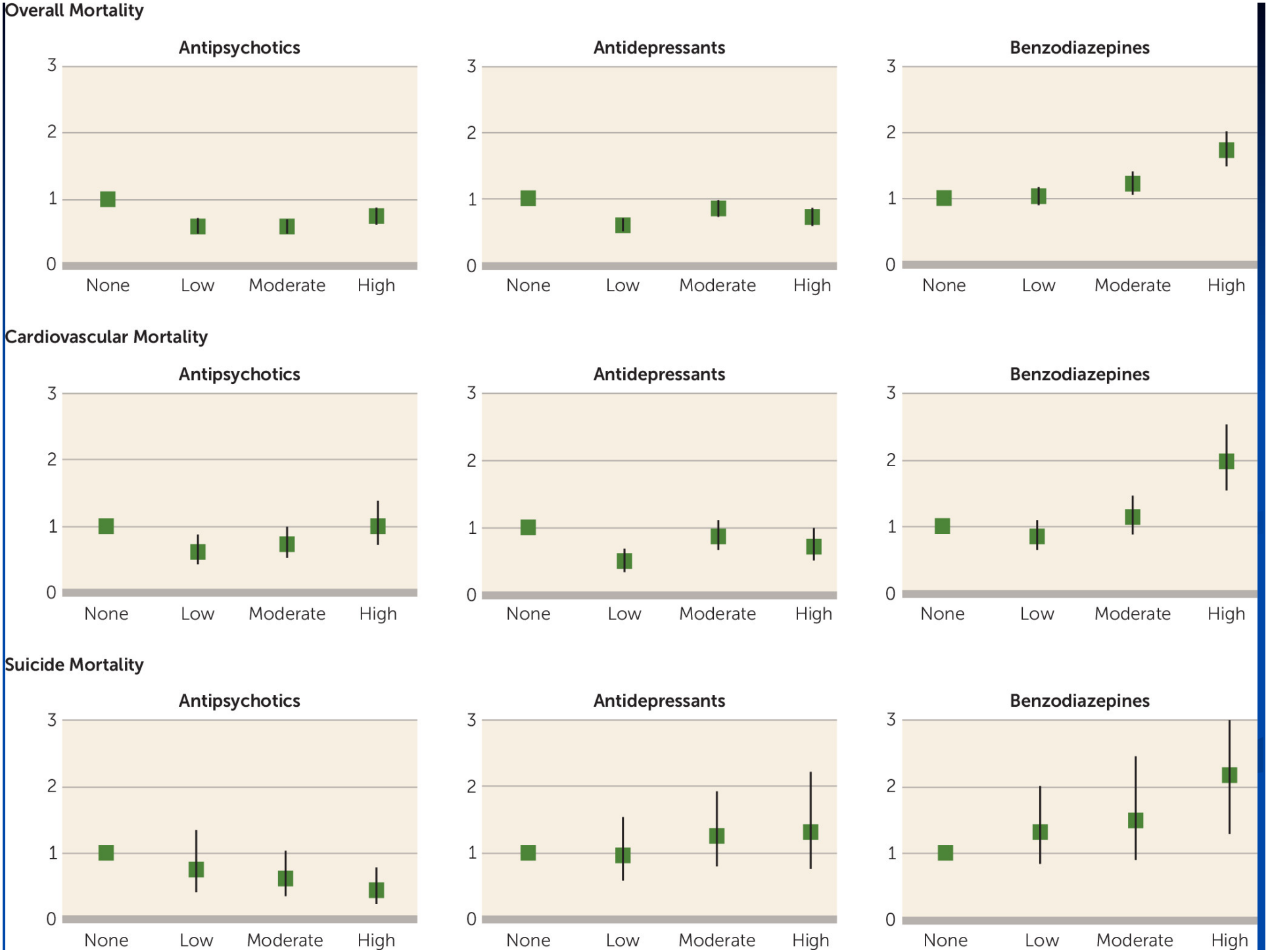
| | | Phase aiguë | | | Phase d'entretien |
|---|---|---|---|---|---|
| **Médicament** | **Dose de départ (mg/j)** | **Posologie cible moyenne (mg/j)** | | **Durée de traitement avant évaluation (semaines)** | **Posologie moyenne d'entretien** |
| | | Premier épisode | Episode récurrent | | |
| **Neuroleptiques incisifs** | | | | | |
| Halopéridol | 2-5 | 5-10 | 8-12 | 6-7 | 5-10 |
| Fluphénazine | 2-5 | 5-10 | 10-15 | 6-7 | 5-10 |
| **Neuroleptiques moyens** | | | | | |
| Perphénazine | 2-12 | 20 | 32 | 6-7 | 16-24 |
| **Neuroleptiques sédatifs** | | | | | |
| Thioridazine | 50-125 | 250-300 | 400 | 6-7 | 300 |
| **Atypiques** | | | | | |
| Olanzapine | 5-10 | 10-15 | 15-20 | 6-7 | 10-20 |
| Quetiapine | 50-100 | 300 | 300-600 | 6-7 | 300-400 |
| Risperidone | 1-2 | 4 | 6 | 6-7 | 4-6 |
| Ziprasidone | 40-80 | 80-120 | 160 | 6-7 | 80-120 |
| Clozapine | 25-50 | 300 | 400-450 | 12 | 400 |

