

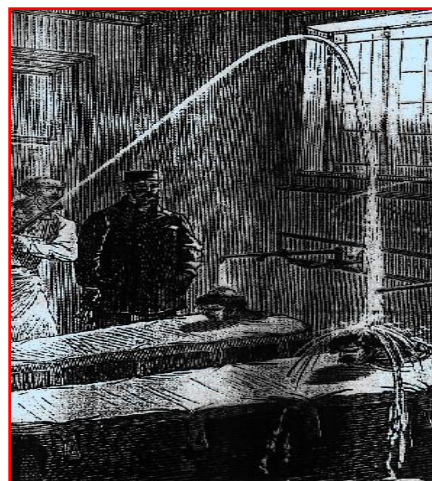
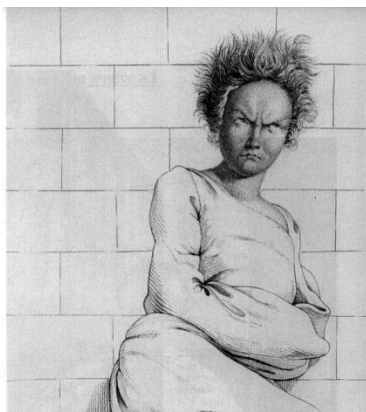
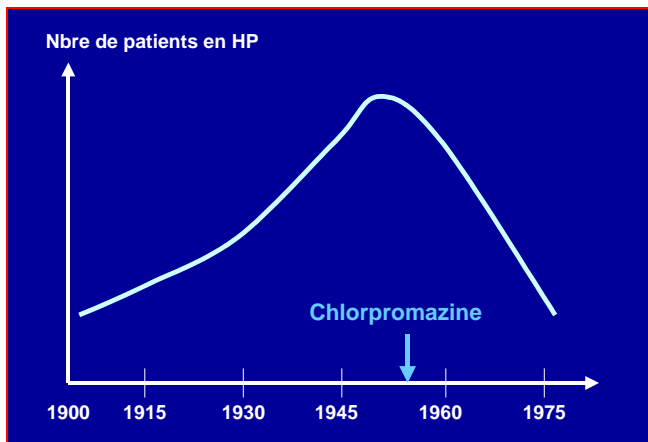
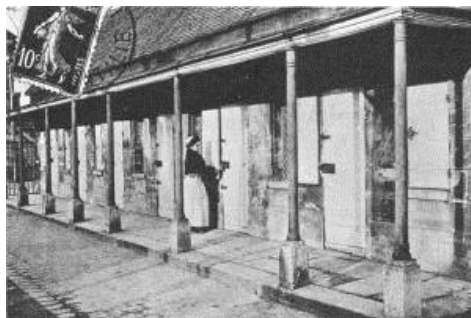
Pharmacologie des antipsychotiques

R. Bordet

Département de Pharmacologie Médicale

Liens d'intérêt : Lundbeck, Janssen-Cilag, BMS, Otsuka, Novartis

Traitement des psychoses : Des étapes successives



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

Chlorpromazine = premier antipsychotique

Effet principal

colorant



Anti-malarique



Effet secondaire

Anti-histaminique
Sédatif analgésique



Désintéressement

Effets extra-pyramidaux



NEUROPLÉGIQUE

VOMISSEMENTS
ASTHME - PRURITS
TOXICOSES DU NOURRISSON
INSOMNIES - ALGIES
DYSMÉNORRHEES

4560 R.P.

Neuroplégique

LARGACTIL

CHLORHYDRATE de CHLORO - 3 - DIMÉTHYLAMINO - 3' PROPYL - 10 PHÉNOTHIAZINE

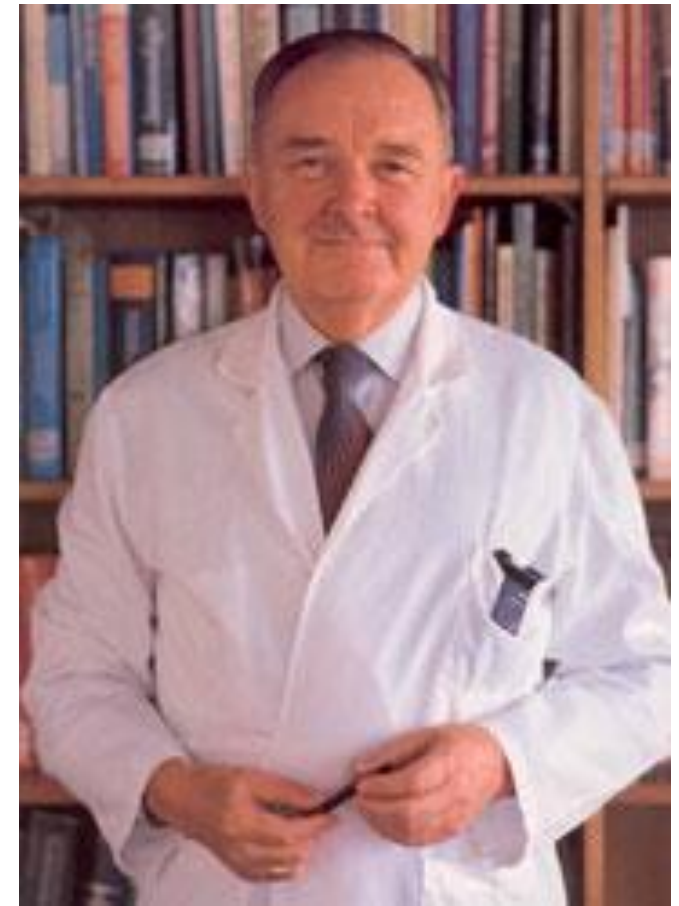
doses à 25 mg
 Flacons de 50 ml
 de 5 cm³ doses à 25 mg
 pour injections intramusculaires
 profondes 1 boîtes de 10
 de 2 cm³ doses à 50 mg
 pour perfusions intraveineuses
 1 boîtes de 5
 doses à 100 mg de base
 1 boîtes de 5
 doses à 25 mg de base
 1 boîtes de 5

SOCIÉTÉ PARISIENNE
D'EXPANSION CHIMIQUE


 RHÔNE
 S.A. HOLLER
 PARIS
 INFORMATION MÉDICALE
 28 COURS ALBERT - 75 011 PARIS 13^e
 60^e Te. 62.02.00 (12 lignes)

*Remboursé par la
Sécurité Sociale*

© PHARMACIES A. JANSSEN S.A.



Paul Janssen
Beerse
halopéridol

Les antipsychotiques sur le marché

List of approved antipsychotics around the world, 2007

Typical or conventional or first-generation antipsychotics (FGAs) *N*= 51

Phenothiazines (N = 23)

| | | | |
|-------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Acetophenazine | Butaperazine | Chlorproethazine | Chlorpromazine |
| Cyamemazine | Dixyrazine | Fluphenazine | Mesoridazine |
| Methotrimeprazine | Perazine | Periciazine | Perphenazine |
| Piperacetazine | Pipoptiazine | Prochlorperazine | Promazine |
| PropERICIAZINE | Sulfuridazine | Thioridazine | Thiopropazate |
| Thiopropazine | Trifluoperazine | Triflupromazine | |

Non-Phenothiazines (N = 28)

| | | | |
|--------------|--------------|-----------------|----------------|
| Benperidol | Bromperidol | Chlorprothixene | Clocapramine |
| Clopenxthiol | Clothiapine | Droperidol | Fuanisone |
| Flupenthixol | Fluspirilene | Haloperidol | Loxapine |
| Melperone | Molindone | Moperone | Mosapramine |
| Nemonapride | Oxypertine | Penfluridol | Pimozide |
| Pipamperone | Sulpiride | Sultopride | Thiothixene |
| Tiapride | Timiperone | Trifluoperidol | Zuclopenthixol |

ATYPICAL OR SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS (SGAs) *N*= 11

| | | | |
|--------------|--------------|------------|-------------|
| Amisulpride | Aripiprazole | Clozapine | Olanzapine |
| Paliperidone | Perospirone | Quetiapine | Risperidone |
| Sertindole | Ziprasidone | Zotepine | |

Pourquoi une distinction typique/atypique ?

Question n° 3

Parmi les antipsychotiques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui peuvent être qualifiés d'atypique(s)

A- Rispéridone

B- Olanzapine

C- Halopéridol

D- Clozapine

E- Amisulpride

Question n° 3

Parmi les antipsychotiques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui peuvent être qualifiés d'atypique(s)

A- Rispéridone

B- Olanzapine

C- Halopéridol

D- Clozapine

E- Amisulpride

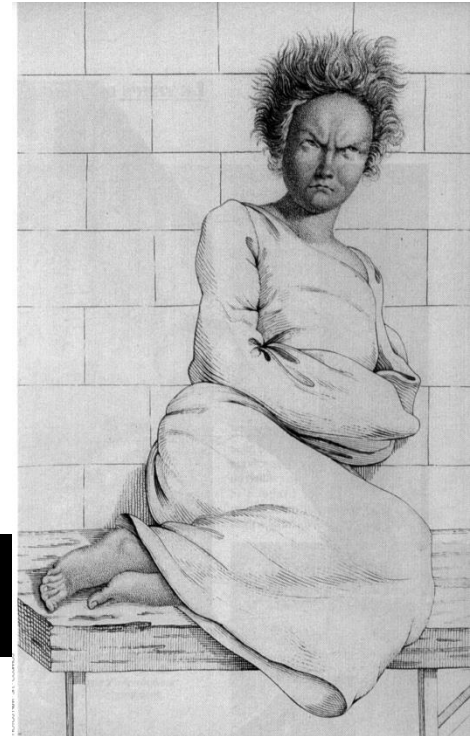
Blocage du récepteur D2

Propriétés antipsychotiques

Propriétés neuroleptiques

Traitement de la psychose

Et puis arriva la clozapine...



Question n° 2

Parmi les éléments suivants, quel est celui qui n'appartient pas à la définition d'un antipsychotique atypique

A- Absence d'effet extrapyramidal

B- Absence d'hyperprolactinémie

C- Blocage du récepteur 5HT₂

D- Efficacité dans les formes pharmacorésistantes

E- Effet sur les symptômes négatifs

Question n° 2

Parmi les éléments suivants, quel est celui qui n'appartient pas à la définition d'un antipsychotique atypique

A- Absence d'effet extrapyramidal

B- Absence d'hyperprolactinémie

C- Blocage du récepteur 5HT2

D- Efficacité dans les formes pharmacorésistantes

E- Effet sur les symptômes négatifs

clozapine



4 particularités :

- absence d'effets extra-pyramidaux
- absence d'hyperprolactinémie
- efficacité dans les formes pharmacorésistantes
- effets bénéfiques sur les symptômes négatifs



Concept d'antipsychotique atypique

Question n° 4

Parmi les termes suivants, quel est celui qui est le plus approprié pour désigner l'halopéridol

- A- Antipsychotique typique
- B- Neuroleptique typique
- C- Neuroleptique de première génération
- D- Neuroleptique
- E- Antipsychotique de première génération

Question n° 4

Parmi les termes suivants, quel est celui qui est le plus approprié pour désigner l'halopéridol

A- Antipsychotique typique

B- Neuroleptique typique

C- Neuroleptique de première génération

D- Neuroleptique

E- Antipsychotique de première génération

Evolution progressive du concept

- neuroleptiques typiques vs neuroleptiques atypiques
- antipsychotiques typiques vs antipsychotiques atypiques
- neuroleptiques vs ~~antipsychotiques~~

vision manichéenne !

Neuroleptiques ou antipsychotiques ?

Typiques ou atypiques ?

Neuroleptics or antipsychotics? Typical or atypical?

● R. Bordet*

RÉSUMÉ. La prise en charge des symptômes positifs et/ou négatifs des psychoses fait appel à une classe de médicaments hétérogène, dont la classification actuelle reste controversée. Si tous ces médicaments possèdent des propriétés leur conférant une action antipsychotique, les plus anciens, pour des raisons historiques ou de marketing, sont encore dénommés neuroleptiques, alors que les plus récents sont qualifiés d'antipsychotiques "atypiques". L'atypie des antipsychotiques de deuxième génération est habituellement expliquée par des propriétés pharmacodynamiques différentes de celles des antipsychotiques de première génération et supposées rendre compte d'une incidence moindre des effets extrapyramidaux, d'une moindre hyperprolactinémie, ainsi que d'une plus grande efficacité sur les symptômes négatifs et dans les formes pharmacorésistantes. Néanmoins, les profils pharmacologiques des antipsychotiques de la deuxième génération sont hétérogènes, et tous ne répondent pas de manière complète à la définition, d'autant que d'autres atypies, en termes d'effets indésirables métaboliques, peuvent les distinguer des antipsychotiques de première génération. En outre, l'arrivée de nouveaux agents antipsychotiques ayant un mécanisme d'action différent ne peut conduire à considérer les antipsychotiques que comme une classe médicamenteuse au profil pharmacologique hétérogène, tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance, expliquant que le rapport bénéfice/risque entre les médicaments de cette classe nécessite d'être mieux établi.

Mots-clés : Neuroleptiques - Antipsychotiques - Atypique - Dopamine - Effets indésirables.

