



Mise au point sur les neuroleptiques.

Focus on neuroleptics.

Kouamé GR¹, Koné S^{2,4}, Diakité I³, Ibrahima AD^{4,5}, Yapa S¹, Koné F¹, Ouattara B²

1. Service de Gériatrie CHU de Angré, Abidjan Côte d'Ivoire

2. Service de Médecine Interne, CHU de Bouaké, Université Alassane Ouattara, Côte d'Ivoire.

3. Service de Neurologie CHU de Treichville, Abidjan Côte d'Ivoire, Université Felix Houphouët Boigny.

4. Département de Médecine Interne, Hôpital Civil, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France

5. Service de Médecine Interne du CHU du point G, Bamako Mali

Correspondances : Dr Koné Salifou, médecin interniste, CHU de Bouaké.

Téléphone : +225 0707528407 Email : barakadeni@gmail.com

MOTS CLÉS :

Neuroleptiques ; classification ; antipsychotique

RESUME

L'histoire de la thérapeutique antipsychotique permet de mettre en évidence la complexité de la classe des neuroleptiques, tant dans sa classification que dans les différents effets cliniques observés.

KEY WORDS : Idiopathic, orbital, myositis, CT scan, corticosteroid

ABSTRACT

The history of antipsychotic therapy makes it possible to highlight the complexity of the class of neuroleptics, both in its classification and in the various clinical effects observed. This drug family is certainly one of the most complex and diverse.

En 1952 a été découverte en France la Chlorpromazine (LARGACTIL®), première molécule à effet neuroleptique identifié. En 1954 découverte d'un neuroleptique aux propriétés désinhibitrices, la Réserpine.

Les Drs Delay et Deniker ont défini en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques.

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques extrapyramidaux et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante

Une troisième molécule est découverte en 1958, l'Halopéridol, appartenant à la classe des butyrophénones.

Les effets secondaires neurologiques de cette classe médicamenteuse semblaient inévitables jusqu'à l'apparition dans les années 1990 d'une nouvelle génération de neuroleptique. Dès lors la tolérance neurologique de ces molécules s'est améliorée. (4) Le terme d'atypicité est alors employé afin de marquer une différence entre les deux générations.

a. Classification

Les neuroleptiques peuvent être classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés, leur durée d'action, leur présentation.

- La classification de Lambert et Revol (1)

Après la définition du neuroleptique proposée par Delay et Deniker, Lambert et Revol (1) proposent une classification en 1960 qui représente les neuroleptiques sur un axe horizontal allant du pôle « sédatif » au pôle « incisif » ou « réducteur », c'est-à-dire les molécules responsables de l'effet antipsychotique le plus fort. Les molécules les plus sédatives sont représentées à l'époque par la Cyamémazine, et la Lévomépromazine. Leurs effets indésirables prédominants sont les effets neurovégétatifs.

L'halopéridol est la molécule ayant le plus d'effet incisif. Les manifestations extrapyramidales constituent son principal effet indésirable. L'histogramme proposé par Delay et Deniker (5-6)

En 1961, les médecins Delay et Deniker (5-6) proposent un histogramme représentant les trois types d'actions sur l'excitation, les hallucinations et les délires et la léthargie.

Cela reprend la notion de molécules à dominante

sédatif ou antipsychotique établie par Lambert et Revol (1).

- L'Etoile de Liège de Bobon et al.

Cette classification (7) permet de quantifier les différents effets d'une molécule donnée.

Six dimensions sont retrouvées sur l'Etoile de Liège : l'effet sédatif ou ataraxique (AT), antimaniaque (AM), anti-autistique (AA), anti-délicant (AD), extrapyramidal (EP) et adrénolytique (AL). Cette étoile met en lumière la puissance de chaque effet avec une échelle de 0 à 5.

- La classification de Deniker et Ginestet

Cette classification (8-9) distingue quatre catégories de neuroleptiques :

- Les sédatifs : les effets indésirables neurovégétatifs sont les plus fréquents. Cela fait référence à la classification de Lambert et Revol en 1960. On citera la Lévomépromazine (NOZINAN®) ou Chlorpromazine (LARGACTIL®) par exemple.

