

Item 63 : Confusion, dépression, démences chez le sujet âgé

Item 176 : Prescription et surveillance des Psychotropes

Item 278: Psychose et délire chronique

Objectifs:

- Connaître les mécanismes d'action des neuroleptiques
- Connaître les effets pharmacologiques, les effets thérapeutiques et les indications
- Connaître la classification clinique des neuroleptiques
- Connaître les effets indésirables graves et leur mécanisme d'action s'il est connu
- Connaître et savoir expliquer les contres-indications
- Savoir expliquer les règles du bon maniement des neuroleptiques
- Savoir distinguer les effets de classe des neuroleptiques et les effets spécifiques à un médicament

Plan

Introduction

1. **Définition**
 2. **Classification chimique**
 3. **Mécanisme d'action et effets pharmacologiques**
 4. **Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications**
 5. **Effets indésirables**
 6. **Interactions médicamenteuses**
 7. **Les médicaments : classification clinique, éléments de pharmacocinétique**
 8. **Maniement- Contre-indications**
-

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- *Information importante*

Introduction

Cette classe médicamenteuse comporte plus d'une trentaine de molécules différentes. Ce chapitre présente les propriétés communes à la classe ainsi que quelques points spécifiques à certains neuroleptiques.

1. Définition

La définition classique des neuroleptiques est celle donnée par Delay et Deniker. Elle associe différents critères présentés ci-dessous :

Les cinq critères de Delay et Deniker (1957)

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous corticale dominante

(in: *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. J. Delay et P. Deniker, Masson Ed, Paris 1961*)

Ces critères correspondent surtout aux premiers neuroleptiques ou « neuroleptiques typiques ». Les neuroleptiques plus récents (ou « neuroleptiques atypiques ») sont caractérisés par des effets extrapyramidaux moindres aux posologies thérapeutiques (Cf. § 7 Les médicaments).

2. Classification chimique

Dans la classe des neuroleptiques, la classification chimique a un intérêt car certains effets indésirables sont liés à une classe chimique. Toutefois pour un bon maniement des neuroleptiques, la classification clinique est plus utile (Cf. § 7 Les médicaments).

Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées

Spécialités

Chlorpromazine

Largactil®

Lévomépromazine

Nozinan®

Cyaménazine

Tercian®

Thioridazine

Melleril® retiré du marché le 10 janvier 2005

Propériciazine

Neuleptil®

Phénothiazines pipérazinées

Thiopropérazine

Majeptil®

Fluphénazine

Moditen®

Pipotiazine

Piportil®

Trifluopérazine

Terfluzine®

Butyrophénones

<i>Halopéridol</i>	<i>Haldol</i> ®
<i>Penfluridol</i>	<i>Semap</i> ®
<i>Pipampérone</i>	<i>Dipipéron</i> ®
<i>Dropéridol</i>	<i>Droleptan</i> ®

Thioxanthènes

<i>Flupenthixol</i>	<i>Fluanxol</i> ®
<i>Clopenthixol</i>	<i>Clopixol</i> ®

Neuroleptiques atypiques

Proche des butyrophénones

<i>Pimozide</i>	<i>Orap</i> ®
-----------------	---------------

Benzamides substitués

<i>Sulpiride</i>	<i>Dogmatil</i> ®, <i>Synédil</i> ®, <i>Aiglonyl</i> ®
<i>Amisulpiride</i>	<i>Solian</i> ®
<i>Tiapride</i>	<i>Tiapridal</i> ®, <i>Tiapride</i> ®, <i>Equilium</i> ®
<i>Sultopride</i>	<i>Barnétil</i> ®, <i>Sultopride</i> ®

Benzisoxazoles

<i>Rispéridone</i>	<i>Rispéridal</i> ®
--------------------	---------------------

Dibenzo-oxazépines

<i>Laxapine</i>	<i>Loxapac</i> ®
-----------------	------------------

Dibenzodiazépines

<i>Olanzapine</i>	<i>Zypreca</i> ®
<i>Clozapine</i>	<i>Leponex</i> ®, <i>Clozapine</i> ®

3. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'action antipsychotique des neuroleptiques est très imparfaitement connu dans la mesure où la physiopathologie de la schizophrénie reste elle-même du domaine des hypothèses. Selon les hypothèses les plus généralement acceptées figurent celles de dysfonctionnements monoaminergiques correspondant aux trois grandes catégories de symptômes observés dans la maladie schizophrénique :