Treatments for schizophrenia : a critical review of pharmacology

And mechanisms of action of antipsychotic drugs

Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA

Molecular Psychiatry 2005 ; 10 : 79-104

*Les données de la vie réelle ont remis en cause
La distinction typique versus atypique*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 22, 2005

VOL. 353 NO. 12

Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients
with Chronic Schizophrenia

Jeffrey A. Lieberman, M.D., T. Scott Stroup, M.D., M.P.H., Joseph P. McEvoy, M.D., Marvin S. Swartz, M.D.,
Robert A. Rosenheck, M.D., Diana O. Perkins, M.D., M.P.H., Richard S.E. Keefe, Ph.D.,
Sonia M. Davis, Dr.P.H., Clarence E. Davis, Ph.D., Barry D. Lebowitz, Ph.D., Joanne Severe, M.S.,
and John K. Hsiao, M.D., for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators*

Antipsychotiques : une classe pharmacologique très hétérogène

1ere génération

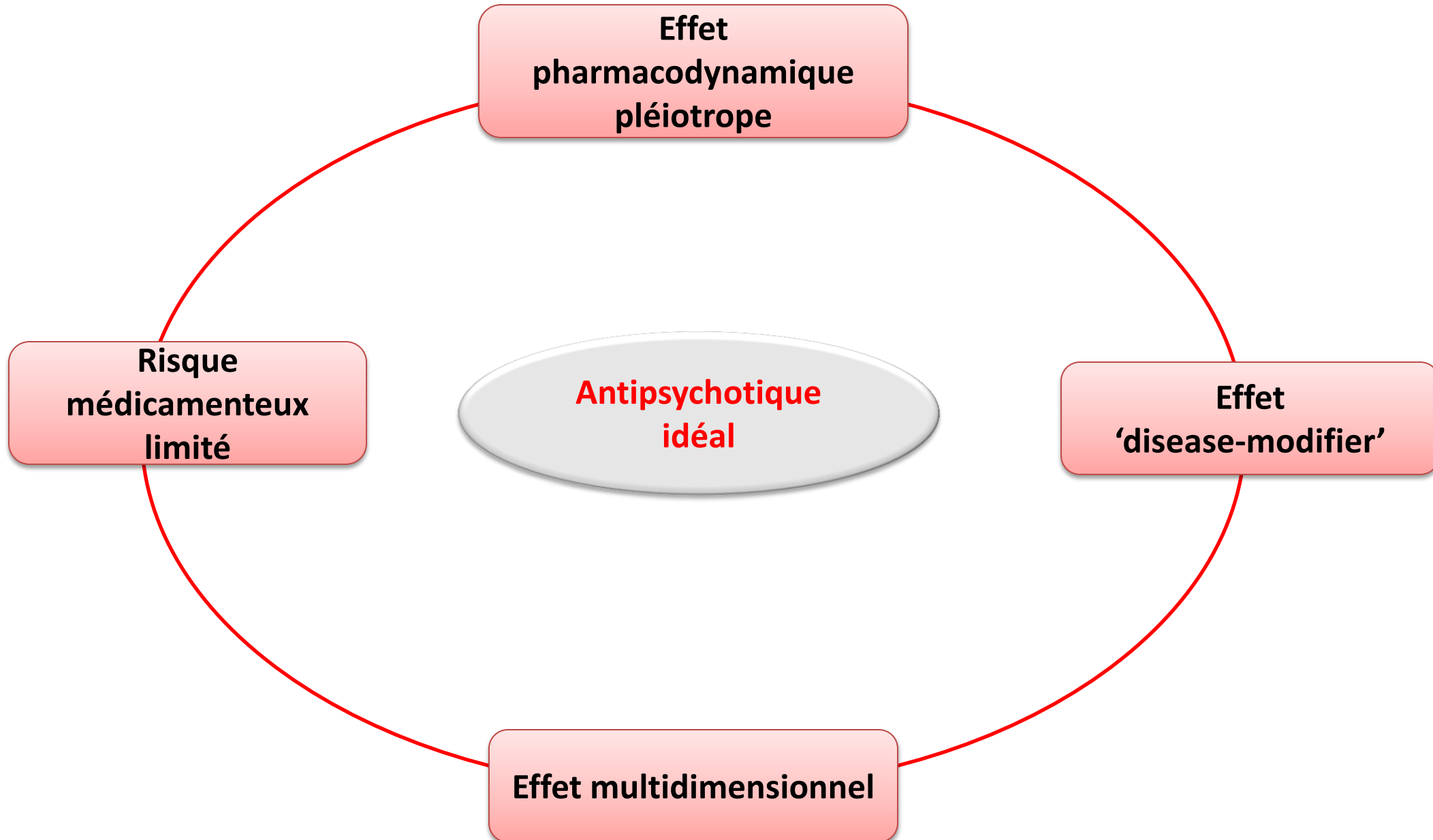
- **phénothiazines** : NOZINAN® , TERCIAN®
- **butyrophénones** : HALDOL® , LARGACTIL®
- **thioxanthènes** : FLUANXOL® , CLOPIXOL®
- **benzamides** : SOLIAN® , DOGMATIL®

2eme génération

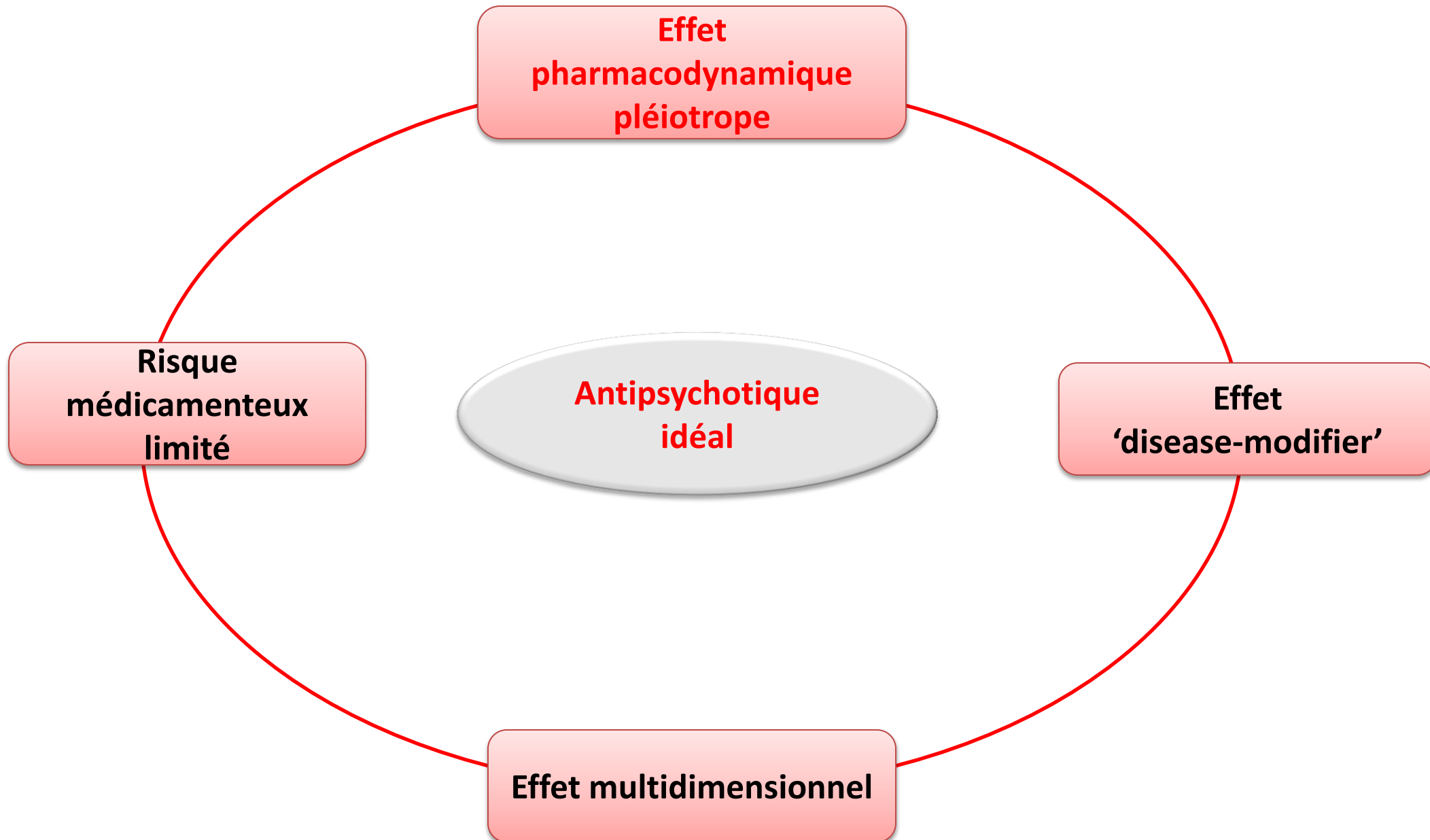
- **clozapine** : LEPONEX®
- **olanzapine** : ZYPREXA®
- **rispéridone** : RISPERDAL®
- **quiétapine** : SEROQUEL®
- **ziprazidone** : ZELDOX®
- **aripiprazole** : ABILIFY®

*Chaque antipsychotique a
un profil particulier*

On peut définir un antipsychotique 'idéal' selon quatre axes



On peut définir un antipsychotique 'idéal' selon quatre axes



Question n° 5

Quel est la cible réceptorielle commune à tous les antipsychotiques ?

A- Récepteur 5HT2

B- Récepteur D2

C- Canal potassique HERG

D- Récepteur D3

E- Récepteur D4

Question n° 5

Quel est la cible réceptorielle commune à tous les antipsychotiques ?

A- Récepteur 5HT2

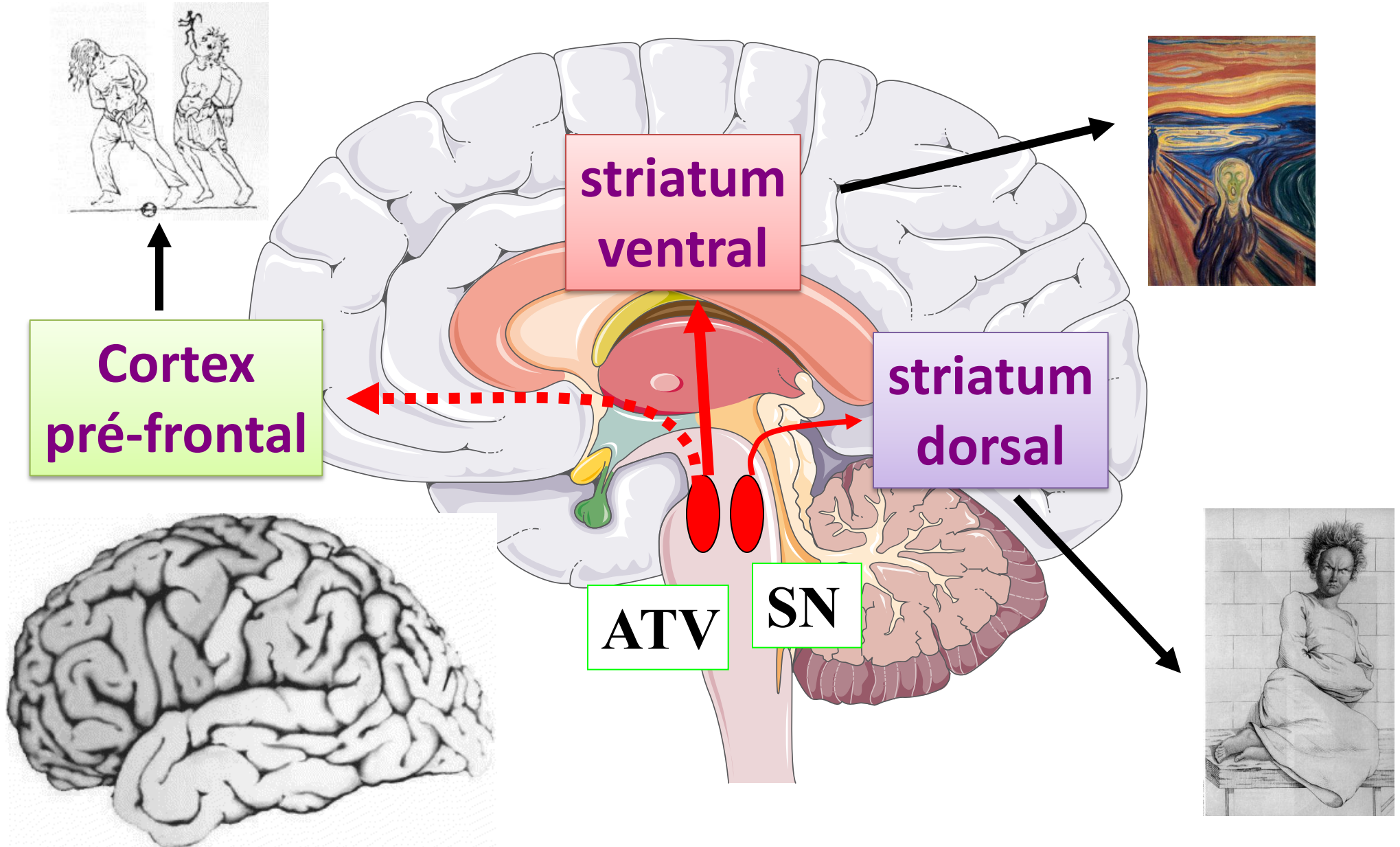
B- Récepteur D2

C- Canal potassique HERG

D- Récepteur D3

E- Récepteur D4

Hétérogénéité de la dysfonction dopaminergique



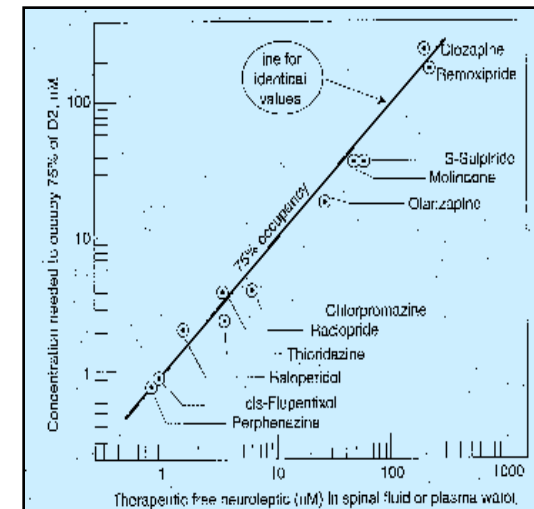
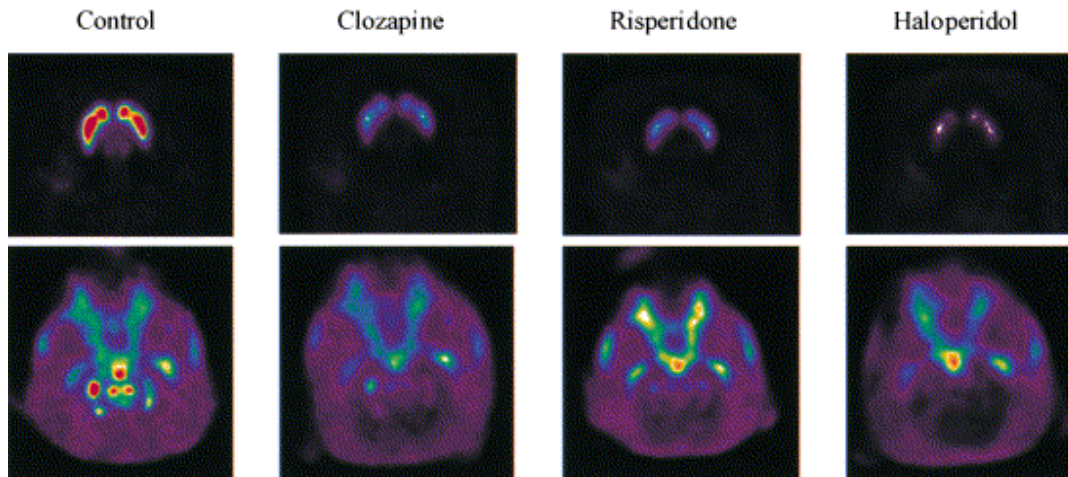
Blocage du récepteur D2



Propriétés antipsychotiques



Traitement de la psychose



Blocage du récepteur D2



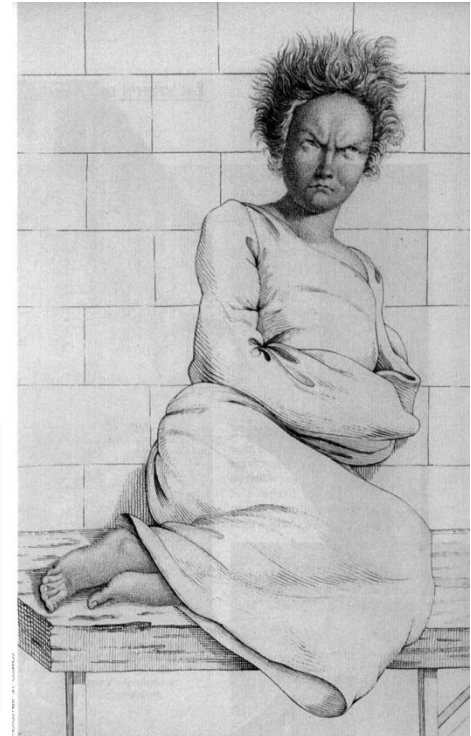
Propriétés antipsychotiques/ Effets indésirables

- moteurs
- cognitifs



Hétérogénéité des antipsychotiques

- cinétique de blocage
- topographie du blocage



Question n° 8

Par quel type d'effet pharmacodynamique, l'aripiprazole bloque t'il le récepteur D2 ?