- Les moyens : comme par exemple le Propéricazine (NEULEPTIL®) ou Thioridazine (MELLERIL®). Leur action thérapeutique et leurs effets indésirables sont limités. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effets antipsychotiques.

- Les polyvalents : leur caractéristique est une action antipsychotique dominante. Ils ont, soit une propriété sédatif, soit une propriété désinhibitrice plus marquée qui se rajoute à l'effet antipsychotique. Il s'agit par exemple de l'Halopéridol (HALDOL®).

- Les désinhibiteurs : le Sulpiride (DOGMATIL®) ou Prochlorpérazine (TEMENTIL®) par exemple. Les effets indésirables dominants sont les troubles hyperkinétiques.

- Classification de Petit et Colonna

Cette classification (8) se focalise sur la mono- ou bipolarité des molécules neuroleptiques.

Ils ont mis en évidence qu'une molécule comme la Pipotiazine (PIPORTIL®), l'Halopéridol (HALDOL®) ou la Fluphénazine (MODITEN®) a une action différente en fonction de la posologie utilisée. C'est-à-dire qu'à faible dose, un effet anti-déficitaire est retrouvé et qu'à forte dose, la molécule a une action anti-hallucino-gène.

Un tel médicament est alors qualifié de bipolaire. Les thérapies mono-polaires n'exercent qu'une seule action quelle que soit la dose, il n'y a pas d'inversion d'effet.

En conclusion, les classifications historiques ci-dessus ne sont valables que pour les neuroleptiques de première génération.



Nous pouvons utiliser classer les neuroleptiques selon une classification dite biochimique, il en existe une dizaine.

On peut alors classer les neuroleptiques en deux groupes :

- Les antipsychotiques dits typiques : les phénothiazines, butyrophénones, les composés tricycliques, les benzamides, présentant des effets neurologiques de type extrapyramidaux
- Les antipsychotiques atypiques : les dibenzodiazépines et dérivés, les benzisoxazoles et les imidazolidinones, avec une meilleure tolérance neurologique

Dans un souci de simplification nous classerons ici tout d'abord les neuroleptiques en deux catégories selon qu'ils soient considérés d'ancienne ou de nouvelle génération puis nous classerons les neuroleptiques de nouvelle génération selon leur action majoritairement antiproductive ou sédatrice. Les neuroleptiques de nouvelle génération sont aussi appelés plus communément les antipsychotiques ou neuroleptique atypique ou encore neuroleptique de deuxième génération.

Une molécule à part, l'Aripiprazole qui peut être considérée comme une molécule de « 3^e génération » de par son mode d'action et sa pharmacologie.

Tous les antipsychotiques ont pour mode d'action un antagonisme des récepteurs dopaminergiques de type D2, excepté l'Aripiprazole qui est lui agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques type D2.

Les neuroleptiques n'entraînent pas de dépendance psychique.

Les indications des neuroleptiques sont essentiellement le traitement des psychoses de l'adulte, en particulier schizophréniques. Cependant ils sont aussi une alternative courante au thymorégulateur ou au traitement anti épileptique dans le trouble bipolaire. Leur indication est aujourd'hui désormais élargie pour le traitement des psychoses et schizophrénie infantile et l'autisme ainsi que les troubles comportementaux de la personne âgée à type d'agitation, agressivité et troubles psycho comportementaux des démences.

a. Les neuroleptiques de première génération

i. Mode d'action

Qu'ils soient dits de première ou de deuxième génération le mode d'action commun est un antagonisme des récepteurs D2 à différents niveaux.

La Dopamine freine la libération d'acétylcholine. En ayant une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, les neuroleptiques lèvent ce frein.

Il y a alors libération d'acétylcholine de façon excessive. Cette libération entraîne un déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine à l'origine de mouvements anormaux (troubles moteurs).

Il existe plusieurs voies au niveau du système dopaminergique.

- Action sur la voie dopaminergique mésolimbique (aire tegmentale ventrale dans le tronc cérébral vers le noyau accumbens dans le striatum ventral) : une hyperactivité dans cette voie serait à l'origine de délire et d'hallucinations.