Symptômes de la schizophrénie	Hypothèse de dysfonctionnement
- Les symptômes « productifs » ou « positifs » : hallucination, délire	- Hyperactivité des mécanismes de neurotransmission dopaminergiques du système mésolimbique
- Les symptômes « déficitaires » ou « négatifs » : apragmatisme, autisme	- Insuffisance fonctionnelle des synapses dopaminergiques de la région dorso latérale du cortex préfrontal, hyperactivité cholinergique centrale et déséquilibre entre les mécanismes dopaminergiques et sérotoninergiques dans le cortex frontal
- Les symptômes « de désorganisation » : fragmentation de la pensée et dépersonnalisation	- Altération du fonctionnement du système dopaminergique de la substance noire et du striatum

Les neuroleptiques modifieraient, par leurs actions sur différents récepteurs monoaminergiques, les équilibres perturbés au cours de la pathologie schizophrénique. Le tableau ci-dessous illustre les effets de quelques neuroleptiques au niveau des récepteurs :

Classe chimique	DCI	Récepteurs bloqués					
		D1	D2	Alpha	Hist	Musc	5-HT
Phénothiazines	Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++	+
	Fluphénazine	+	+++	++	++	++	+
	Trifluperazine	+	+++	++	++	++	+
	Thioridazine	+	++	+++	-	++	++
Butyrophénones	Haloperidol	+	+++	±	+	±	+
	Droperidol	+	+++	±	+	±	+
Thioxanthènes	Flupenthixol	++	+++	++	-	-	++
	Clopentixol	+	+++	++	-	-	++
Benzamines	Sulpiride	-	+++	-	-	-	+
Diphenylbutyl piperazines	Pimozide	-	+++	-	-	-	+
Diben zodiazepines	Clozapine	+	++	+++	++	++	+++

+, ++, +++ = affinité faible, moyenne, forte, ± = effet variable selon le modèle expérimental, - = pas d'effet

Ce tableau montre que le principal mécanisme d'action des neuroleptiques est l'inhibition des récepteurs dopaminergiques D₁ et/ou D₂, en fait il semble que les effets antipsychotiques des neuroleptiques typiques soient considérés comme relevant d'un blocage préférentiel du récepteur D₂. Pour les neuroleptiques atypiques, d'autres récepteurs dopaminergiques sont également concernés : D₃ par exemple pour le sulpiride, D₂ du système mésolimbique pour la clozapine. Il existe d'ailleurs une bonne corrélation entre l'affinité des neuroleptiques pour le récepteur D₂ (exprimé par l'IC₅₀) et la posologie quotidienne moyenne utilisée. Toutefois d'autres effets non liés directement à l'inhibition des récepteurs ont été décrits :

- augmentation des métabolites de la dopamine dans le cerveau
- augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques

L'implication respective de ces différents mécanismes dans les effets précoces et tardifs des neuroleptiques n'est pas clairement définie.

L'inhibition de ces récepteurs est également à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables (Cf. § 5. effets indésirables) :

- l'inhibition des récepteurs D2 au niveau nigrostriatal est responsable du syndrome parkinsonien des neuroleptiques
- l'inhibition des récepteurs Alpha est impliquée dans l'hypotension
- l'inhibition des récepteurs muscariniques est responsable d'effets indésirables « atropine-like » comme la sécheresse buccale
- l'inhibition des récepteurs 5HT et histaminiques est responsable de l'effet sédatif des neuroleptiques

NB : Les neuroleptiques atypiques (clozapine, rispéridone) associent l'effet antagoniste des récepteurs D2 à l'inhibition d'autres récepteurs comme les récepteurs alpha, 5 HT2.

Effets pharmacologiques

Avec les différents modèles expérimentaux permettant de tester les psychotropes, il a été montré que les neuroleptiques sont particulièrement actifs pour supprimer les réponses conditionnées et les comportements moteurs (jusqu'à la catalepsie – l'animal est inactif mais répond aux stimuli), de même les neuroleptiques réduisent les comportements sociaux.

4. Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

Les principaux effets des neuroleptiques sur le comportement sont :

- Effet sédatif : diminution de l'agitation et de l'agressivité avec création d'un état apathique ; les patients sont lents à répondre à des stimulations mais les neuroleptiques n'induisent pas de confusion mentale ni de perte des fonctions intellectuelles (ce qui permet de distinguer l'effet des anxiolytiques et des hypnotiques de celui des neuroleptiques).
- Effet réducteur : avec diminution de la tension psychique et des productions psychotiques (hallucinations et délires), apparition d'un état d'indifférence affective
- Effet désinhibiteur

L'effet sédatif se manifeste dès le début du traitement, les autres effets se développent plus lentement. Ces trois effets ne se manifestent pas avec la même intensité selon les principes actifs et de plus ils varient selon la posologie utilisée. Le choix d'un principe actif et de sa posologie doivent donc se faire en fonction de la symptomatologie prédominante chez le patient.

