

NEUROLEPTIQUES

Trouble psychotique kesako ?

- Pathologie psy chronique
- Tbles psychotique : ensemble de symptômes dont au moins 1 délire et des hallucinations
- Perte de contact avec la réalité > état psychotique, perte de l'unité (schizo) et de l'esprit (phrénie)
- Différents tbles psychotiques : schizophrénie, tbles schizo-affectif, délirant, psychotique bref, psychotique induit par substances...

Schizophrénie kesako ?

- Triple incohérence : pensée, propos, comportement
- 2 ou + symptômes pdt 1 mois dont au moins 1 des 3 1^{er} : idées délirantes/hallucinatioⁿ/discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé, symptômes négatifs (aboulie) - signes permanent de perturbation pdt au moins 6 mois
- Dysfonctionnement social, professionnel, négligence de soi
- Cause : Facteurs génétiques (+charge génétique ↗ +R↗), env (complicatⁿ intra -utérines, post natales, infections virales du SNC pst grossesse ou ptite enfance) > anomalies neurodyptale, facteurs précipitant chez sujet vulnérable (socio-env : bouleversement vie affective, précarité, conso alcool, stup)

Symptômes

- **Positifs/Productifs** : idées délirantes (délire de persécutⁿ +++), hallucinations 5 sens (++ auditif), symptômes désorganisés (tbls pensée, comportement étrange/inadapté), symptômes agressif (comportement injurieux, violence délibérée)
- **Négatifs/Déficitaires** : émoussement affectifs (indifférence), anhédonie (pas intérêt pr activité sociales et loisir), apragmatisme (incapacité entreprendre actions), pauvreté du discours, asocialité
- **Cognitifs** : ↘ attention, vitesse ttt de l'info, mémoire de travail, résolution de pb
- **Autres symptômes** : angoisse, dépression (80% des patients > tentative de suicide)
- **Grande variabilité interindividuelle** : on parle DES schizophrénies

Théories neurochimiques

- **Hyperactivité dopaminergique** > antagoniste rc D2
- **Hyperactivité sérotoninergique** > antagoniste rc 5-HT2
- **Hypoactivité glutamatergique** > pas de ttt utilisant cette voie
- **Autres NT** : on sait paas

Les voies dopaminergiques

- Voie mésocorticolimbique – émotions – rc D2/D3
Voie mésolimbique : hyperactivée > symptômes positifs
Voie mésocorticale : hypoactivée > symptômes négatifs
- Voie nigrostriée – fonctions motrices – rc D1/D2
- Voie tubéro-infundibulaire – sécrétion de prolactine – rc D2 - ↘ prolactine
Les 2 dernières voies ne sont pas modifiées mais feront des EI
Attention la stimulation des rc 5-HT2A > ↘ libération DA

Prise en charge thérapeutique

- Règles HD (sommeil, alimentation, sociabilité) + Psychothérapie (réhabilitation sociale) + ttt médicamenteux NP ou Antipsychotiques +- antidep ou normothymiques

Traitement général

Indications

- Etats psychotiques aigus ou chroniques
↘ état maniaques, délirants, symptômes négatifs
- Tble bipolaires
= Halopéridol, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone, Aripiprazole
- Episode dépressif caractérisé de forme sévère + antidep
= Cyamémazine, Lévomépromazine, Quétiapine
- Anxiété
= Cyamémazine, sulpiride, Loxapine)
- Tics : qyndrome Gilles de la Tourette
= Halopéridol, Pimozide, Tiapride
- Chorée de Huntington
= Halopéridol, Pimozide, Tiapride
- Anesthésie = Chlorpromazine
- Nausées et Vomissements
Post op = halopéridole, dropéridol
A cause des morphine = Dropéridol

Pharmacocinétique

- Bonne absorption par VO
- Biodisponibilité variable
- 1/2 vie plasmatique très variable (qqes heures à qqes semaines)
- Forte liaison p^e plasmatiques sauf Pipampérone + Benzamides
- Métabolisme hépatique important sauf Benzamides métabolites actifs parfois (chlorpromazine)
- Elimination urinaire, fécale ou mixte

CONTRE-INDICATION : grossesse et allaitement

- Glaucome angle fermé
- Hypertrophie prostate
- Epilpesie non contrôlée
- ATCD agranulocytose
- Maladie Parkinson
- Phéochromocytose, tumeur prolactino-dépendantes
- TDR
- Etat comateux, dépression SNC
- IH ou IR

Interactions médicamenteuses

- CI /déconseillé : dopaminergiques, pouvant donner torsades pointe
- Autres antidépresseurs => syndrome 5-HT
- Déconseillé : médicaments dépresseurs du SNC, alcool, lithium
- PE : médicaments atropiniques, hypoT, hypoglyc, ↘ seuil épileptogène

EFFETS INDESIRABLES

Effets neuro et neuropsy

- Sédation, somnolence (blocage des rc M1, H1 ou alpha1 centraux)
- Passivité
- Syndrome dépressif
- ↘ seuil épileptogène
- ↗ symptômes blocage rc D2 voie mésocorticale)

Effets atropiniques

- Sécheresse buccale
- Constipation
- Rétention urinaire
- Mydriase
- Tbles de l'accommodation
- ↗ pression intra oc
- Tbles de mémoire => confusion