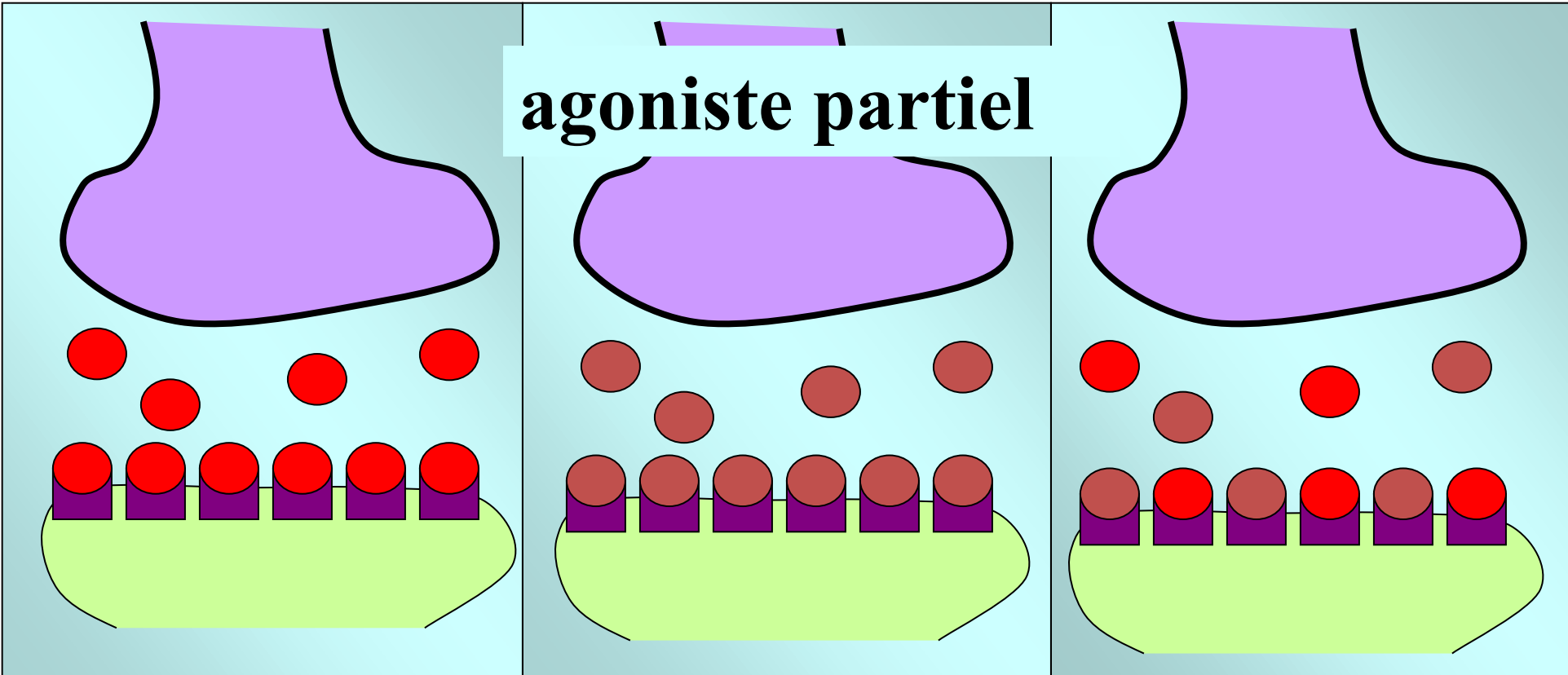
- A- Effet agoniste partiel
- B- Effet antagoniste
- C- Effet inhibiteur enzymatique
- D- Effet agoniste inverse
- E- Effet agoniste entier

Question n° 8

Par quel type d'effet pharmacodynamique, l'aripiprazole bloque t'il le récepteur D2 ?

- A- Effet agoniste partiel
- B- Effet antagoniste
- C- Effet inhibiteur enzymatique
- D- Effet agoniste inverse
- E- Effet agoniste entier

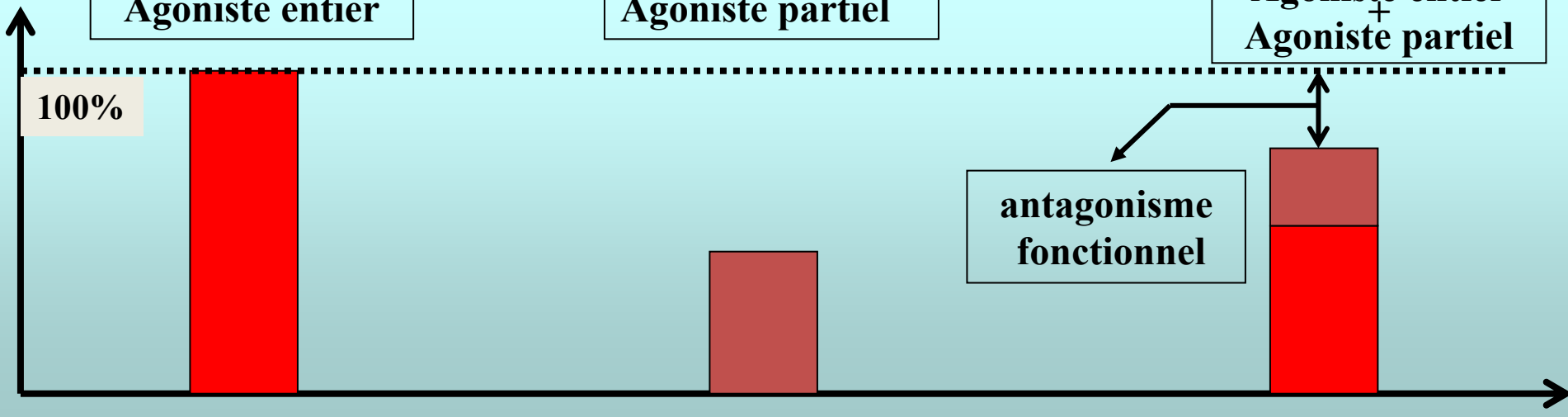
agoniste partiel



Agoniste entier

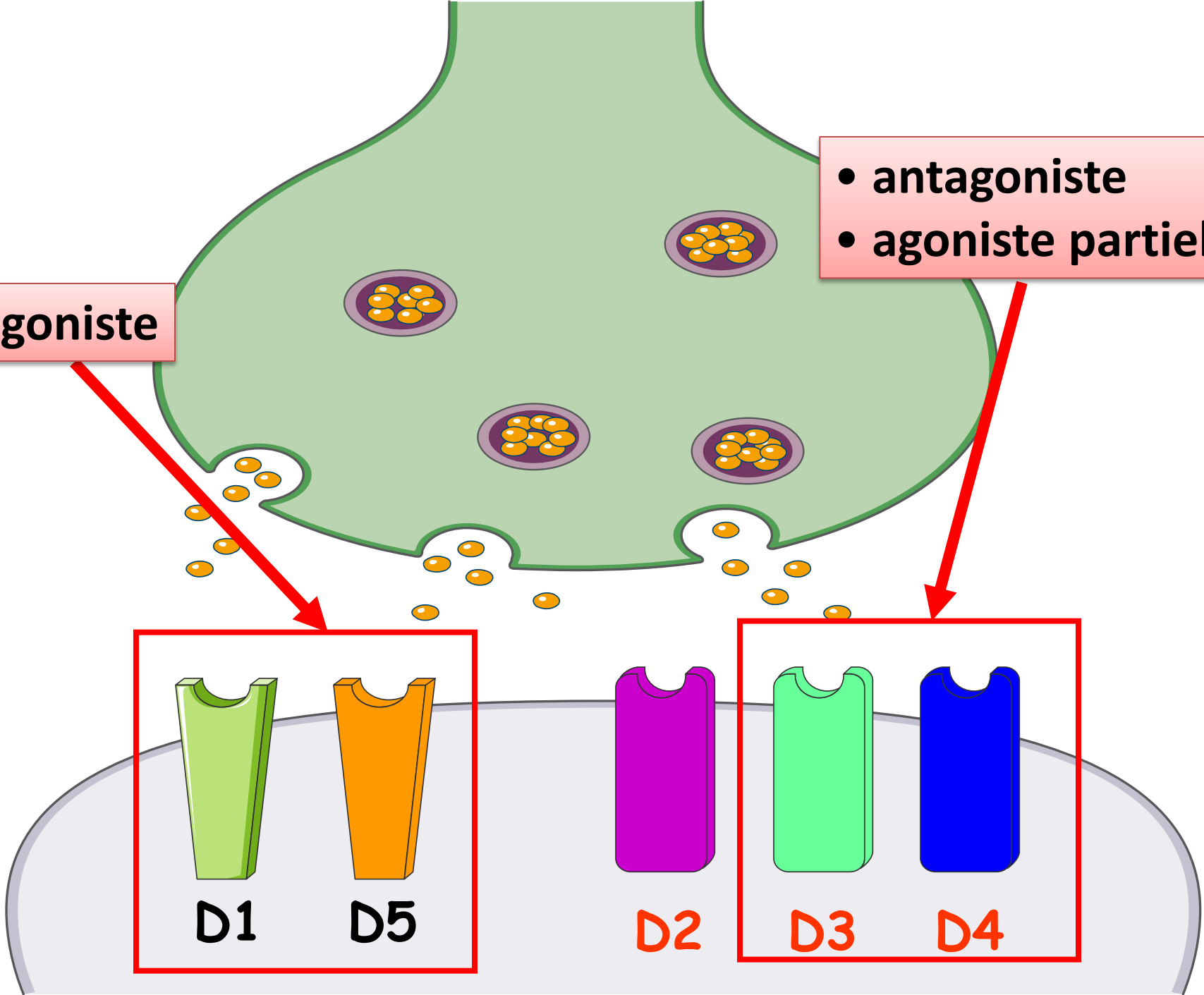
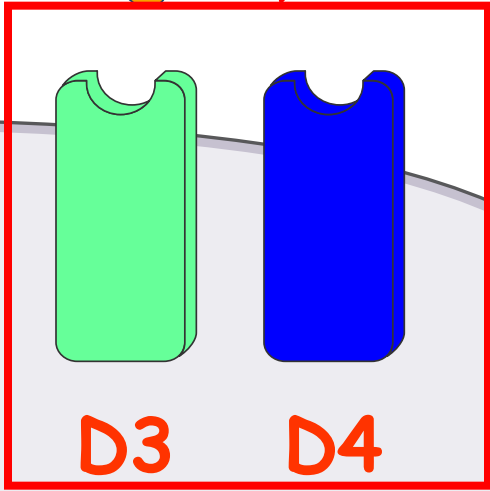
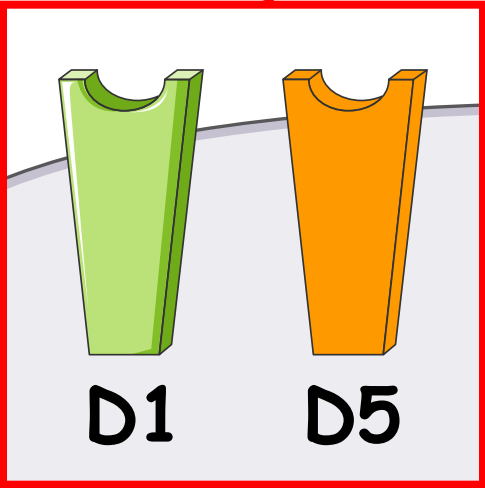
Agoniste partiel