Autres effets : certains sont utiles, d'autres se rapprochent plutôt d'effets indésirables

- *Renforcement de toutes les influences hypnotiques et modification de la qualité du sommeil*
- *Effet anti-émétique : elle est efficace sur les vomissements induits par l'irradiation, les opiacés ou par certains anticancéreux mais pas sur le mal des transports. Il est attribué à l'inhibition des récepteurs D2 mais aussi au blocage des récepteurs 5-HT3*
- *Dépression du fonctionnement des centres thermorégulateurs*
- *Dépression des centres modérateurs de l'appétit avec tendance boulimique*
- *Action favorisante sur la survenue de crise convulsivante*

Indications

En Psychiatrie

- Agitation psychotique; état d'agitation majeure

- Psychoses aiguës, accès maniaque (isolé), bouffées délirantes
- Délires chroniques, schizophrénies paranoïdes, états délirants avec ou sans hallucinations
- Syndrome psychotique de type déficitaire
- Traitement symptomatique de l'anxiété, des troubles du sommeil, des troubles du comportement dans les états névrotiques sévères (en l'absence d'efficacité d'autres traitements)

En médecine générale

- Manifestations psychotiques de la sénilité (neuroleptiques à faibles doses)
- *Vomissements*
- *Algies intenses (Névralgie du trijumeau, algies des cancéreux, du zona)*
- *Prémédication à l'acte chirurgical (en dose unique)*

Pour plus de précision, il est nécessaire de se reporter aux indications spécifiques de chaque médicament.

5. Effets indésirables

Avec des médicaments possédant des effets aussi divers que les neuroleptiques, les effets indésirables sont nombreux. Il est nécessaire de connaître les effets indésirables les plus fréquents (les effets neurologiques) et de distinguer les effets indésirables selon leur degré de gravité.

Effets indésirables neurologiques

Il faut distinguer :

- Le Syndrome extrapyramidal (=syndrome neuroleptique, = syndrome parkinsonien) immédiat, survenant au début du traitement. Il survient de préférence avec les neuroleptiques incisifs (Cf. § 7 les médicaments), il est généralement dose dépendant et peut être antagonisé par des antiparkinsoniens anticholinergiques. Leur usage systématique est toutefois contesté. Les principales manifestations cliniques de ce syndrome extrapyramidal sont : hypertonie, rigidité, tremblement, salivation, diction monotone. Elles peuvent être associées à un syndrome akinéto-hypertonique (akathisie ou impossibilité de rester assis, tasikinésie ou impossibilité de rester immobile) : Ces dyskinésies précoces peuvent être transitoires et régressives. Les bêta bloquants et les benzodiazépines permettent de corriger certains effets dyskinétiques.
- Les dyskinésies tardives (ex : mouvements anormaux de la face) qui apparaissent (mais pas toujours) après un traitement prolongé. Ces effets sont souvent invalidants et définitifs. Ils ne sont pas corrigés par les antiparkinsoniens anticholinergiques.

NB : *les neuroleptiques atypiques (thioridazine, rispéridone, sulpiride, amisulpiride, clozapine) ont l'avantage d'induire moins de symptômes parkinsoniens aux posologies utilisées*

Autres effets indésirables neurologiques

- *Sédation, somnolence : elle est plus fréquente avec les neuroleptiques sédatifs (Cf. § 7 les médicaments)*
- *Abaissement du seuil épileptogène*

Effets indésirables végétatifs

- Syndrôme malin : accident rare mais grave car il peut entraîner le décès, il est marqué par une hyperthermie progressive, dépassant rapidement 40°C, avec pâleur, sueurs, déshydratation, polypnée, instabilité de la tension artérielle, état de choc.
- *Hypotension orthostatique*

- *Dysrégulation thermique avec sensibilité au coup de chaleur*

Effets indésirables digestifs

- *Sécheresse buccale*
- *Constipation*

Effets indésirables endocriniens

- *Prise de poids, Dépression de l'activité sexuelle, Amenorrhée, Gynécomastie et galactorrhée*

Autres effets indésirables

L'agranulocytose observée avec la clozapine a entraîné la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années. Après réévaluation de cet effet indésirable grave (0,46 % des patients traités), l'indication de la clozapine est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux neuroleptiques classiques.