- Action sur la voie mésocorticale dont une part vers le cortex préfrontal ventromédian et l'autre vers le préfrontal dorsolatéral. La première contrôlant les symptômes négatifs et affectifs, la deuxième étant impliquée dans les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

- Action sur la voie dopaminergique nigrostriée, faisant partie du système extrapyramidal, un déficit en dopamine pouvant alors entraîner un syndrome parkinsonien, alors qu'un excès peut alors provoquer des mouvements hyperkinétiques.

- Action sur la voie tubéro infundibulaire qui régule la libération de prolactine, tandis que la dopamine inhibe cette libération (via la Prolactin inhibitor factor PIF).

Le mécanisme d'action principal va alors être d'inhiber les concentrations synaptiques de la dopamine (à l'inverse des amphétamines, cocaïne et autres drogues) et va alors diminuer un possible état de psychose ou délirant aigu.

L'antagonisme des récepteurs D2 des voies nigrostriées va entraîner alors une diminution des symptômes dits « positifs » ou antiproductifs mais aussi des effets indésirables comme une majoration des symptômes dits « négatifs » et cognitifs, des troubles moteurs, une hyperprolactinémie, prise de poids, effets anticholinergique et anti émétiques.

ii. Pharmacodynamie

Les propriétés des neuroleptiques entraînent principalement une action sédatrice ou dite antiproductive (antipsychotique). L'effet sur le système extrapyramidal engendre quant à lui des troubles moteurs importants à l'origine d'effets secondaires majeurs.

La propriété sédatrice induit une indifférence psychomotrice avec relative conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles. Cet effet survient après quelques jours de traitement.

La propriété antipsychotique entraîne une diminution des manifestations psychosensorielles, c'est-à-dire une diminution des hallucinations et des délires.

La propriété désinhibitrice améliore la passivité et l'apragmatisme du schizophrène ou de l'autiste, avec reprise progressive des activités et des initiatives, restauration de la communication. Cette action survient au bout de plusieurs mois de traitement avec possible réactivation de l'anxiété (dépression post psychotique) et facilitation du passage à l'acte suicidaire.

Les actions sur la voie extrapyramidale entraînent des manifestations de dyskinésie et d'hypertonie à l'origine de troubles moteurs pouvant être invalidants.

La propriété hypothermisante des neuroleptiques est due à leur activité sur les centres hypothalamiques.

La propriété anti émétique via une action sur la trigger zone de l'area postrema. La Métoclopramide (PRIMPERAN®) est un anti émétique d'usage courant mais appartenant à la classe des neuroleptiques et partage donc certaines propriétés (dont les effets secondaires) propres aux neuroleptiques.

Les propriétés sédatives ou antiproductives seront plus ou moins prédominantes selon les molécules et les posologies employées.

Les propriétés hallucinolytiques se retrouveront particulièrement avec l'halopéridol.

Les effets sédatifs seront prédominant avec la chlorpromazine, la cyamémazine, la zuclopenthixol (puissant sédatif), la loxapine (action sédatif rapide). Certaines molécules auront des propriétés plus ou moins sédatives ou antiproductives selon la posologie utilisée comme avec la pipotiazine (PIPORTIL®) (dont l'utilisation est minime dans la pharmacopée actuelle).

Le lévomépromazine sera quant à lui sédatif à faible dose mais antiproductif à forte dose.

iii. Pharmacocinétique

Ils sont pour la plupart liés à 90% environ aux protéines plasmatiques.

Tous les neuroleptiques vont avoir un passage hépatique pour assurer la métabolisation avec plus ou moins intervention de certains cytochromes. Certaines molécules vont produire des métabolites dont certains aux durées de demi vie très longue participant aux effets thérapeutiques ainsi qu'aux effets indésirables.

L'élimination des neuroleptiques est le plus souvent mixte (urinaire et digestive).