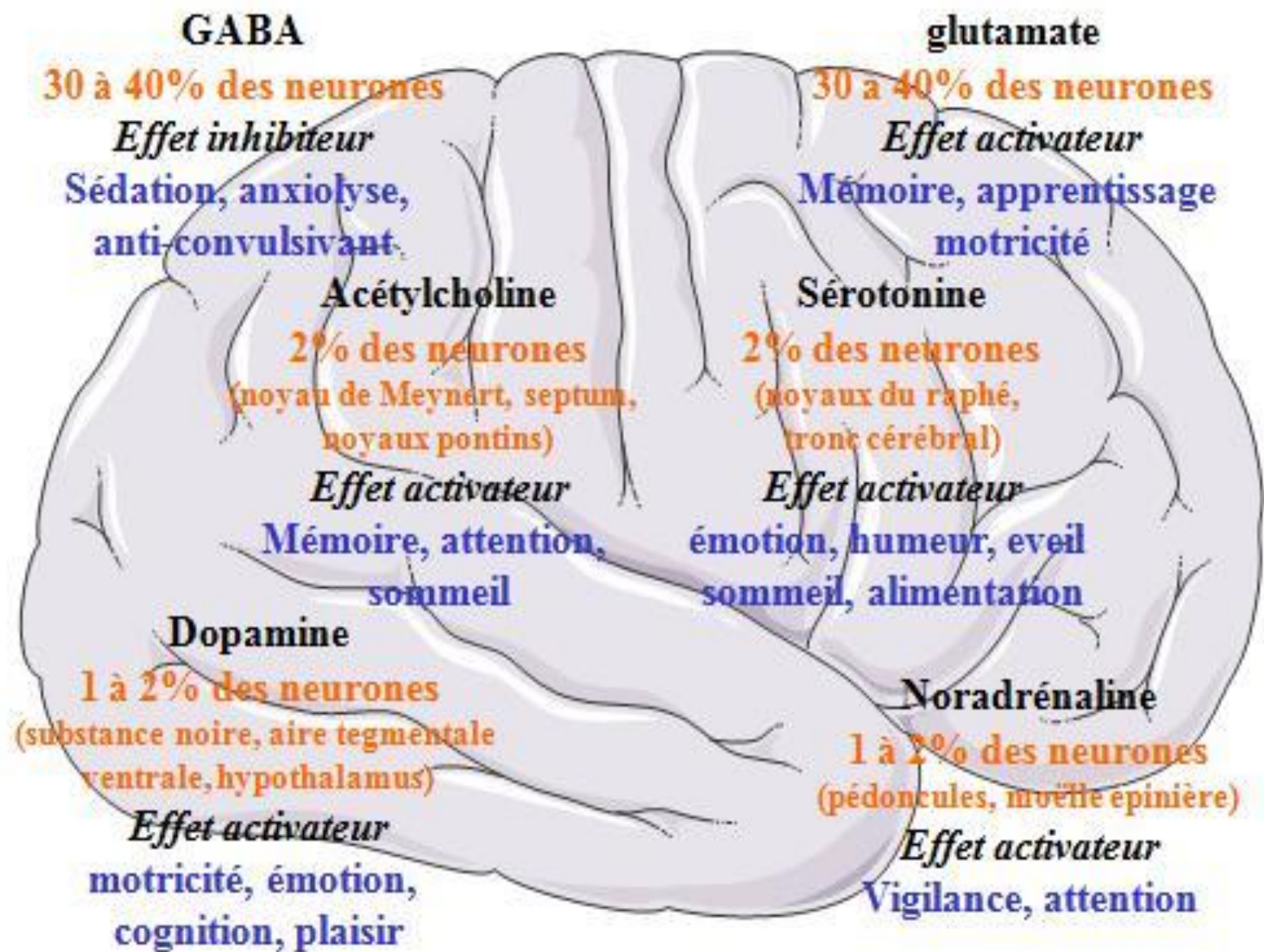
Agoniste entier + Agoniste partiel

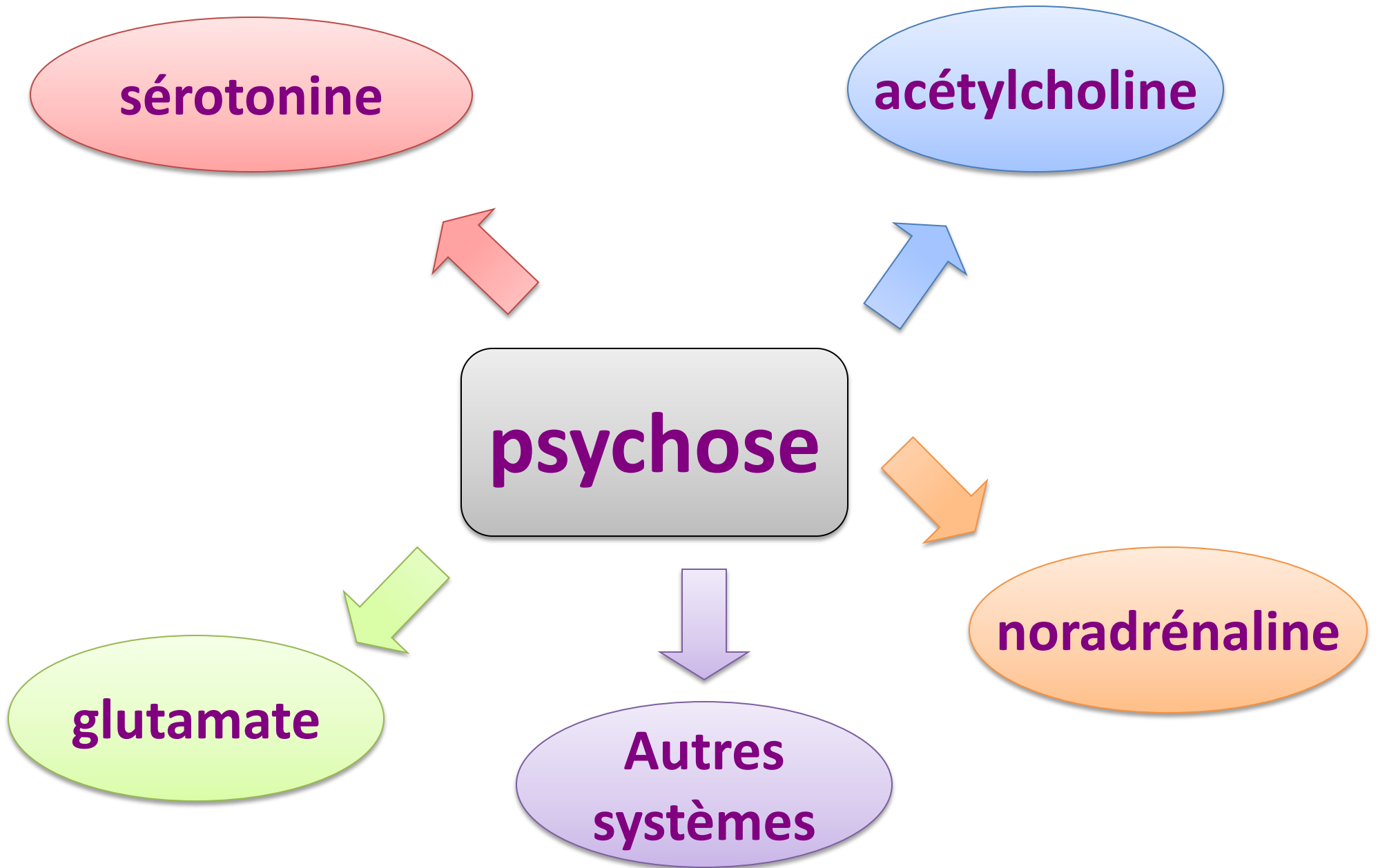


agoniste

- antagoniste
- agoniste partiel







Comparaison de l'affinité D₂/5HT₂ :

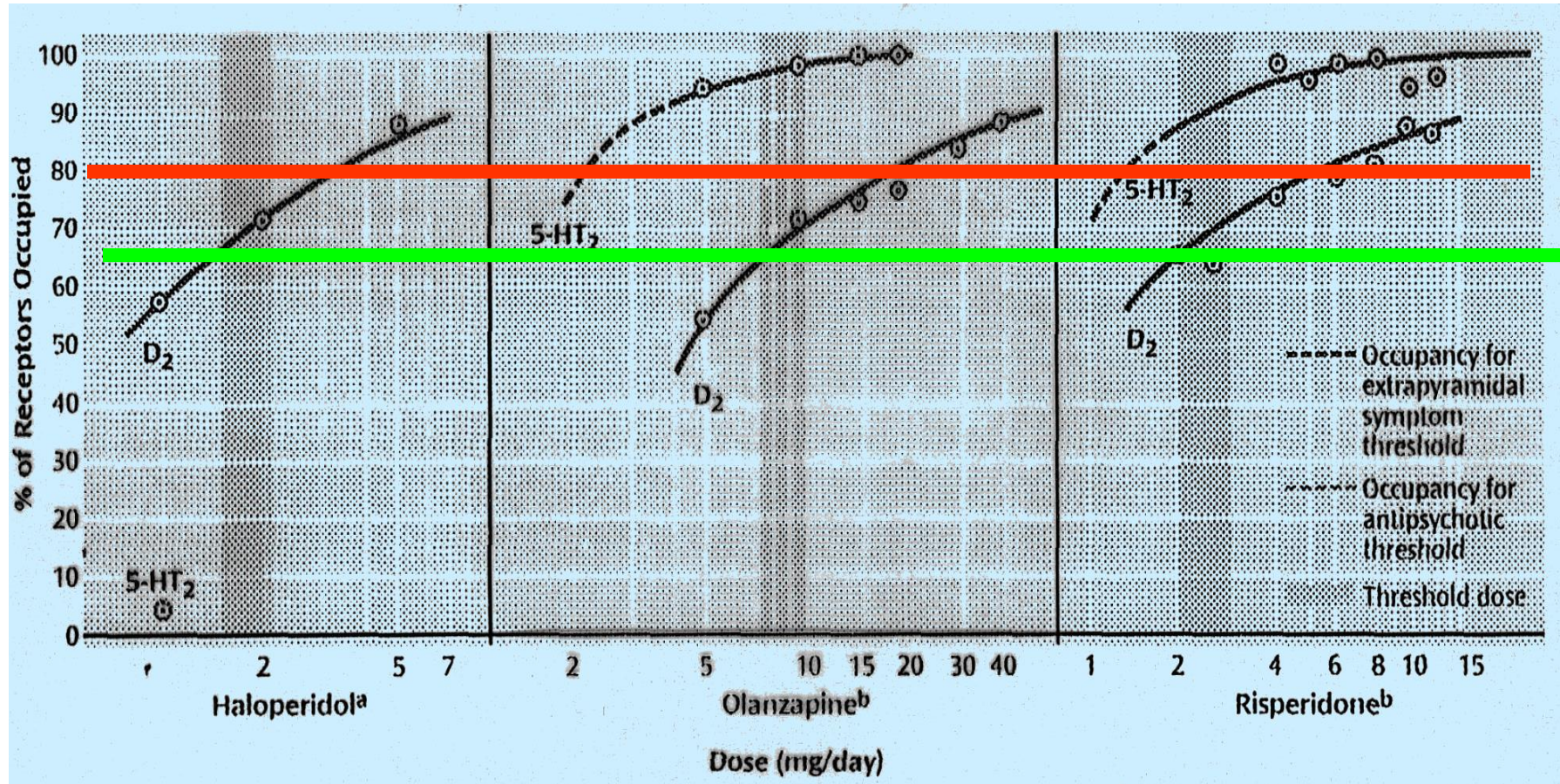
Pas de lien absolu avec la génération de l'AP

Table 1. Radioligand-Independent Dissociation Constants

| | D ₂ | D ₄ | 5-HT _{2A} | D ₂ :5-HT _{2A} Ratio | D ₂ :D ₄ Ratio |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|---|---|
| Chlorpromazine | 0.66 ± 0.05(12) | 1.15 ± 0.04(9) | 3.5 ± 0.06(9) | 0.19 | 0.58 |
| Clozapine | 44 ± 8(27) | 1.6 ± 0.4(96) | 11 ± 3.5(9) | 4.00 | 28.00 |
| Fluphenazine | 0.32 ± 0.03(7) | 50 ± 10(11) | 80 ± 19(6) | 0.004 | 0.0064 |
| Haloperidol | 0.35 ± 0.05(18) | 0.84 ± 0.05(54) | 25 ± 8(5) | 0.014 | 0.42 |
| Isoclozapine | 6 ± 0.06(15) | 5.8 ± 0.08(19) | 1.5 ± 0.05(9) | 4.20 | 1.03 |
| Loxapine | 5.2 ± 0.03(15) | 7.8 ± 1.5(25) | 10.2 ± 1.2(5) | 0.51 | 0.67 |
| Melperone | 88 ± 30(7) | 410 ± 70(19) | 280 ± 90(7) | 0.31 | 0.22 |
| Molindone | 6 ± 3(9) | 2,400 ± 800(11) | 5,800 ± 1,300(6) | 0.001 | 0.0025 |
| Olanzapine | 3.7 ± 0.6(12) | 2 ± 0.4(22) | 5.8 ± 0.7(14) | 0.64 | 1.85 |
| Perlapine | 60 ± 10(8) | 30 ± 10(10) | 30 ± 12(6) | 2.00 | 2.00 |
| Raclopride | 0.64 ± 0.12(13) | 620 ± 100(40) | 5,400 ± 1,700(4) | 0.00012 | 0.001 |
| Remoxipride | 30 ± 25(8) | 2,800 ± 400(9) | 3,100 ± 400(4) | 0.01 | 0.011 |
| Risperidone | 0.3 ± 0.1 (19) | 0.25 ± 0.1(17) | 0.14 ± 0.1(5) | 2.14 | 1.2 |
| Seroquel | 78 ± 28(13) | 3,000 ± 300(14) | 2,500 ± 600(5) | 0.03 | 0.026 |
| Sertindole | 0.95 ± 0.4(22) | 0.85 ± 0.2(18) | 0.3 ± 0.06(8) | 3.1 | 1.12 |
| Thioridazine | 0.4 ± 0.12(12) | 1.5 ± 0.5(16) | 60 ± 15(6) | 0.007 | 0.27 |
| Trifluoperazine | 0.96 ± 0.2(11) | 44 ± 6(11) | 135 ± 50(6) | 0.007 | 0.022 |

In nM ± SE (*n* experiments in duplicate).

L'occupation des récepteurs 5HT2 survient à des doses infrathérapeutiques



Question n° 7

Parmi les effets suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) au(x)quel(s) contribue(nt) l'antagonisme du récepteur 5HT₂ ?

- A- Effet anxiolytique
- B- Effet anti-délicirant
- C- Effet anti-hallucinatoire
- D- Effet désinhibiteur
- E- Réduction du risque d'effet extrapyramidal

Question n° 7

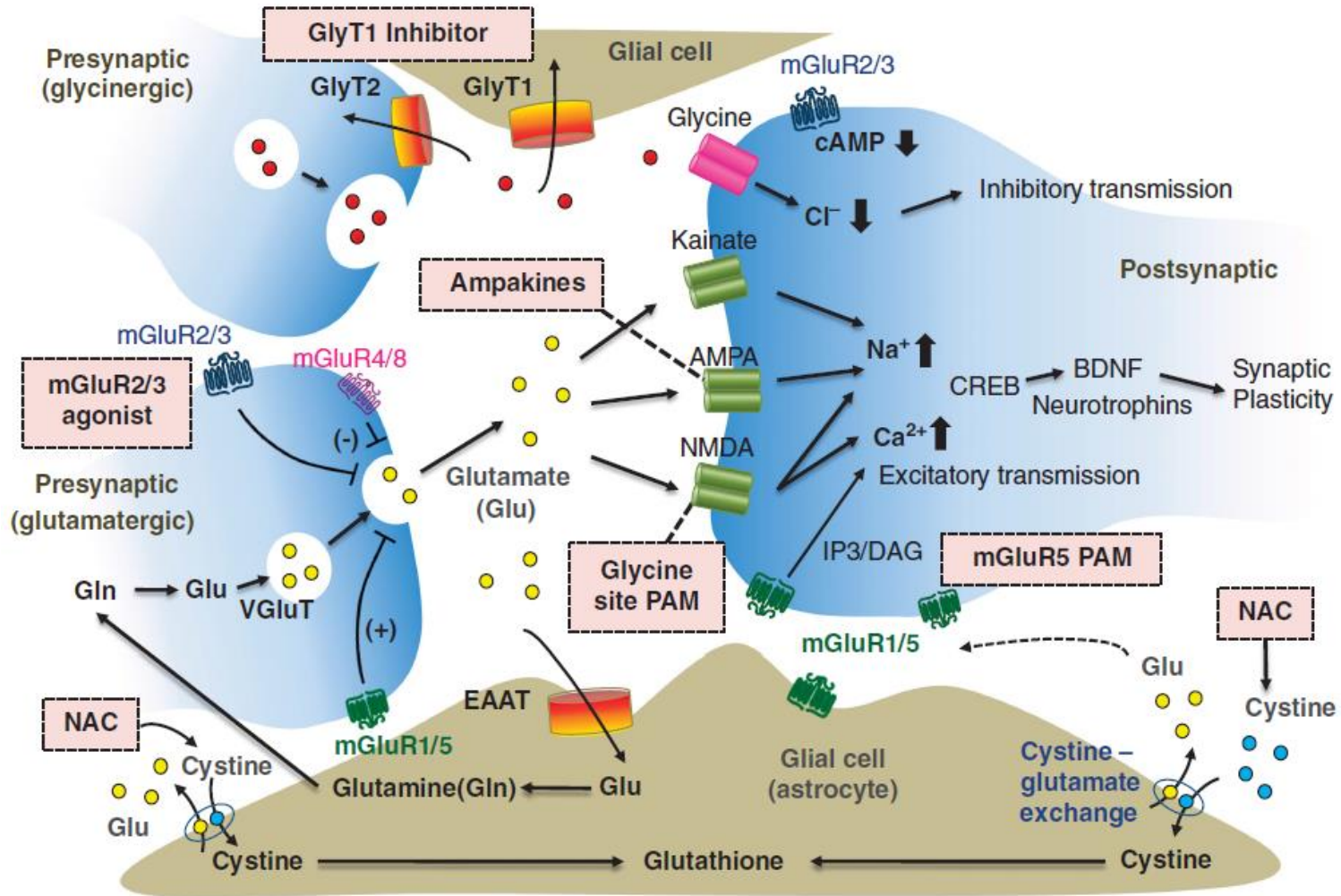
Parmi les effets suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) au(x)quel(s) contribue(nt) l'antagonisme du récepteur 5HT2 ?