6. Interactions médicamenteuses

Communes à toute la classe

Contre-indication (sauf clozapine)	+ <u>Agonistes dopaminergiques</u> (amantadine, bromocriptine, cabergoline, lévodopa, lisuride, pergolide, piribédil, quinagolide, ropirinole) = antagonisme réciproque des effets sur les récepteurs dopaminergiques
Association déconseillée	+ Alcool = majoration par l'alcool des effets sédatifs
A prendre en compte	+ Antihypertenseurs = <i>risque d'hypotension orthostatique majoré</i> + <i>Autres dépresseurs du SNC (dérivés morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, carbamates, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1, sédatifs antihypertenseurs centraux...) = majoration de la dépression centrale</i>

Communes aux neuroleptiques phénothiaziniques

Association déconseillée	+ Lithium = syndrome confusionnel, hypertonie, hyperflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithémie
Précaution d'emploi	+ <i>Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques</i> <i>Chlorpromazine à fortes posologies + Antidiabétiques = élévation de la glycémie</i>

Spécifiques de chaque médicament

Halopéridol

Association déconseillée	+ Lithium = syndrome confusionnel, hypertonie, hyperflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithémie
Précaution d'emploi	+ Carbamazépine = diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique (induction par la carbamazépine)

Sultopride

Contre-indication	+ Antiarythmiques de classe I, Antidépresseurs imipraminiques, bradycardisants, médicaments donnant des torsades de pointe (amiodarone, bépridil, disopyramide, erythromycine IV, halofantrine, pentmidine, quinidiniques, sotalol, sparfloxacine, vincamine) =: risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
Association déconseillée	+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B, corticoïdes..) = risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe

Clozapine

Association déconseillée	+ Carbamazépine = augmentation des effets hématologiques graves
Précaution d'emploi	+ Fluvoxamine = augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine avec signe de surdosage + Lithium = risque de troubles neurologiques : myoclonie, désorientation, tremblements + Phénytoïne = risque d'inefficacité du traitement antipsychotique, diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme

Pimozide

Contre-indication	+ antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole) , antiprotéases, delavirdine, fluoxétine, macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine), quinidine, hydroquinidine =: risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
-------------------	---

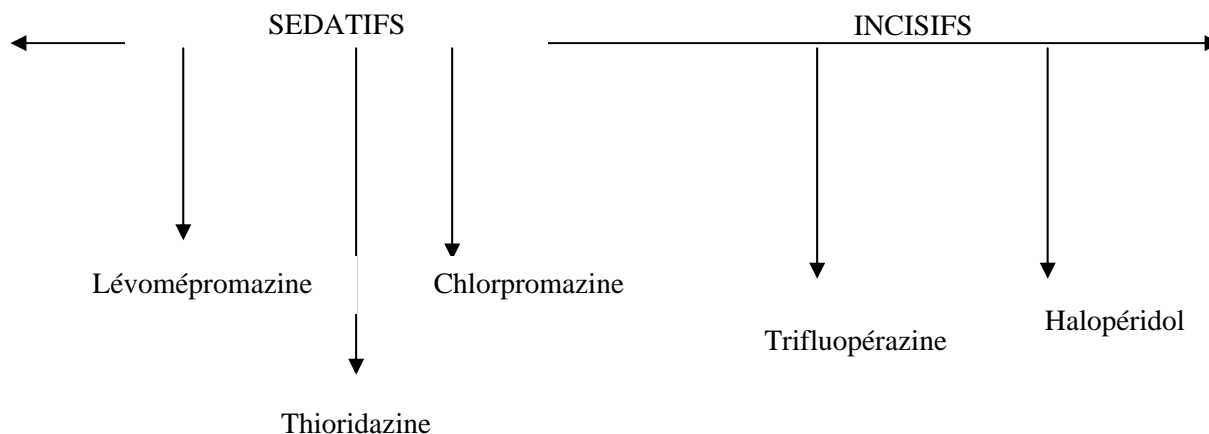
7. Les médicaments : classification clinique, éléments de pharmacocinétique

De manière générale, le choix d'un neuroleptique se fait selon les symptômes visés. Pour cela il peut être utile de se reporter à une classification clinique des neuroleptiques qui distingue les médicaments selon les effets thérapeutiques prévalents de chaque molécule.

Classification clinique

Plusieurs classifications sont disponibles, elles reposent toutes sur le même principe : les neuroleptiques peuvent être rangés selon leur action sédative ou incisive (anti-productif et desinhibiteur). En voici deux à titre d'exemples

Classification de Lambert et Revol :



Classification donnée par la fiche de transparence de l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS : les neuroleptiques <http://afssaps.sante.fr/htm/5/indftr.htm>) qui intègre les molécules plus récentes.