Ils passent la barrière placentaire et l'allaitement est

contre indiqué (passage dans le lait maternel).

iv. Les différentes molécules

- Cyamémazine : TERCIAN®
- Loxapine : LOXAPAC®
- Chlorpromazine : LARGACTIL®
- Halopéridol : HALDOL®
- Lévomépromazine : NOZINAN®
- Zuclopenthixol : CLOPIXOL®
- Tiapride : TIAPRIDAL®

v. Les effets indésirables

Les effets indésirables des neuroleptiques sont une résultante de leur action sur les récepteurs D2. Ils vont alors majorer les symptômes dits « négatifs », avec apparition de troubles cognitifs, troubles moteurs, l'apparition d'une hyperprolactinémie, une prise de poids, un effet anticholinergique et anti émétique.

Les neuroleptiques typiques et atypiques possèdent des effets indésirables similaires de par leur pharmacologie commune. Cependant les neuroleptiques de première génération engendrent plus de troubles neurologiques alors que ceux de deuxième génération auront majoritairement des effets secondaires métaboliques.

Les troubles moteurs sont essentiellement des signes moteurs extrapyramidaux similaires au syndrome parkinsonien, entraînant alors une dyskinésie, rigidité et tremblements. Une possible akathisie peut également survenir après l'introduction d'un neuroleptique (difficulté à rester en place, sentiment d'agitation intérieure).

Les neuroleptiques vont avoir des effets anticholinergiques comme une bouche sèche, une constipation, une rétention urinaire, une vision floue et mydriase. Un antécédent de glaucome par fermeture de l'angle contre indiquera l'utilisation d'un neuroleptique.

Les troubles cognitifs et syndrome confusionnel sont dus aux effets anticholinergiques des neuroleptiques. Une hypotension orthostatique est un effet indésirable périphérique des neuroleptiques par blocage des récepteurs alpha1 périphériques.

Les neuroleptiques de première mais aussi de deuxième génération entraînent un allongement de l'espace QT majorant alors le risque de torsade de pointe. La réalisation d'un électrocardiogramme est alors indispensable avant toute introduction d'un traitement par neuroleptique.

Un effet indésirable particulier, le syndrome malin des neuroleptiques associe hyperthermie, rigidité musculaire, dystonie, confusion, troubles

neurovégétatifs, tachycardie, élévation des taux sériques de protéines musculaires... Ce syndrome est dû à la dérégulation par les neuroleptiques des systèmes de régulation de l'homéothermie. Il nécessite un arrêt immédiat du traitement ainsi que souvent une hospitalisation en réanimation.

Un surdosage se traduit par la survenue d'un syndrome parkinsonien, d'une hypotension artérielle en particulier orthostatique, de dépression respiratoire et parfois d'un coma.

b. Les neuroleptiques de deuxième génération

i. Mode d'action

Le mode d'action des neuroleptiques dits de deuxième génération a comme similitude avec ceux de première génération un antagonisme au niveau des récepteurs D2 mais aussi une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}. La sérotonine exerce un pouvoir inhibiteur sur la transmission dopaminergique par le biais des hétérorécepteurs présynaptiques. Il s'agit d'un effet qui paradoxalement favorise la transmission dopaminergique, effet ayant son intérêt plus particulièrement au niveau du cortex frontal. Le rôle de la sérotonine est d'inhiber la libération de la dopamine. La fixation d'un neuroleptique sur les récepteurs dopaminergiques ainsi que sur les récepteurs sérotoninergiques localisés sur les neurones dopaminergiques va réguler le blocage dopaminergique dans les voies possédant de nombreux récepteurs sérotoninergiques. La résultante de cette action est une diminution des effets extrapyramidaux (par moindre effet sur la voie nigrostriée) et d'une plus grande efficacité sur les symptômes dits négatifs (par moindre blocage cortical dopaminergique). Il existe une autre hypothèse sur l'action des neuroleptiques de seconde génération avec un effet « hit and run » qui est celle d'une plus faible affinité pour les récepteurs avec une plus rapide dissociation au niveau du récepteur D2. Leur action au niveau des récepteurs sérotoninergiques permettra alors une efficacité sur les signes positifs de la schizophrénie (délire, hallucinations) mais aussi sur les signes négatifs (ralentissement psychomoteur, retrait affectif) et sur la cognition (amélioration des troubles de la mémoire, de la concentration et de l'apprentissage).