- A- Effet anxiolytique
- B- Effet anti-délicirant
- C- Effet anti-hallucinatoire
- D- Effet désinhibiteur
- E- Réduction du risque d'effet extrapyramidal**

FEATURE REVIEW

Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents

S Miyamoto¹, N Miyake¹, LF Jarskog^{2,3}, WW Fleischhacker⁴ and JA Lieberman⁵



FEATURE REVIEW

Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents

S Miyamoto¹, N Miyake¹, LF Jarskog^{2,3}, WW Fleischhacker⁴ and JA Lieberman⁵

Table 1. Benefits and limitations of agonism or antagonism at dopamine and serotonin receptors

| <i>Receptors</i> | <i>Mechanisms</i> | <i>Benefits</i> | <i>Limitations</i> |
|--------------------|-------------------------------|--|--|
| D1 | Agonism | Pro-cognitive, modulates prefrontal dopamine function | Could exacerbate psychotic symptoms and lead to cognitive impairment with chronic administration |
| D2 | Antagonism | Antipsychotic-like activity (rodent models) | No antipsychotic effect (in clinical trials) |
| | Partial agonism | Reduced EPS and hyperprolactinemia | Insufficient antipsychotic effect? |
| D3 | Antagonism | Antipsychotic, antimanic, antiaggression effect | EPS, hyperprolactinemia, cognitive impairment |
| | Agonism | Reduced EPS | Worsens psychotic symptoms? |
| D4 | Antagonism | Pro-cognitive, antipsychotic effect? Improves negative symptoms? | Limited effect on psychotic symptoms? |
| | Agonism or partial agonism | Pro-cognitive? | No antipsychotic effect (at least in monotherapy) |
| 5-HT _{1A} | Antagonism | Antidepressant, anxiolytic, pro-cognitive, reduced EPS | Cognitive impairment? |
| 5-HT _{2A} | Antagonism or inverse agonism | Anxiolytic | No antipsychotic effect (in monotherapy) |
| 5-HT _{2C} | Antagonism or inverse agonism | Antidepressant, improves negative symptoms? Reduced EPS | No antipsychotic effect (in monotherapy) |
| | Agonism | Antipsychotic-like activity (rodent models), anorexic | Worsens cognition and cause EPS |
| 5-HT ₃ | Antagonism | Pro-cognitive? | Weight gain |
| | Antagonism | Pro-cognitive, improves negative symptoms | Does not improve global cognitive function and positive symptoms |
| 5-HT ₄ | Agonism | Pro-cognitive (with cholinesterase inhibitors)? | |
| 5-HT ₆ | Antagonism | Pro-cognitive, improves negative symptoms? | |
| 5-HT ₇ | Antagonism | Antidepressant, pro-cognitive, antipsychotic-like activity (rodent models) | |

Abbreviations: D, dopamine; EPS, extrapyramidal symptoms; 5-HT, serotonin.

FEATURE REVIEW

Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents

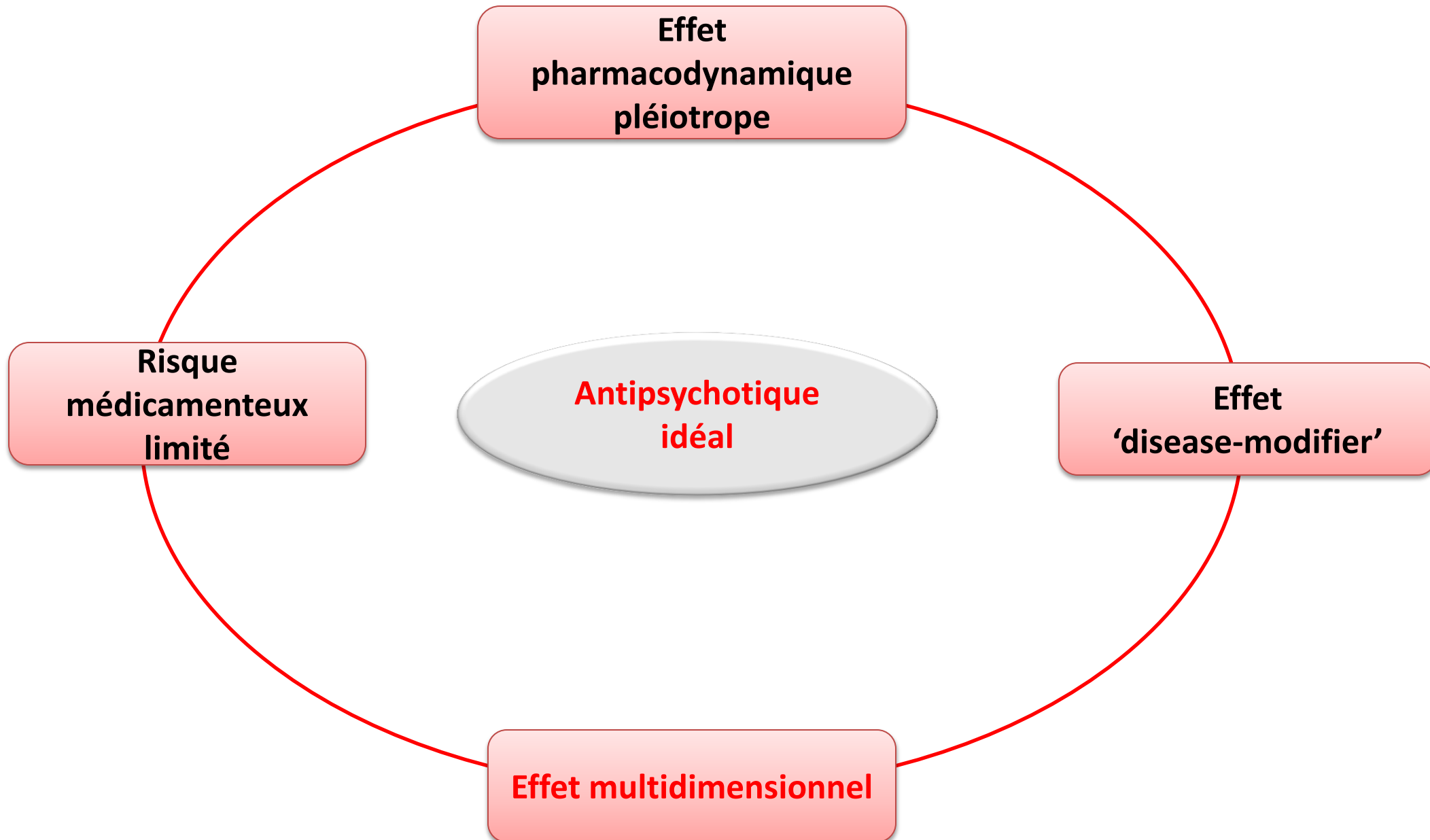
S Miyamoto¹, N Miyake¹, LF Jarskog^{2,3}, WW Fleischhacker⁴ and JA Lieberman⁵

Table 2. Benefits and limitations of agonism or antagonism at glutamate and other receptors

| <i>Receptors</i> | <i>Mechanisms</i> | <i>Benefits</i> | <i>Limitations</i> |
|------------------------------------|--|---|---|
| NMDA | Agonism | Improves negative symptoms | Neurotoxicity, epilepsy |
| | Positive allosteric modulate at glycine site | Antipsychotic effect, pro-cognitive? | |
| AMPA | Antagonism | Neuroprotective effect, pro-cognitive, antidepressant | Worsens psychotic symptoms, cognitive impairment |
| | Agonism or partial agonism | Pro-cognitive? | |
| mGluR2/3 | Antagonism | Antiepileptic action | Cognitive impairment? |
| | Agonism | Antipsychotic effect, decreases glutamate release, mood stabilization | |
| mGluR1/5 | Antagonism | Antidepressant | Cognitive impairment? Worsens psychotic symptoms? |
| | Positive allosteric modulation | Antipsychotic-like effect, pro-cognitive? | |
| GABA _A α2/α3 | Agonism | Antidepressant, anxiolytic? | Sedation, cognitive impairment? |
| | Partial agonism | Pro-cognitive? | |
| adrenergic α ₂ | Agonism | Pro-cognitive, sedative effect, pain-relieving qualities | Hypotension, sedation |
| | Antagonism | Antidepressant, increases alertness and blood pressure | |
| α ₇ nACh | Agonism or partial agonism | Pro-cognitive, improves negative symptoms | Activates psychotic or mood symptoms |
| | Agonism | Pro-cognitive, relieves smoking addiction | |
| α ₄ β ₂ nACh | Agonism | Antipsychotic effect, pro-cognitive? | Causes EPS? |
| | Partial agonism | Reduced EPS | |
| M ₁ | Antagonism | Sedative effect | Anticholinergic effect |
| | Antagonism | Sedation, weight gain | |
| H ₁ | Antagonism | Antipsychotic effect, pro-cognitive? | |
| H ₃ | Antagonism or inverse agonism | | |

Abbreviations: AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid; EPS, extrapyramidal symptoms; GABA, γ-aminobutyric acid; H, histamine; mGluR, metabotropic glutamate receptor; nACh, nicotinic acetylcholine; NMDA, N-methyl-d-aspartate.

On peut définir un antipsychotique 'idéal' selon quatre axes



**Facteurs
environnementaux**

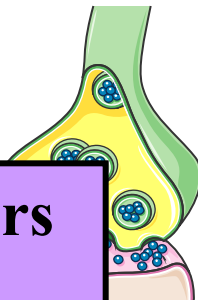
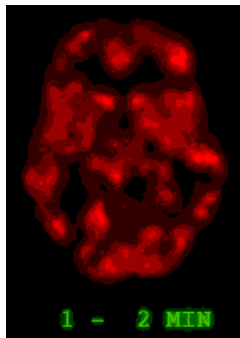
**Facteurs génétiques
ou développementaux**

schizophrénie

Traitement symptomatique

- symptômes positifs
- symptômes négatifs
- symptômes cognitifs
- symptômes affectifs

**Neurotransmetteurs
Neuropeptides**



Question n° 9

Parmi les effets suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par les antipsychotiques de première génération en fonction de la dose prescrite

A- Effet anxiolytique

B- Effet sédatif

C- Effet anti-hallucinatoire

D- Effet désinhibiteur

E- Effet extrapyramidal

Question n° 9

Parmi les effets suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par les antipsychotiques de première génération en fonction de la dose prescrite

A- Effet anxiolytique

B- Effet sédatif

C- Effet anti-hallucinatoire

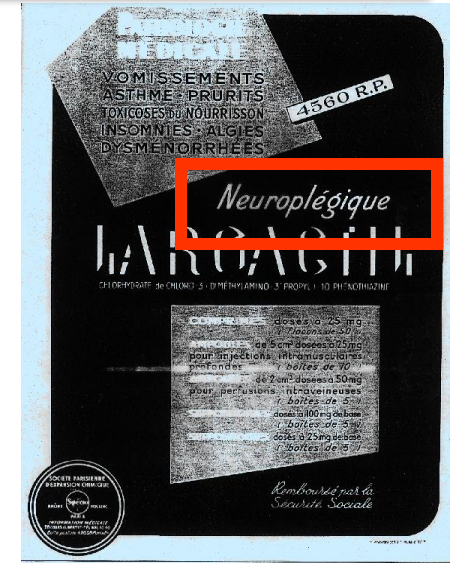
D- Effet désinhibiteur

E- Effet extrapyramidal

Les effets multidimensionnels selon la dose connus de longue date

- butyrophénones
- phénothiazines
- benzamides
- thioxanthènes

anxiolytique



sédatif

incisif

desinhibiteur

AP première
génération
=
hétérogénéité

Pas de réponse univoque sur les effets multidimensionnels même si la clozapine présente le meilleur profil sur les 4 dimensions

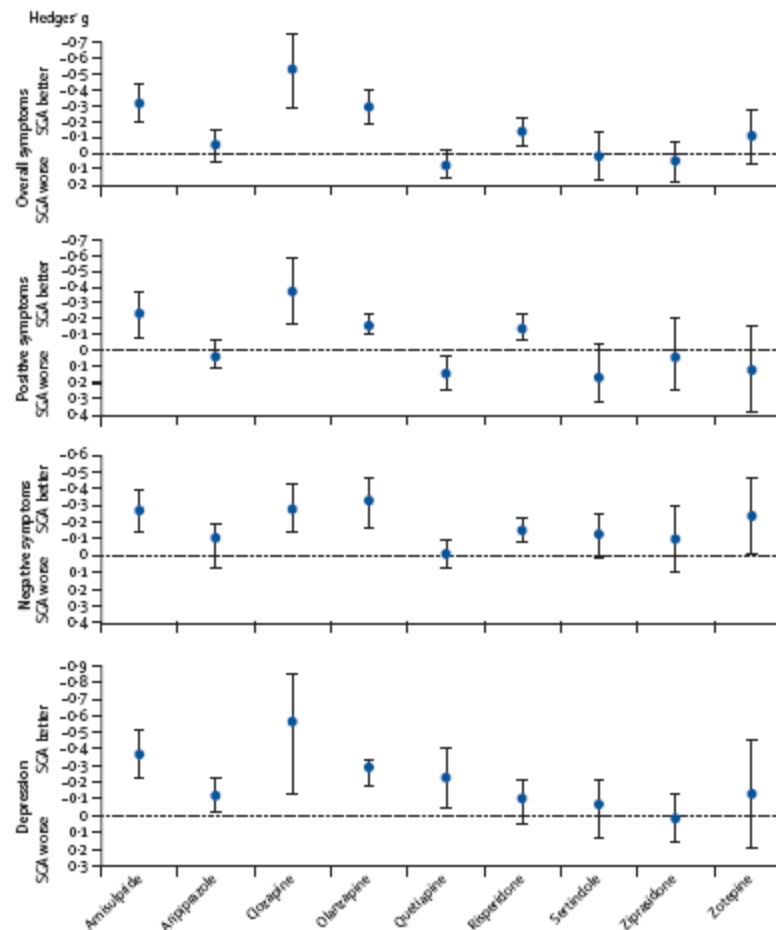
Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis

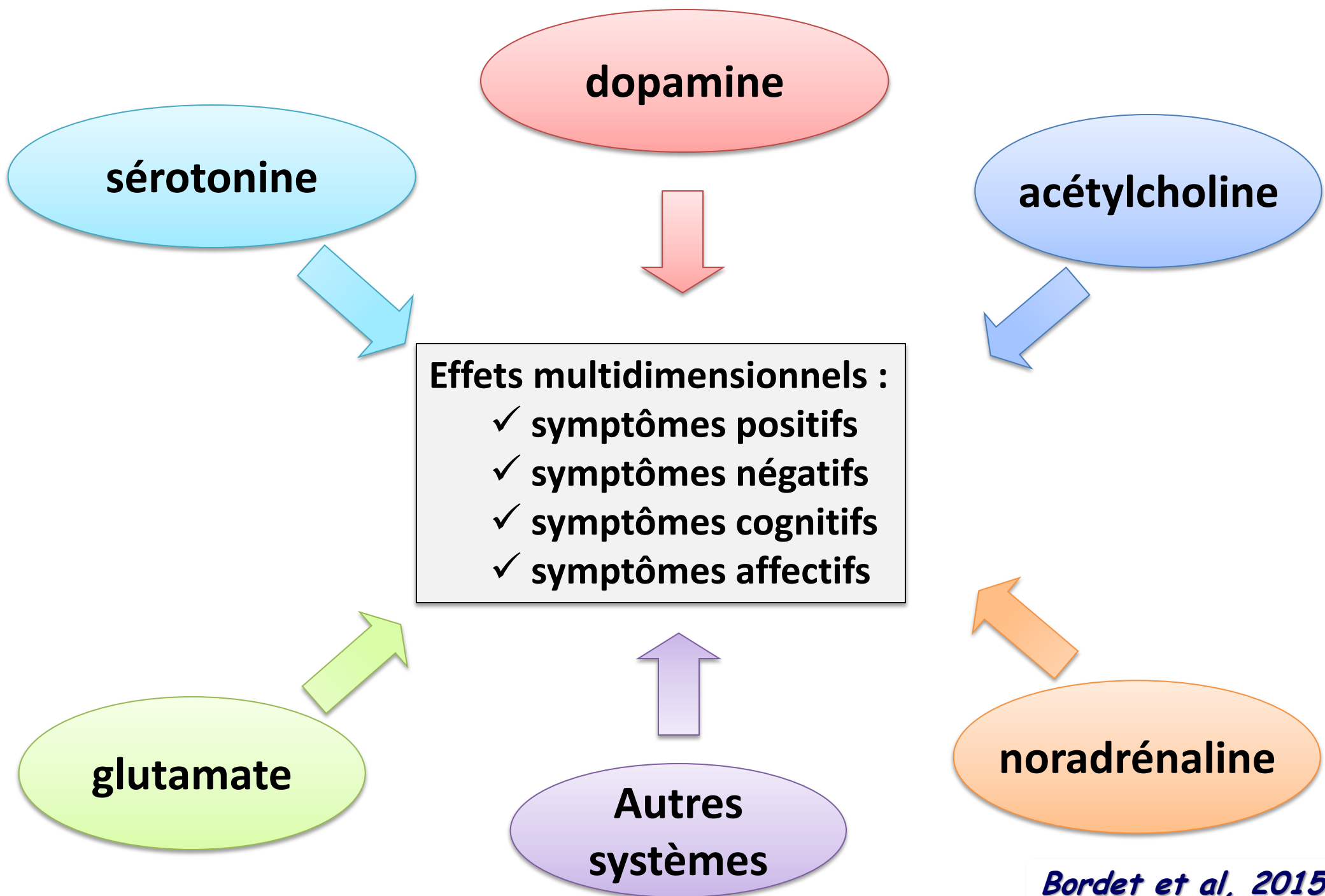


Stefan Leucht, Caroline Corves, Dieter Arbter, Rolf R Engel, Chunbo Li, John M Davis

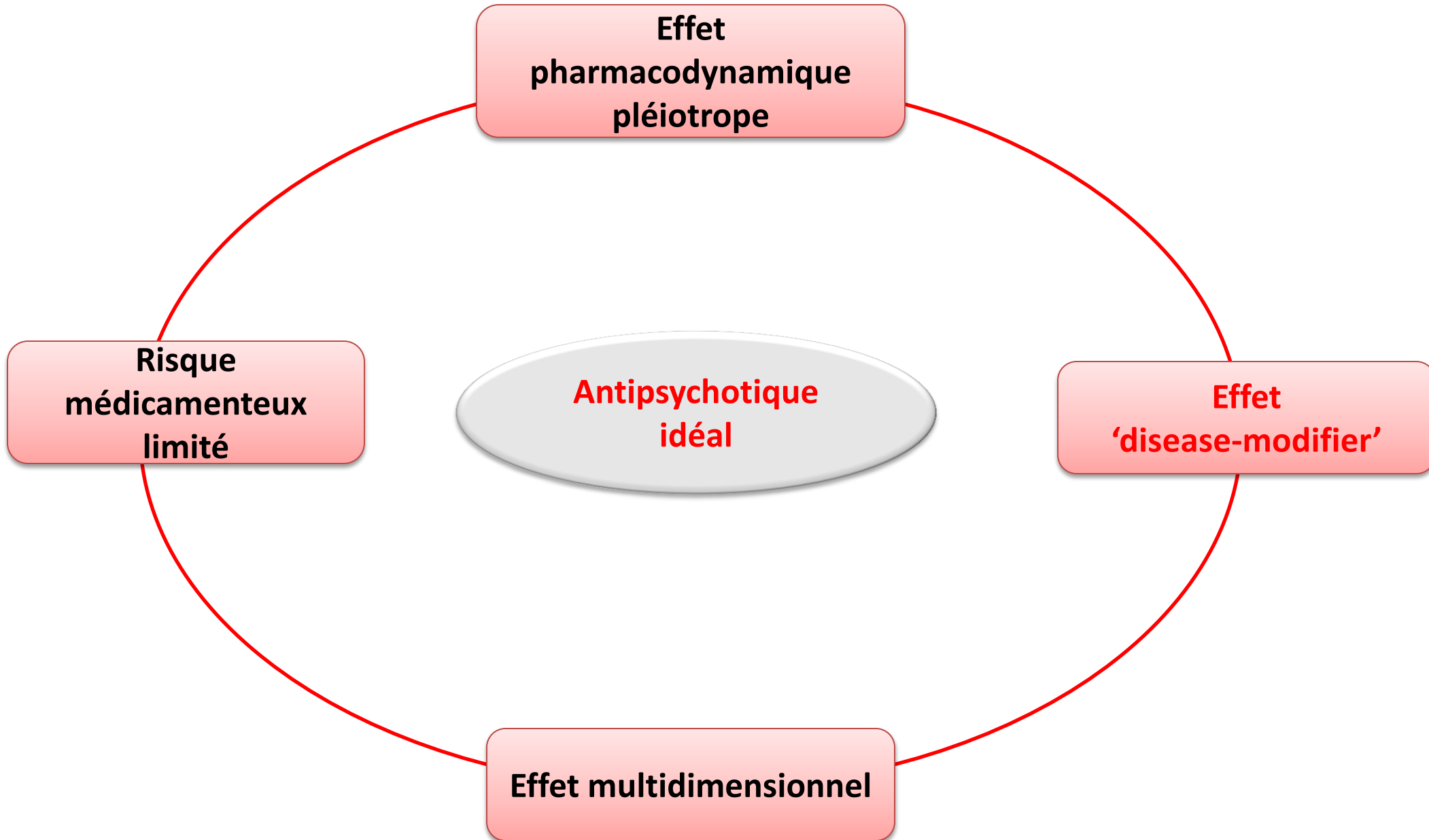
Summary

Background Because of the debate about whether second-generation antipsychotic drugs are better than first-generation *Lancet* 2009; 373: 31-41





On peut définir un antipsychotique 'idéal' selon quatre axes



**Facteurs
environnementaux**

**Facteurs génétiques
ou développementaux**

schizophrénie

Traitement symptomatique

- symptômes positifs
- symptômes négatifs
- symptômes cognitifs
- symptômes affectifs

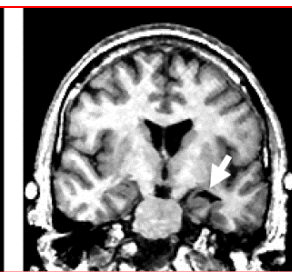
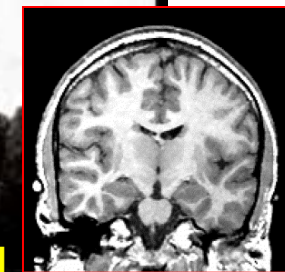
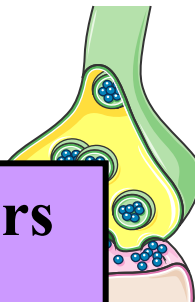
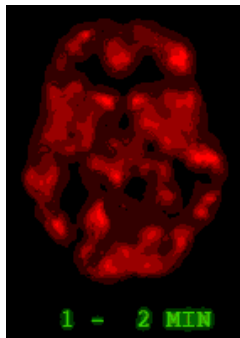
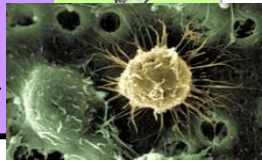
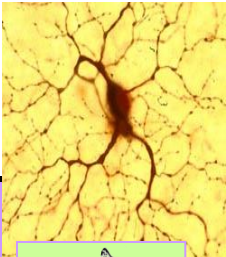
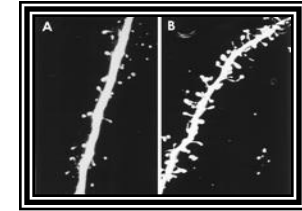
**Traitement modifiant
le cours évolutif
de la maladie :
« disease modifiers »**

**Neurotransmetteurs
Neuropeptides**

Kraepelin

Alzheimer

Nissl

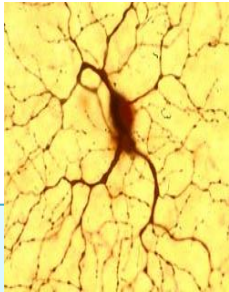


Modèle(s) physiopathologique(s) de la schizophrénie

Gènes

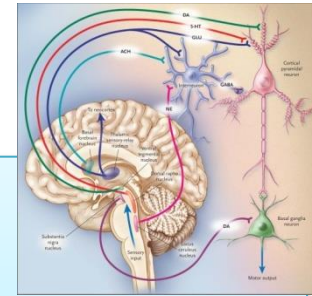
Facteurs environnementaux

Anomalies moléculaires



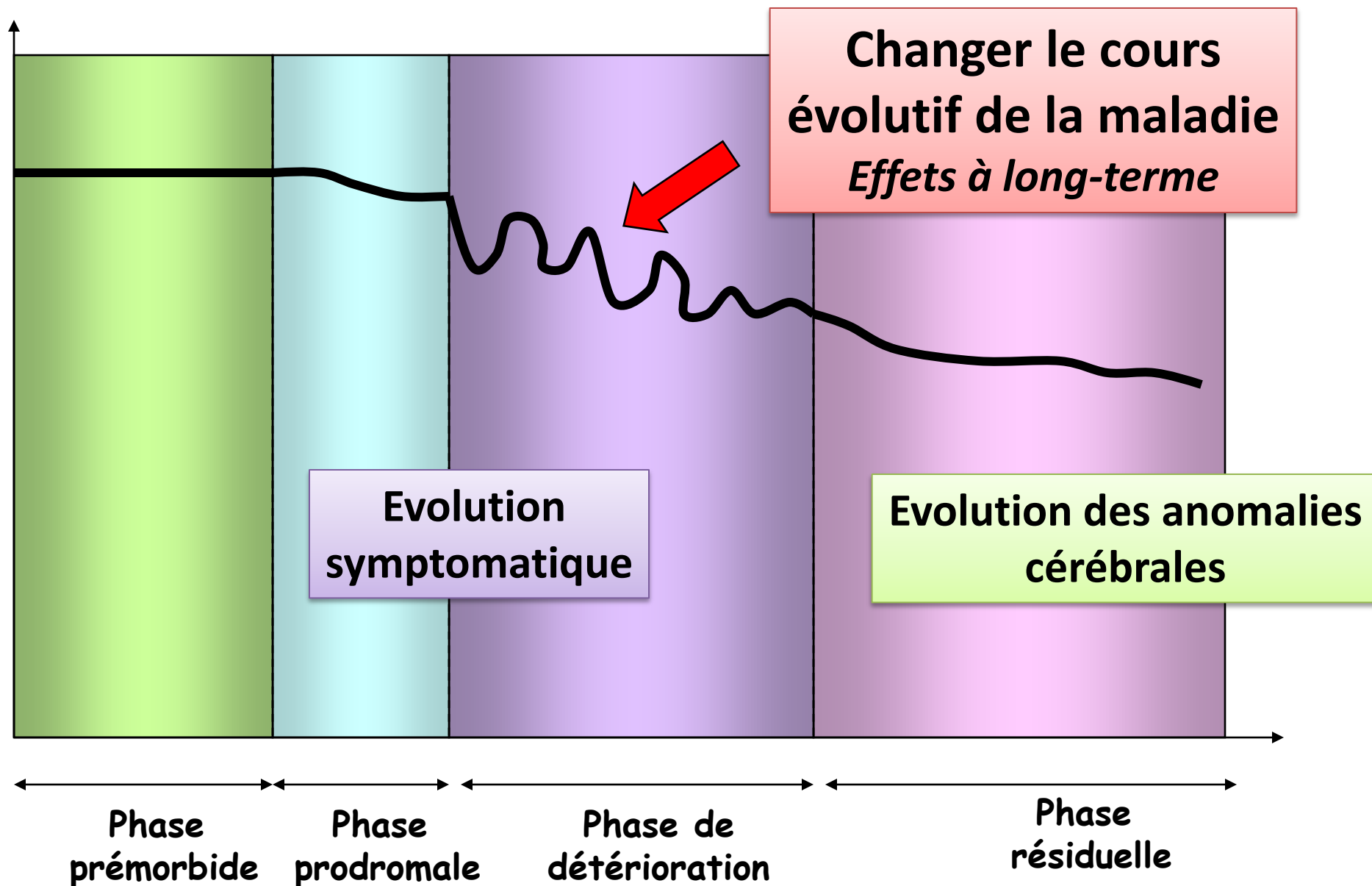
Anomalies des systèmes neuronaux

- anomalies **neurogénèse** et différenciation
- anomalie de synaptogénèse et de connexion cérébrale
- **mort neuronale** : **neurodégénérescence**, **apoptose**
- anomalies de neurotransmission et récepteurs