A. Neuroleptiques sédatifs

Surtout efficaces sur l'angoisse et l'agitation : lévomépromazine, cyamémazine, fluanisone, thioridazine, propériciazine ; ils induisent des effets secondaires surtout neurovégétatifs (hypotension, tachycardie).

B. Neuroleptiques antihallucinatoires et antidélirants

halopéridol, pipotiazine, fluphénazine, trifluopérazine, tripéridol ; ils induisent des effets secondaires surtout neurologiques (dystonie aiguë, parkinsonisme).

C. Neuroleptiques dits désinhibiteurs:

Capables d'agir davantage sur les symptômes psychotiques déficitaires. Ceci est le cas de divers neuroleptiques à petites doses, en particulier du sulpiride, de l'amisulpride, de la pipotiazine.

Les neuroleptiques atypiques (thioridazine, rispéridone, sulpiride, amisulpride, clozapine) ont l'avantage d'induire moins de symptômes parkinsoniens aux posologies thérapeutiques. Ils peuvent être particulièrement indiqués en cas d'intolérance du fait des effets extrapyramidaux des neuroleptiques classiques.

La clozapine occupe une place à part : en raison du risque d'agranulocytose (environ 1% des traitements), elle est strictement réservée aux schizophrénies chroniques sévères, évoluant depuis au moins 2 ans, résistantes (non modifiées malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques différents prescrits à posologie élevée) ou aux cas d'intolérances neurologiques sévères et invalidantes aux neuroleptiques, impossibles à corriger par un meilleur ajustement posologique ou à l'aide des médications correctives habituelles.

Certaines molécules sont disponibles sous une forme estérifiée : il s'agit des neuroleptiques d'action prolongée (NAP) injectables permettant de prendre le relais du traitement per os lorsque la posologie individuelle est établie, l'effet thérapeutique constaté, ce qui nécessite plusieurs semaines ou mois. Le choix du neuroleptique peut donc se faire dans cette perspective de mise en place d'un traitement au long cours avec un neuroleptique retard dont les avantages sont : réduction de la quantité totale de

neuroleptique administré pour un bénéfice thérapeutique identique, meilleur confort et meilleure compliance.

Eléments de pharmacocinétique

Pratiquement tous les neuroleptiques sont administrables per os ; quelques-uns le sont par voie parentérale IM ou IV. Les formes retard sont administrables par voie IM à des intervalles de plusieurs jours ou plusieurs semaines.

La résorption digestive des neuroleptiques (forme per os) ainsi que leur diffusion dans tout l'organisme y compris le système nerveux central sont rapides (résorption : 2 - 4 h en moyenne), mais leur biodisponibilité est faible et variable, il existe un effet de premier passage important expliquant la grande variabilité des taux sanguins.

Certains neuroleptiques ont une fixation tissulaire importante (chlorpromazine).

Le métabolisme est hépatique avec une grande variabilité selon les médicaments et les patients. L'élimination des nombreux métabolites est urinaire.

Les demi-vies d'élimination sont très variables :

- *Phénothiazines : 10 à 75 heures*
- *Halopéridol : 16 - 35 heures*
- *Penfluridol : 100 - 200 heures*
- *Benzamide : 3 – 10 heures*

8. Maniement– Contre-indications

En pratique, pour le bon maniement des neuroleptiques, il faut :

- savoir que l'on prescrit un « Neuroleptique caché » : certaines spécialités dont les indications sont très différentes de celles des neuroleptiques contiennent des neuroleptiques : Noctran ® (hypnotique), Primpéran ® (antiémétique) qui a fortes doses peuvent induire des syndromes extrapyramidaux et des dyskinesies tardives lors de traitement prolongé.
- Adapter la posologie chez la personne âgée pour limiter les effets indésirables « neuro-végétatifs »

Grossesse

Certains neuroleptiques sont contre-indiqués au cours de la grossesse : les phénothiazines sauf la chlorpromazine, les butyrophénones.

De manière plus générale, chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, aucune augmentation du risque malformatif n'a été observée sur un petit effectif de femme traitées à faible posologie. On ne dispose d'aucun renseignement pour les traitements à plus fortes posologies. Il n'existe aucune donnée sur le retentissement cérébral fœtal des traitements neuroleptiques prescrits tout au long de la grossesse. Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de neuroleptiques, des syndromes extrapyramidaux et des signes digestifs ont été décrits.

En conséquence, les durées de prescription pendant la grossesse seront limitées et les posologies seront diminuées en fin de grossesse.

Allaitement

Déconseillé

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication commune à la classe, mais des contre-indications spécifiques à chaque médicament.