ii. Pharmacodynamie

Leur action au niveau des récepteurs sérotoninergiques permettra alors une efficacité sur les signes positifs de la schizophrénie avec un effet antipsychotique ou antiproductif (effet anti délirant,

anti hallucinatoire). Ils possèdent aussi des effets sur les signes négatifs ou dits déficitaires (ralentissement psychomoteur, retrait affectif) et sur la cognition (amélioration des troubles de la mémoire, de la concentration et de l'apprentissage). Leur action sur les effets négatifs semblant plus marquée que pour les neuroleptiques de première génération.

iii. Pharmacocinétique

Leur biodisponibilité se situe entre 55% (pour la Clozapine). La durée de demi-vie s'étend de 3 heures (pour la Rispéridone) à 146 heures (pour l'Aripiprazole). Il y a une forte affinité pour les protéines plasmatiques. Leur métabolisation est hépatique et fait intervenir plusieurs cytochromes (CYP 1A2, CYP2D6, CYP3A4) selon la molécule. Leur élimination est urinaire hormis pour l'Aripiprazole (digestive). Tout comme les neuroleptiques de première génération, ils passent la barrière placentaire et diffusent dans le lait.

iv. Les différentes molécules.

Clozapine = LEPONEX®

Rispéridone = RISPERDAL®

Olanzapine = ZYPREXA®

Palipéridone = XEPLION®

Quétiapine = XEROQUEL, SEROQUEL®

Amisulpride = SOLIAN®

v. Les effets indésirables

Les neuroleptiques de deuxième génération de par leur mode d'action à la fois sur les récepteurs D2 et sérotoninergiques auront moins d'effets indésirables de type extrapyramidaux.

L'agranulocytose dans 1% des cas avec la Clozapine, nécessite une surveillance hématologique régulière. (15-16). L'hyperprolactinémie va engendrer une aménorrhée. Mais elle peut aussi être présente chez les patients de sexe masculin. Cette hyperprolactinémie entraîne aussi une gynécomastie avec galactorrhée, anovulation et impuissance.. La prise d'un traitement par neuroleptique de deuxième génération peut entraîner l'apparition d'un syndrome métabolique (prise de poids, dyslipidémie, hyperglycémie et diabète). La présence d'un syndrome métabolique majeure alors le risque cardiovasculaire. Le profil métabolique sera différent selon la molécule utilisée (diabète et dyslipidémie avec la Clozapine et l'Olanzapine).

L'allongement de l'espace QT est aussi possible avec les neuroleptiques de deuxième génération. La réalisation d'un ECG avant toute introduction de traitement est indispensable.

La Rispéridone présente des effets indésirables

similaires aux neuroleptiques de première génération. Le syndrome malin des neuroleptiques n'exclut pas les neuroleptiques de deuxième génération.. Un surdosage en neuroleptique de deuxième génération se manifestera par une somnolence, une hypotension artérielle, des troubles extrapyramidaux et une possible dépression respiratoire.

c. L'Aripiprazole, un cas à part

i. Mode d'action

L'Aripiprazole possède un mécanisme d'action par agonisme partiel dopaminergique D2. Il s'agit de la première molécule possédant cette action. Il a été commercialisé en 2004 sous le nom d'ABILIFY®.. Son spectre de liaison comprend également les récepteurs D3 et plus modérément D4, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A (agoniste partiel) et 5-HT2A (antagoniste), les récepteurs adrénergiques et H1 histaminergiques.. Un agoniste partiel possède une affinité complète sur son récepteur mais son action intrinsèque est moindre. Ce qui signifie donc que sa réponse déclenchée est plus faible. Cette molécule se comporterait comme un antagoniste dans un environnement où le tonus dopaminergique est élevé. Son action sera agoniste s'il se trouve dans un environnement de faible concentration de dopamine mais comme antagoniste si celle-ci est élevée (prenant alors la place de la dopamine mais provoquera une moindre activation). Via son action antagoniste sur les récepteurs 5-HT2A il minimise le blocage des récepteurs D2 et favorise alors la libération de dopamine. Son action d'agoniste partiel des 5-HT1A génère quant à elle des propriétés anxiolytiques. (20)

ii. Pharmacodynamie

L'Aripiprazole possède une action antagoniste dopaminergique sur les manifestations positives et agoniste sur les manifestations négatives.