Symptomatologie clinique

Evolution naturelle de la schizophrénie



D'après Lieberman, 2001

Du modèle physiopathologique à l'approche pharmacologique

Anomalie de la
neurotransmission



Blocage du
récepteur D2



Effets
à court terme

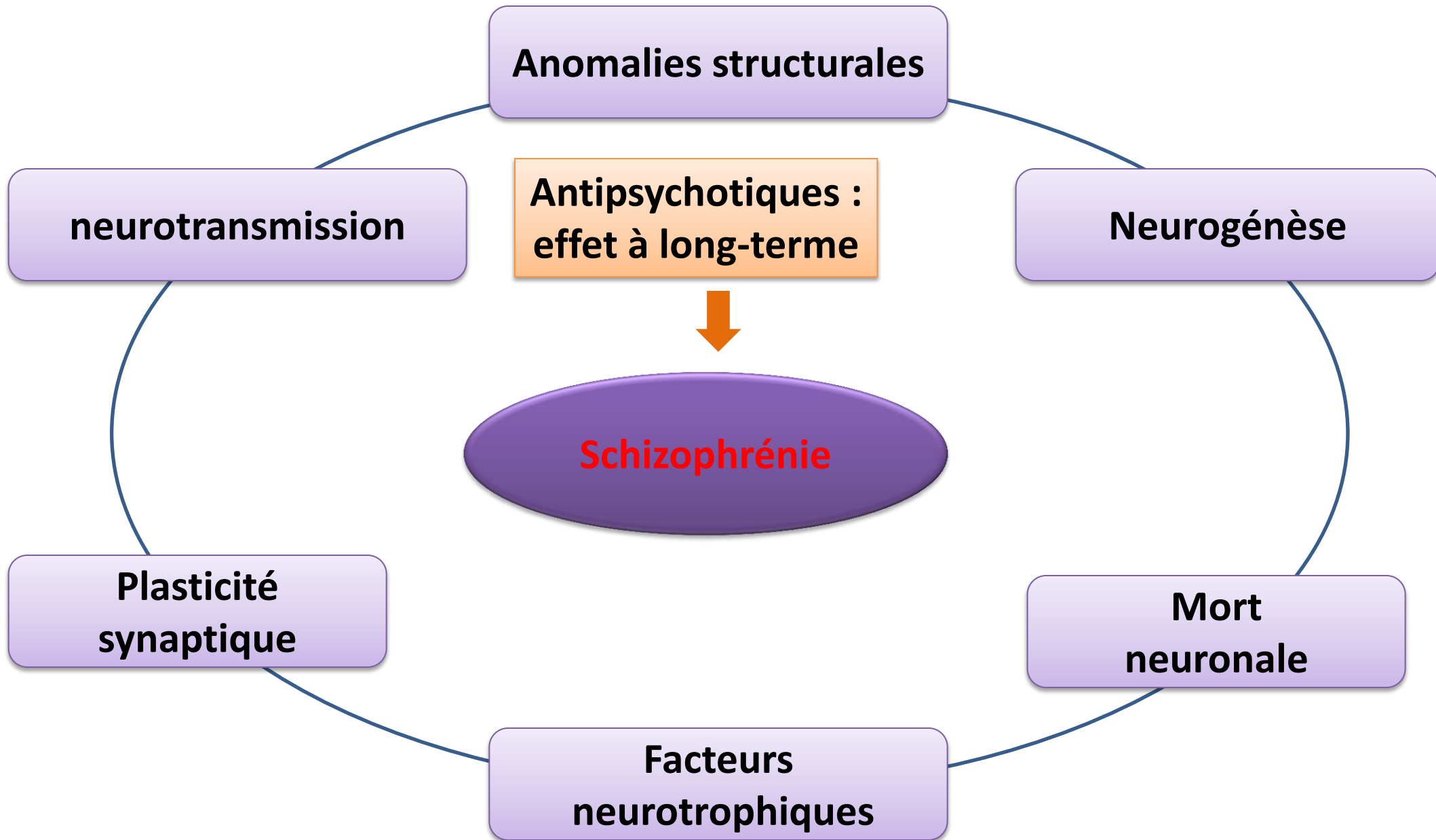
Modèle développemental/
dégénératif



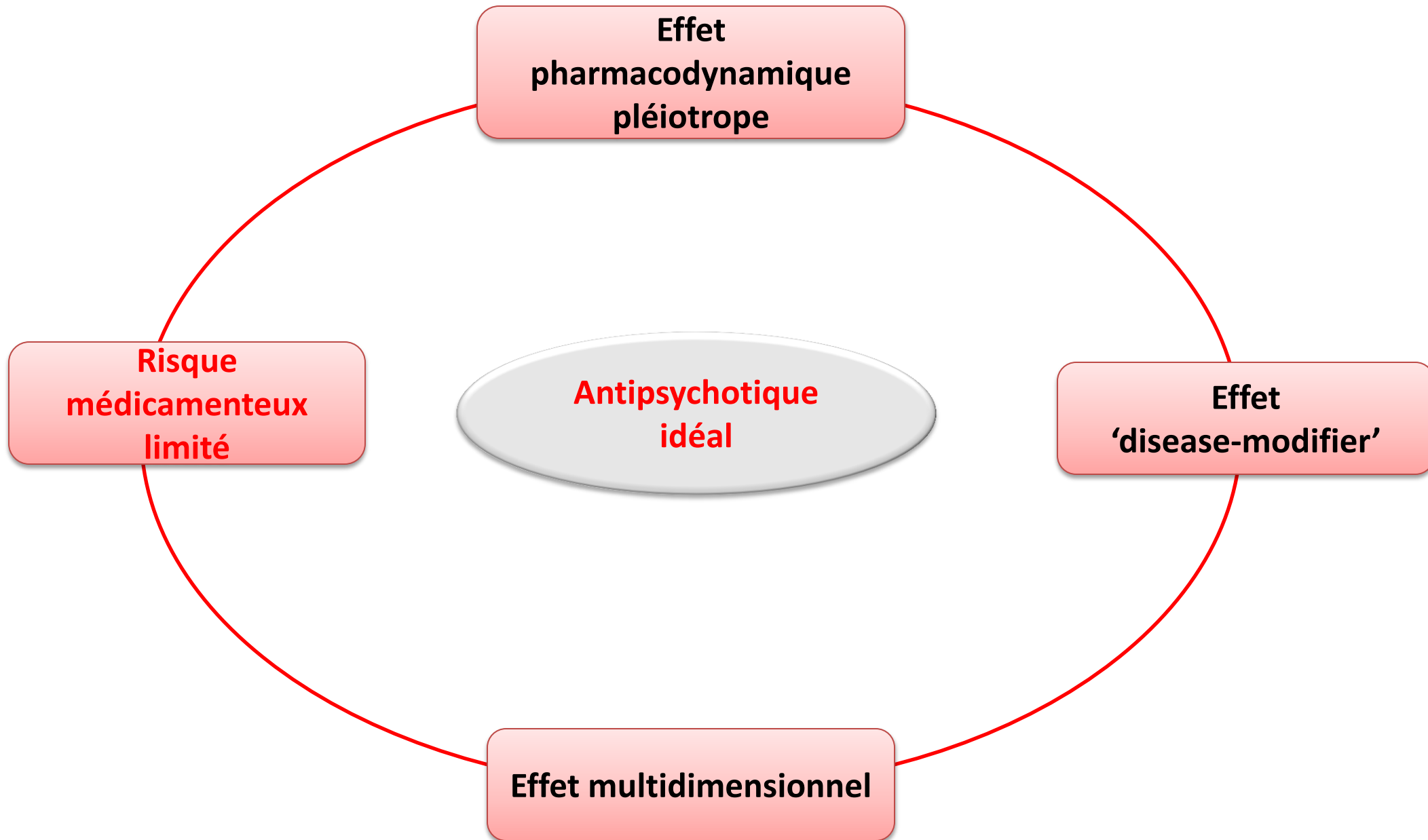
Modulation
de la plasticité



Effets
à long terme



On peut définir un antipsychotique 'idéal' selon quatre axes



Question n° 10

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par l'halopéridol

A- Dyskinésies tardives

B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

Question n° 10

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par l'halopéridol

A- Dyskinésies tardives

B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

Question n° 11

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par l'olanzapine

A- Dyskinésies tardives

B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

Question n° 11

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par l'olanzapine

A- Dyskinésies tardives

B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

Question n° 12

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par la clozapine

A- Dyskinésies tardives

B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

Question n° 12

Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui peuvent être induits par la clozapine

A- Dyskinésies tardives

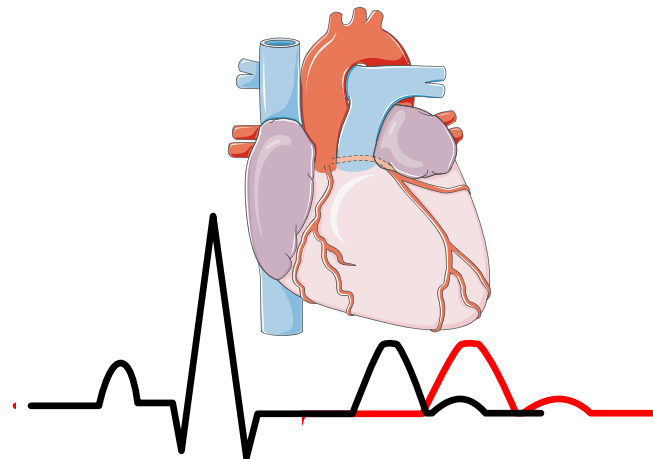
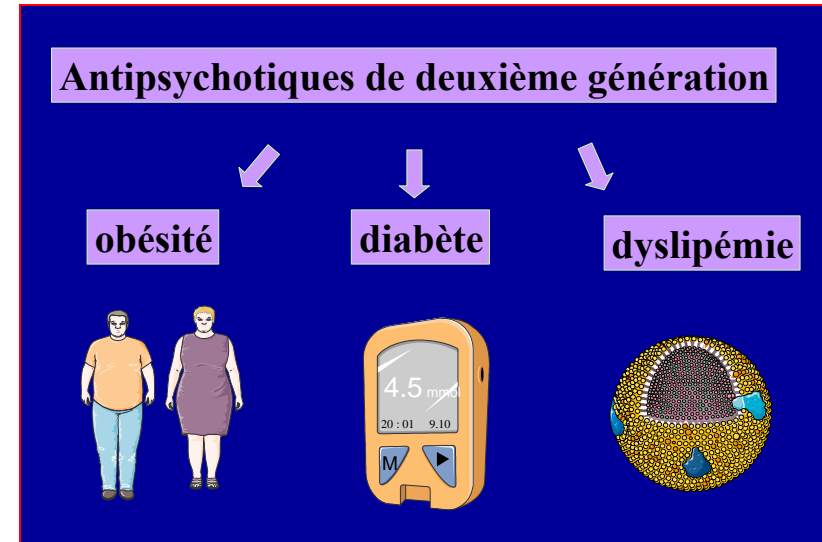
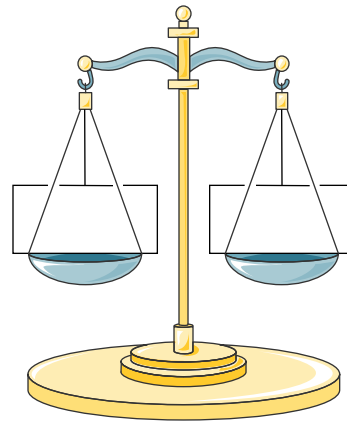
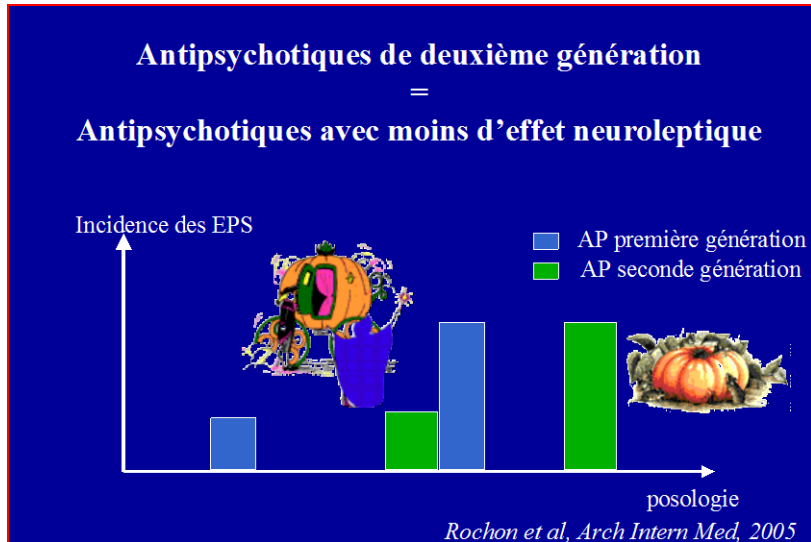
B- Syndrome parkinsonien