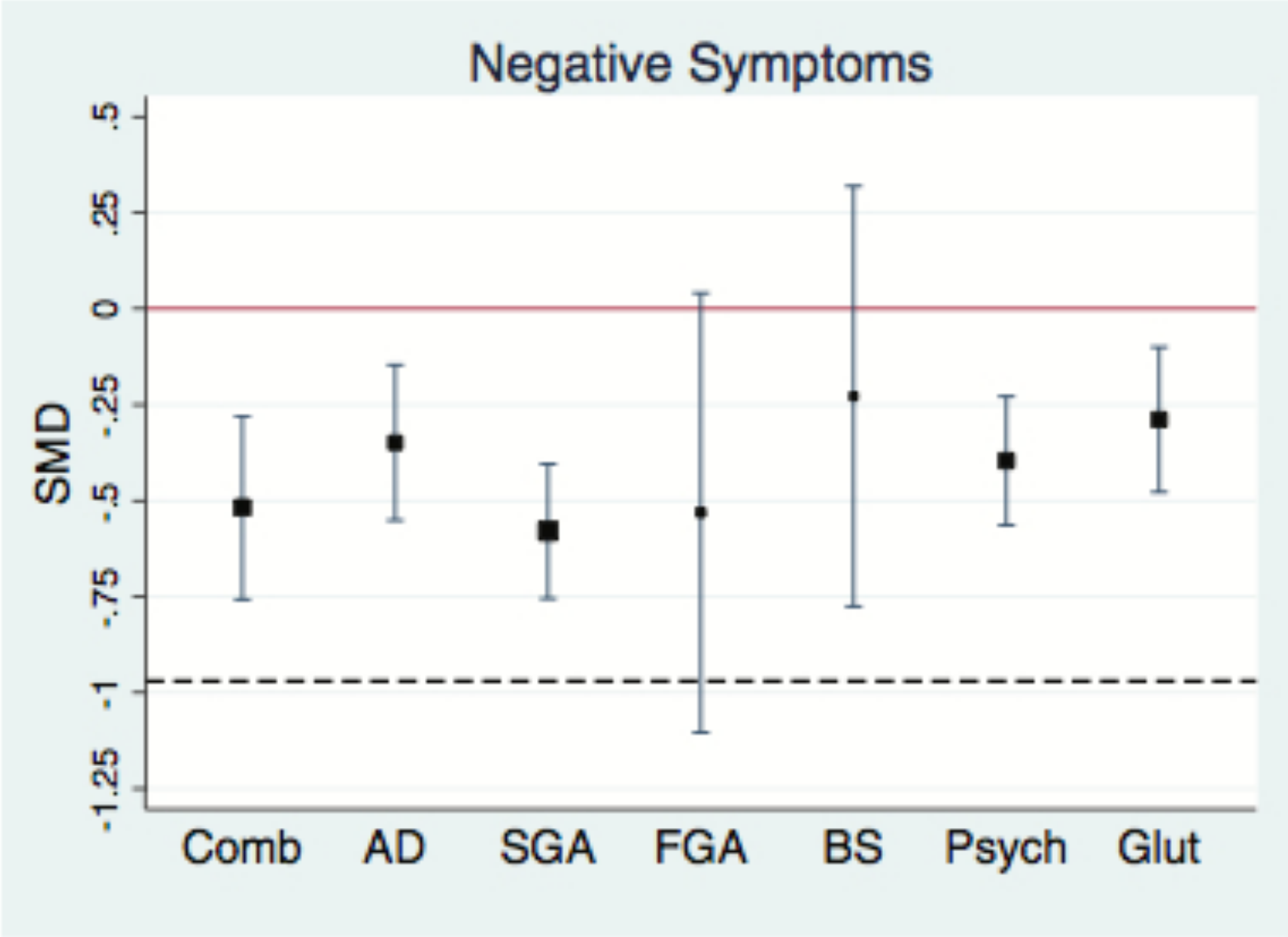
| **Médicament** | **Posologie** |
|---|---|
| Halopéridol | 50-175 mg/mois |
| Fluphénazine | 12,5-37,5 mg/2-3 semaines |