Effets cardiovasc

- HypoT orthostatique
- Allongement QT

Syndrome malin des NL

- hypert
- rigidité musculaire
- ↗ FC et respi et PA
- Agitation confusion coma

Effets moteurs : symptômes extra pyramidaux SEP

- Akathisie agitation excessive+ nécessité de bouger (soulage) > ttt beta bloquant ou bzd
- Dystonies aiguës : réversible arrêt ttt, contractions musculaire involontaire cou visage / postures anormales grimaces, > ttt antiparkinsoniens anticholinergiques
- Parkinsonisme : tblmt de repos, hypertonie, hypokinésie, posture instable > ttt antiparkinsoniens anticholinergiques et amantadine
- Dyskinésie tardive : mvt involontaire bouche, succion. Pas de ttt et svt irréversible

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Hyperprolactinémie : galactorrhée et aménorrhée chez F vs Gynécomastie+ Impuissance chez F > ttt agoniste DA
- Hypertrophie prostate
- Prise de poids
- Hyperglycémie, diab-te
- Dyslipidémie

Autres : Réactions allergique, photosensibilisation, hypersalivation, tbles hémato agranulocytose

TRAITEMENT	
Selon la structure chimique : ➤ <u>Phénothiazines</u> : Chlorpromazine, Cyamémazine, Lévomépromazine, Pipotiazine, propériciazine ➤ <u>Butyrophénones</u> : Halopéridol, Dropéridol, Pipampérone ➤ <u>Thioxanthènes</u> : Flupentixol, Zuclopenthixol ➤ <u>Dérivés de la diphenylbutylpipéridine</u> : Penfluridol, Pimozide ➤ <u>Benzamides</u> : Sulpiride, Amisulpride, Tiapride ➤ <u>Diazépines, oxazépines et thiazépines</u> : Clozapine, Olanzapine, Loxapine, Quétiapine ➤ <u>Autres classes chimiques</u> Rispéridone, Palipéridone, Aripiprazole Selon les propriétés antipsychotiques ➤ <u>Effets sédatif</u> : soulage angoisse et agitation MAIS somnolence/passivité, ↘vigilance/agressivité/angoisse ➤ <u>Effets antiproductifs</u> ↘hallucinations/délie ➤ <u>Sédatifs/antiproductif</u>: Chlorpromazine, Lévomépromazine ➤ <u>Effets désinhibiteur</u> : lutte contre l'apathie et démotivation > améliore contact patient/réalité ➤ <u>Désinhibiteur</u> : Sulpiride, Amisulpride ➤ <u>Polyvalent</u> : Halopéridol, Flupentixol, Olanzapine Selon typiques ou pas ➤ <u>Typiques</u> : 1^{ère} génération, antag rc D2, efficace sur symptômes positifs Phénothiazines, Butyrophénones, Thioxanthènes, dérivés de la diphenyl- butylpipéridine, Loxazépine ➤ <u>Atypiques</u> : 2^e génération, antag rc D2 + antag autorc rc D2/D3 ou rc 5-HT2 > ↗DA , efficace sur symptômes + et – Benzamides, Diazépines, Quétiapine, Rispéridone, Palipéridone ➤ <u>AP de 3^e génération</u> : Agoniste partiel Rc D2 et 5-HT1A + antagoniste Rc 5-HT2A Aripiprazole	
DETAILS DES TRAITEMENTS	
1ère génération Antagonistes D2 ➤ D2 présent dans toutes les voies - Voie mésolimbique ↘symptômes + - Voie mésocorticale R↗symptômes négatifs - Voie nigro-striée : symptômes extrapyramidaux - Voie tubéro-infundibulaire : hyperprolactinémie ➤ ET antag Rc α1 (hypoT orthostatique + sédation) ➤ ET antag rc M (effets atropiniques) ➤ ET antag rc H1 (sédation, prise de poids) Rappel : équilibre Ach et Dopamine donc faut bloquer les 2 pour ↘EI 2ème génération Antag rc D2/D3 ➤ Blocage rc D2 : voie mésolimbique ↘symptômes + ➤ Blocage autorc D2/D3 : ↗libération DA - Voie mésocorticale : ↘symptômes – - Peu affinité pr D2 voie nigrostriée > moins de SEP - Peu affinité pr rc M, H1, et α1 > moins d'EI Antag D2/5-HT2A ➤ Stimulation rc 5-HT2A ↘libération DA donc antag rc 5-HT2A ↗libération DA - Compétition AP et DA suivant si y a + de rc D2 ou + de rc 5-HT2A ➤ Voie méso-limbique : blocage rc D2> rc 5-HT2 donc faible stimulation DA > ↘symptômes + ➤ Voie méso-corticale : blocage rc D2< rc 5-HT2 donc forte stimulation DA > ↘symptômes - ➤ Voie méso-corticale : blocage rc D2< rc 5-HT2 donc forte stimulation DA > ↘SEP ➤ Voie tubéro-infundibulaire : prolactine régulée par DA (inhib hypophyse) vs 5HT l'active 3ème génération ➤ Agoniste partiel D2 : agoniste si faible c° - antag si forte c° ➤ Antag partiel 5-HT2A et 5-HT1A : ↗libération DA ➤ Affinité modérée pour α1 et H1 + 0 pour M > moins d'EI Agoniste partiel D2 ➤ Voie mésolimbique hyperactivée donc antag ↘symptômes + ➤ Voie corticale hypoactivée donc agoniste ↘symptômes – Antag rc 5-HT1A et 2A ➤ Voie mésocorticale > ↗libérat° DA ↘symptômes – ➤ Voie nigrostriée ↘SEP ➤ Voie tubéroinfundibulaire > ↘hyperprolactinémie	