C- Obésité massive

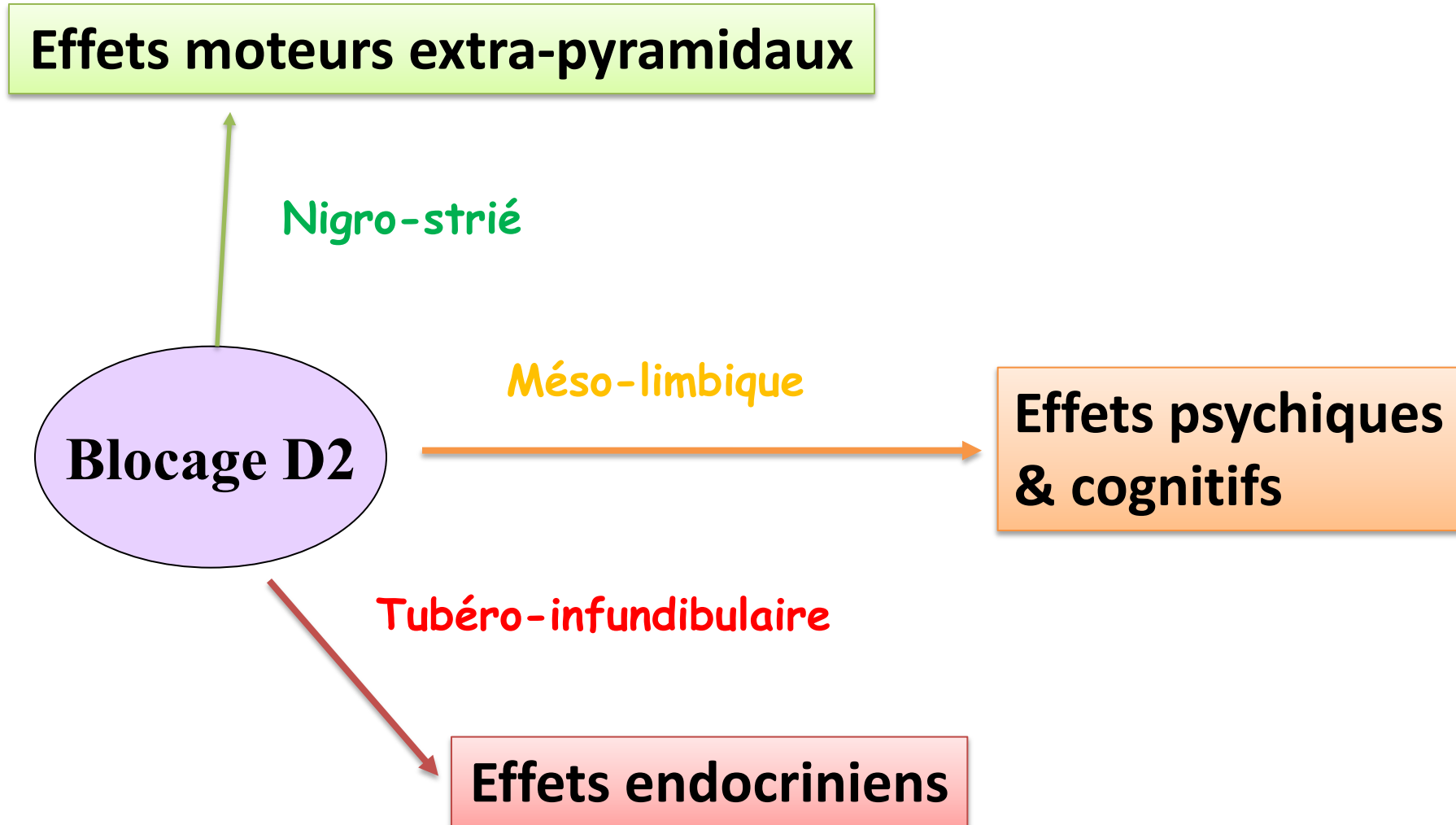
D- Agranulocytose

E- Allongement du QT

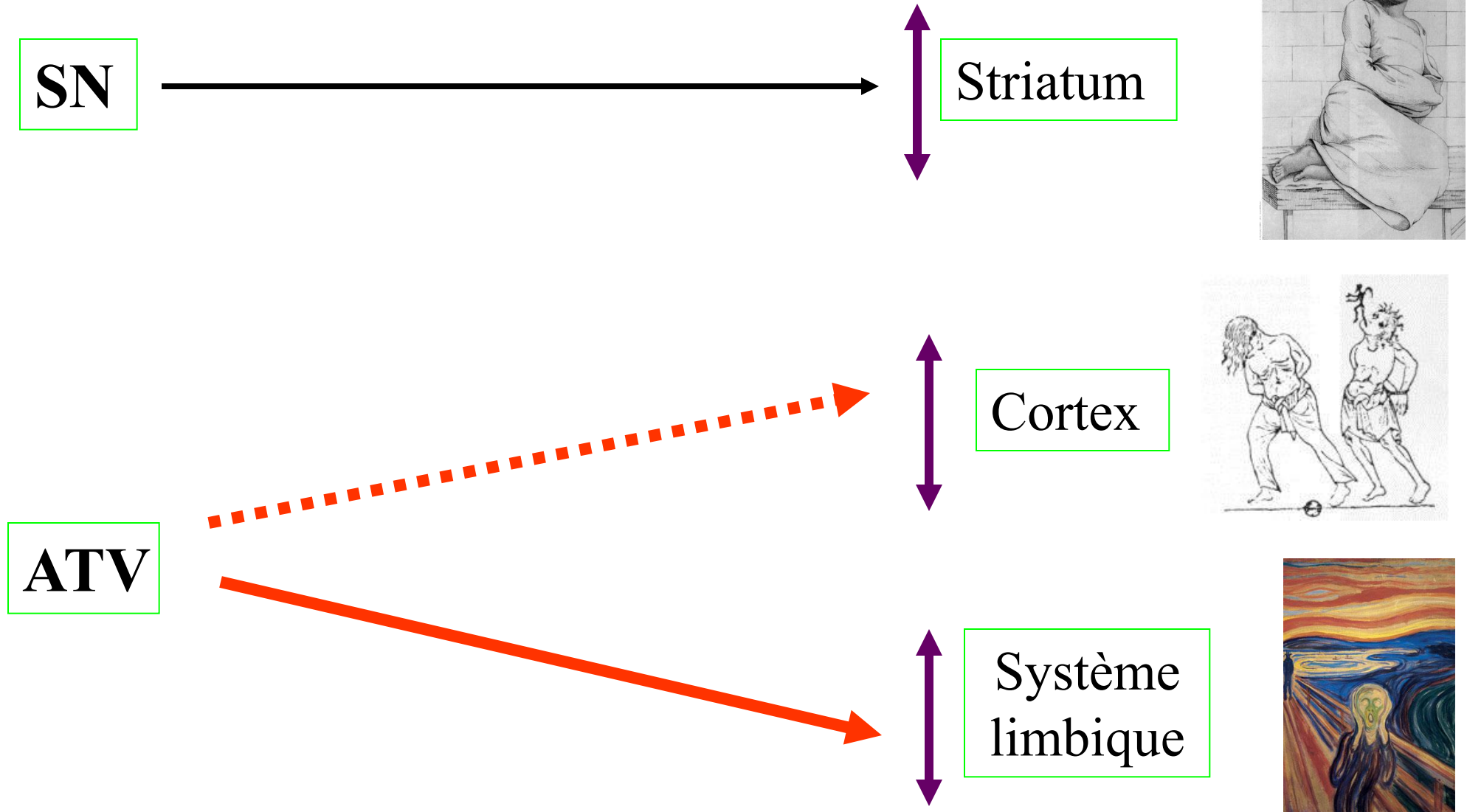
Antipsychotiques & risque médicamenteux



E.I. prévisibles liés au blocage dopaminergique



Effet des antipsychotiques



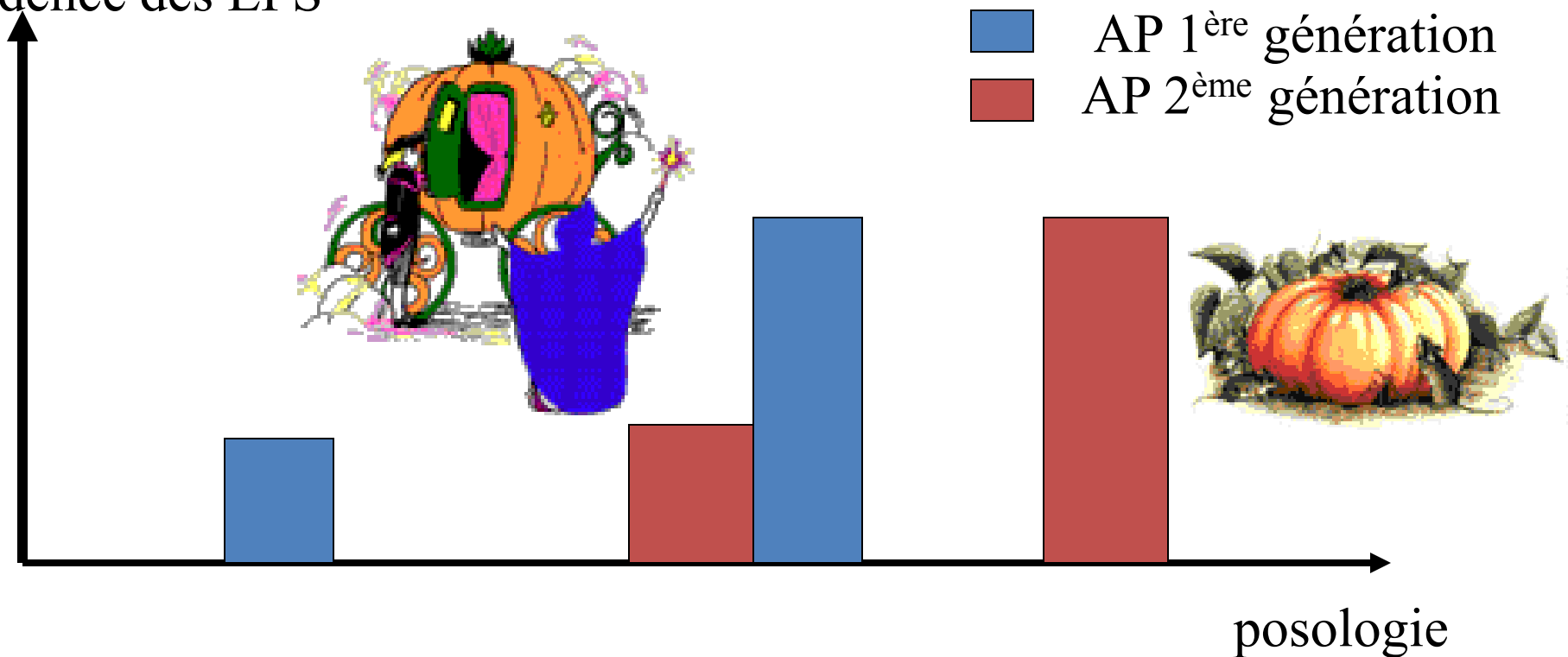
Antipsychotiques de seconde génération

=

Antipsychotiques avec moins d'effet neuroleptique

Mais attention à la dose !

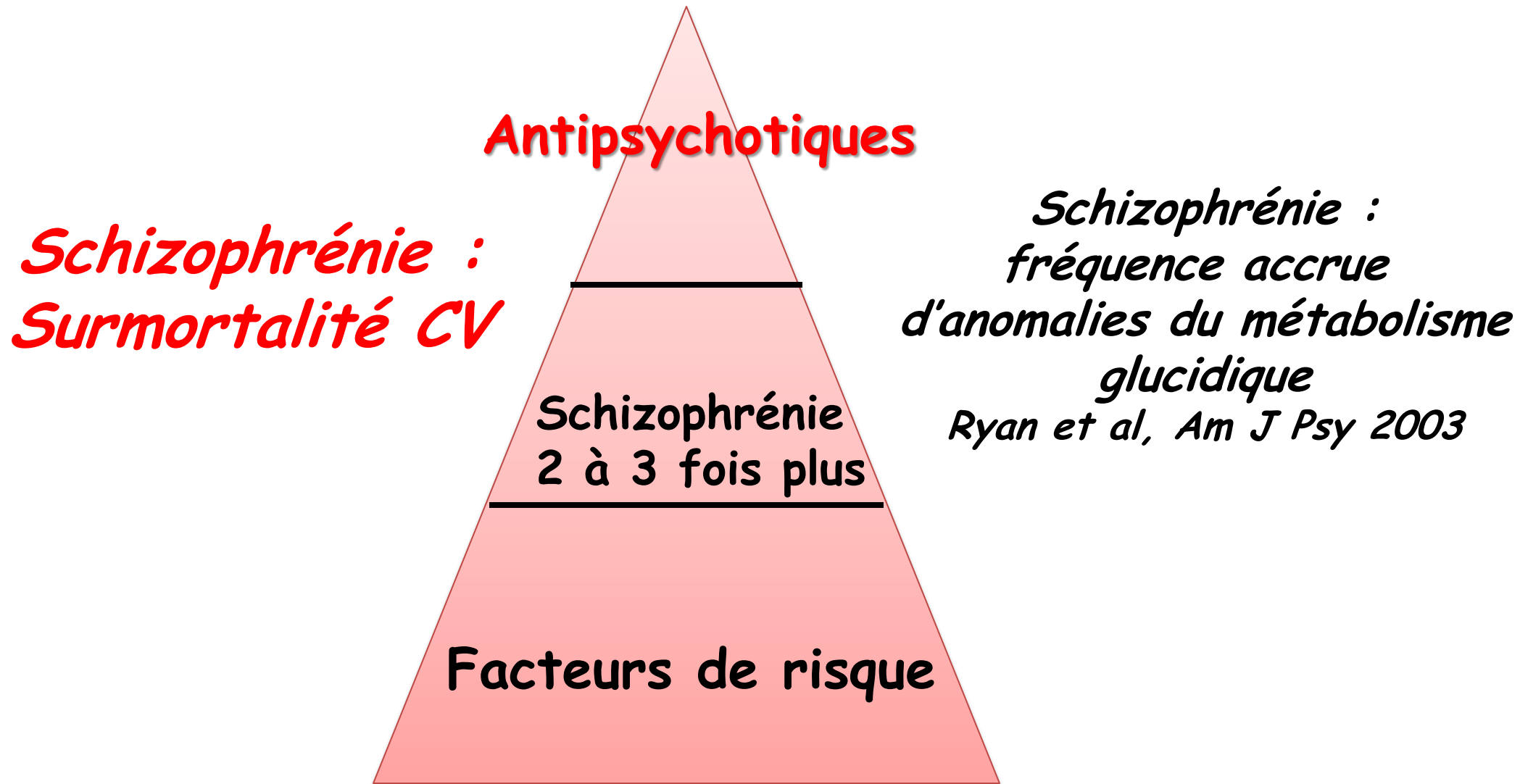
Incidence des EPS



EI imprévisibles

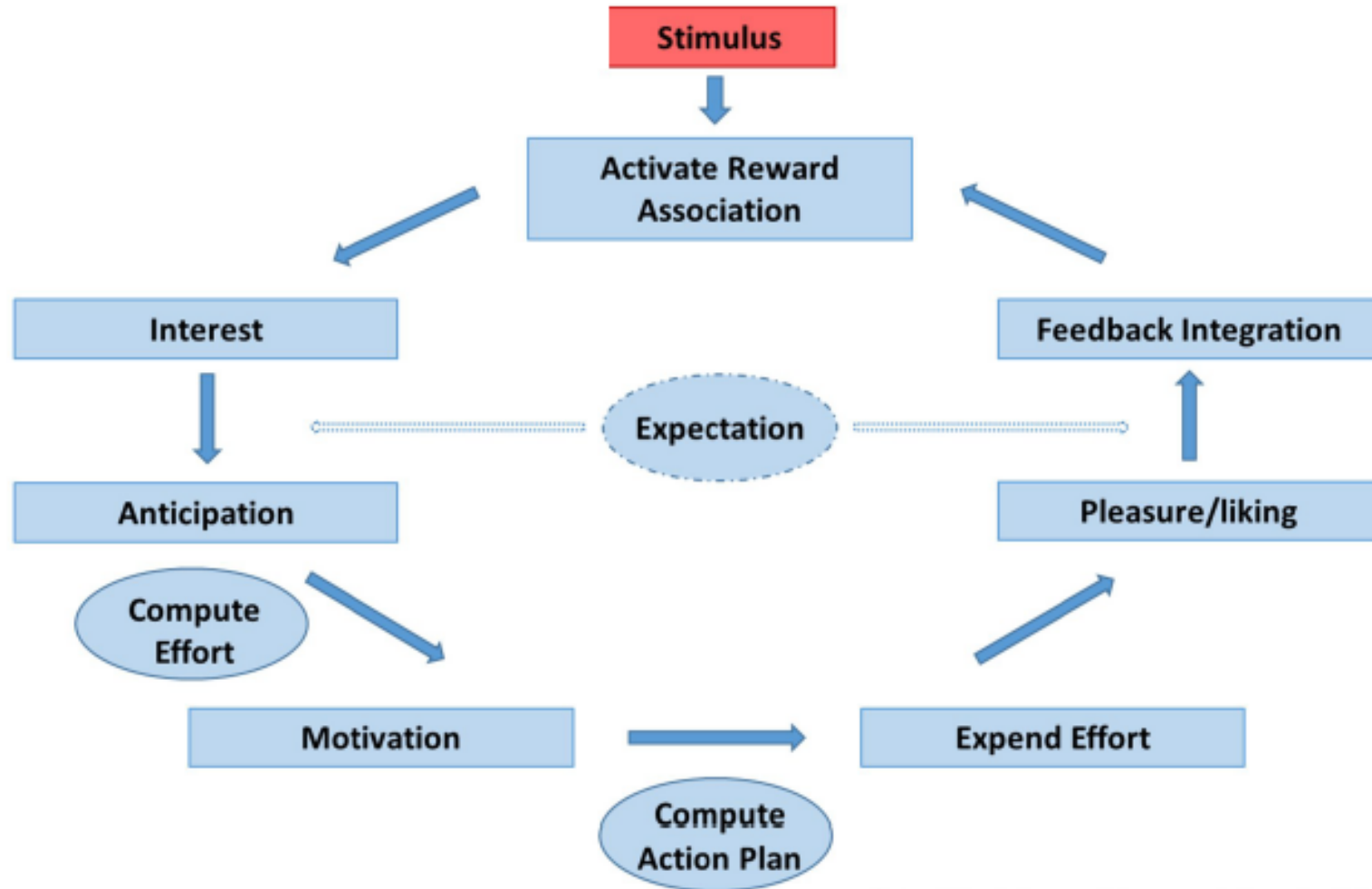
- 1- Syndrome malin des neuroleptiques
- 2- Troubles du rythme cardiaque (QT)
- 3- Troubles hématologiques (clozapine)
- 4- Anomalies métaboliques :
 - prise de poids
 - désordres lipidiques
 - diabète

Syndrome métabolique et schizophrénie



Holt et al, 2006

La motivation : un processus complexe



(Modified from Krings and Barch, 2014)

Conclusion

- **antipsychotiques : une classe hétérogène**
 - système dopaminergique
 - mécanismes d'action variables
 - effets pharmacodynamiques
- **vers un traitement multi-modal ?**
 - systèmes dopaminergiques ou non
 - effets sur les différents axes symptomatiques
 - effet « disease modifying »
- **un rapport bénéfice/risque propre à chaque AP**