# Recommandation 8B: comment faire le changement

| Question | Mise en œuvre |
|---|---|
| Méthode de changement* | Croisement des posologies<br><br>Chevauchement puis réduction |
| Durée du changement | 4-5 semaines si la substitution n'implique pas la clozapine<br>7-8 semaines si la substitution implique la clozapine |
| Facteurs en faveur du passage très progressif d'un antipsychotique à un autre | Antécédent de violence ou d'agression<br>Risque de passage à l'acte suicidaire<br>Forme clinique sévère<br>Premier neuroleptique pris à une posologie importante<br>Substitution d'un autre antipsychotique à la clozapine<br>Substitution de la clozapine à un autre antipsychotique<br>*Il faut également envisager un changement progressif dans les situations suivantes :*<br>*Surveillance médicale réduite*<br>*Préférence du patient ou de sa famille*<br>*Existence d'événements de vie stressants*<br>*Peu de soutien social* |
| Quand interrompre un traitement anticholinergique après arrêt d'un neuroleptique classique | Réduire progressivement l'anticholinergique après deux semaines d'arrêt complet du neuroleptique classique s'il était prescrit par voie orale et plus tard s'il s'agissait d'une forme retard |
| **Recommandation des rédacteurs** | Il est indispensable que les équipes intra et extra hospitalières travaillent en collaboration étroite et assurent la continuité des soins lorsque la substitution commence lors d'une hospitalisation |

*Il existe 3 méthode pour passer d'un antipsychotique à un autre : 1) arrêter brutalement l'ancien traitement et commencer immédiatement le nouveau (les avantages de cette méthode sont la simplicité, la réduction du risque d'erreur dans la prise du traitement et la réduction du risque d'EI) ; 2) croisement des posologies : réduire progressivement la dose du premier médicament tout en augmentant progressivement la dose de l'autre ; 3) chevauchement puis réduction : ne pas réduire la dose de l'ancien neuroleptique jusqu'à ce que le nouveau soit à la posologie complètement efficace. Les experts ont une préférence pour les méthodes 2) et 3) du fait du moindre risque de rechute et de symptômes de sevrage. Le passage de la clozapine à un autre médicament doit être fait particulièrement progressivement.


Overall Mortality
Antipsychotics
Antidepressants
Benzodiazepines
Cardiovascular Mortality
Antipsychotics
Antidepressants
Benzodiazepines
Suicide Mortality
Antipsychotics
Antidepressants
Benzodiazepines
3
2
1
0
None
Low
Moderate
High




Fusar-Poli, Schizo Bull 2015

# Quel avenir pour les AP???

- Voie NMDA
  - Sarcosine, Bitopertine…
- Stimulation transcrânienne
  - rTMS, tDCS…
- Voies de l'inflammation
- Ocytocine
- …