Il est particulièrement indiqué dans la schizophrénie ainsi que les épisodes maniaques des troubles bipolaires, troubles schizoaffectifs ainsi que la schizophrénie pharmacorésistante. (21)

iii. Pharmacocinétique

L'Aripiprazole a une biodisponibilité élevée d'environ 90%. Son action est dose dépendante entre 5 et 30 mg. Sa concentration Cmax est atteinte entre 3 et 5 heures et l'état d'équilibre des concentrations est obtenu à 14 jours. Il possède une liaison de 99 % aux protéines plasmatiques (essentiellement l'albumine). Il est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2D6. Sa biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation. Il possède une demi-vie de 48 à 68 heures (95 heures

pour son métabolite). L'excrétion est hépatique et urinaire. Il traverse la barrière placentaire. L'Aripiprazole est déconseillé pendant l'allaitement (diffusion dans le lait).

iv. Les effets indésirables

Il induit peu d'effets indésirables en particulier de type extrapyramidaux ainsi que métaboliques, hormonaux ou cardiaques. Cependant des cas de syndrome malin, dyskinesie tardive et des convulsions ont été rapportés. Il n'induit pas de prise de poids. Il possède peu d'effets métaboliques. L'Aripiprazole n'augmente pas la prolactinémie voire l'abaisse. Les effets indésirables notables qui ont été rapportés sont les céphalées, l'anxiété, des nausées, des vertiges, une insomnie, agitation et une akathisie.

REFERENCES :

1. **Franck N, Fromager F, Thibaut F.** Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. In Elsevier Masson; 2015. p. 207.
2. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques - EM|consulte [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/38797>
3. **Limosin F.** Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale. déc 2006;32(6):1065-71.
4. **Dollfus S.** Les schizophrénies. Lavoisier Médecine Sciences Publications. 2019, p464
5. **Senon JL.** Les neuroleptiques-Faculté de médecine-Université de Poitiers. 2002. Disponible sur <https://senon.pagespersoorange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>
6. Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie. Dossier du CNHIM 2002, XXIII, 1.
7. **Tribolet S, Paradas C.** Guide pratique de psychiatrie. In 2000. p. 388. (Heures de France).
8. **Olié J-P, Gallarda T, Duaux E.** Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). In: Lavoisier. 2012. p. 499.
9. **Stahl SM.** Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. In: Lavoisier. 2015.
10. **Beaulieu P, Desroches J, De Souich P, Pichette V.** Précis de pharmacologie du fondamental à la clinique. In 2015. p. 473. (les presses de l'université de Montréal).
11. **Besnard I, Gabriel-Bordenave C, Roberge C.** Hyperprolactinémie et neuroleptiques. juin 2009;(68).
12. **Corruble E.** Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien. L'Encéphale. déc 2007;33:27-30.
13. **Drici MD, Benoit M.** Traitement antipsychotique



et syndrome du QT long acquis médicamenteux. Thérapeutique. 1999; 13:5.

14. **Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM.** Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. 2000; 14:6.

15. **Verbelen M, Collier DA, Cohen D et al.** Establishing the characteristics of an effective pharmacogenetic test for clozapine-induced agranulocytosis. The Pharmacogenomics Journal (2015) 15, 461–466

16. **Ingimarsson O, MacCabe J.H, Haraldsson M.** Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. BMC Psychiatry. 2016; 16: 441.

17. **Correll C.U, Frederickson A.M, Kane J.M.** Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? Schizophr Res. 2007 January; 89(1-3): 91–100

18. **Shrivastava A and Johnston ME.** Weight-Gain in Psychiatric Treatment: Risks, Implications, and Strategies for Prevention and Management. Mens Sana Monogr. 2010 Jan-Dec; 8(1): 53–68

19. **Costentin J.** Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. L'Encéphale. févr 2009;35(1):66-72.

20. **Casey AB and Canal CE.** Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. ACS Chem Neurosci. 2017 Jun 21; 8(6): 1135–1146

21. **Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB et al.** Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Oct;74(10):1215-1233