

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE

PR J. L. SENON
CSCT
ANNEE UNIVERSITAIRE 2002-2003

LES NEUROLEPTIQUES

La chlorpromazine (Largactil^o) a été synthétisée en 1950. Elle devait, dès les premiers essais dans les psychoses aiguës en 1952 (Delay et Deniker) et dans diverses techniques d'hibernation artificielle préopératoire (Laborit) révolutionner le traitement de la maladie mentale et constituer les bases de la psychopharmacologie. C'est en 1957 que la définition psychophysiologique du neuroleptique (littéralement "*qui saisit le nerf*") fut proposée, reposant sur cinq critères désormais classiques:

- activité psycholeptique dénuée de composante hypnotique (indifférence psychomotrice)
- efficacité dans les états d'excitation, d'agressivité et d'agitation
- action réductrice de certaines psychoses (action antipsychotique)
- induction de manifestations secondaires neurologiques et neurovégétatives
- action sous-corticale dominante

Néanmoins, certaines molécules, dont les plus récemment découvertes, ne possèdent que partiellement ces cinq propriétés et n'ont que peu de retentissement extrapyramidal: ces produits sont qualifiés pour ces raisons neuroleptiques "atypiques" ou "originaux" (clozapine, certaines benzamides). Beaucoup d'auteurs aujourd'hui préfèrent donc évoquer le groupe des "antipsychotiques".

Classifications

1) Basées sur la structure chimique

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en trois groupes principaux (phénothiazines, butyrophénones, anisamides ou benzamides), au sein desquels existent des sous-groupes isostères (thioxanthènes, dibenzothiazépines, dibenzo-oxazépines, etc.). Ces sous-groupes, différant quant à leur configuration tridimensionnelle, possèdent en commun un motif chimique qui serait responsable des effets antipsychotiques; néanmoins, sa présence dans la structure moléculaire de certains antidépresseurs rend cette assertion incertaine (cf. infra, corrélations structure-activité).

- Dérivés des phénothiazines :

Ces composés possèdent une structure tricyclique, correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1,4 avec deux cycles benzéniques (fig. 1). Deux substituants se greffent sur cette structure de base:

* R1 est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparée par trois carbones de l'azote intranucléaire (sinon, il s'agit de phénothiazines anti-histaminiques ou antiparkinsoniennes) (fig. 2)

* R2 est une reste de faible encombrement: Cl, OCH₃, COCH₃, CF₃, CN, etc.

Les phénothiazines neuroleptiques sont classées en trois groupes, les formes aliphatiques étant les moins actives:

Phénothiazines aliphatiques	
chlorpromazine	Largactil ^o
lévomépromazine	Nozinan ^o
acépromazine	Plégicil ^o
cyamémazine	Tercian ^o
Phénothiazines pipérazinées	
fluphénazine	Moditen, Modécate ^o
trifluopérazine	Terfluzine ^o
thiopropérazine	Majeptil ^o
prochlorpérazine	Témentil ^o
thiéthylpérazine	Torecan ^o
perphénazine	Trilifan ^o
Phénothiazines pipéridinées	
pipotiazine	Piportil ^o
thioridazine	Melleril ^o
périciazine	Neuleptil ^o

Tableau I : Classification des phénothiazines neuroleptiques

La diversité des effets pharmacologiques pour un même type de structure peut sembler paradoxale. Néanmoins, il faut comprendre que le squelette tricyclique prend dans l'espace une conformation particulière et permet de définir un angle de pliage (angle d'intersection des plans contenant les deux cycles benzéniques adjacents). Cet angle est seulement de 25° pour les neuroleptiques, contre plus de 55° pour les tricycliques antidépresseurs. La géométrie de la chaîne latérale conditionne pour partie la composante hypno-sédative de la molécule. S'agissant des neuroleptiques, il importe que cette chaîne se trouve à l'horizontale au-dessus du système polycyclique.

A partir du squelette tricyclique, les recherches ont permis la synthèse d'analogues structuraux très variés; nous citons à simple titre d'exemple:

- * dérivés du thioxanthène : flupentixol (Fluanxol^o)
- * dérivés de la dibenzoxazépine : loxapine (Loxapac^o)
- * dérivés de la dibenzoazépine : carpipramine (Prazinil^o)
- * dérivés de la dibenzodiazépine : clozapine (Léponex^o)

- Butyrophénones et dérivés :

Ce sont des dérivés de l' amino-4 fluorobutyrophénone (fig. 1), où l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné résultant de travaux sur les analgésiques centraux analogues de la péthidine. le chef de file en est l'halopéridol. Ici encore, on distinguera trois groupes :

Butyrophénones pipéridinées

halopéridol triflupéridol dropéridol pipampérone benpéridol	Haldol° Tripéridol° Droleptan° Dipipéron° Frénactil°
Dérivés pipérazinés	
fluanisone	Sédalande°
Dérivés apparentés	
penfluridol pimozide	Semap° Orap°, Opiran°

Tableau II : Butyrophénones et apparentés.

* Benzamides substituées

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy (fig. 1). Ils sont chimiquement affiliés à la procaïnamide. Quatre molécules ont des propriétés neuroleptiques:

- sulpiride Dogmatil°, Synédil°, Aiglonyl°
- amisulpride Solian
- tiapride Tiapridal°

Ces produits développent une action antiémétique supérieure à celle de la chlorpromazine. Certains dérivés sont plus spécifiquement administrés comme antiémétiques: métoclopramide (Vogalène°), alizapride (Plitican°). Une autre anisamide, le véralipride (Agréal°) est utilisée pour ses propriétés antiprolactine, retrouvées comme effet latéral des neuroleptiques de cette famille essentiellement.

- nouvelles molécules sans aucune parenté chimique avec les précédentes :

rispéridone	Risperdal®
olanzapine	Zyprexa®
sertindole	(sortie 2000)
zotépine	(sortie 2000)
seroquel	(sortie 2000)

2) Basées sur le mode d'action neurochimique

Les neuroleptiques bloquent les récepteurs centraux de la dopamine mais il faut demeurer attentif à leurs interactions avec d'autres neuromédiateurs:

- action adrénolytique (antinoradrénergique, en particulier α)
- action atropinique (anticholinergique, antimuscarinique M1 et M2)
- action antihistaminique, en particulier anti-H1
- action antisérotoninergique (5HT2 notamment)

Une classification biochimique des neuroleptiques, même ne reposant que sur l'action dopaminergique, s'avère difficile pour deux raisons :

- action différenciée, voire opposée selon la posologie en raison de la bipolarité de certaines molécules (désinhibitrice à faibles doses et réductrice à fortes doses).
- action différenciée selon le système dopaminergique considéré en raison des taux de dopamine sécrétée qui s'avèrent différents d'un système à l'autre (dopamine vis-à-vis de laquelle le neuroleptique doit entrer en compétition pour se fixer sur les récepteurs).
- action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ qui serait à l'origine d'une activité plus antidéficitaire

On notera néanmoins, compte tenu de l'incidence clinique que:

- les neuroleptiques les plus antinoradrénergiques et antihistaminiques possèdent des propriétés sédatives marquées; leurs effets anticholinergiques contrebalancent l'émergence des effets extrapyramidaux (cas général des phénothiazines)
- les butyrophénones et les phénothiazines pipérazinées, aux effets antidopaminergiques puissants, non compensés par leurs très faibles effets anticholinergiques, exercent des effets antipsychotiques réducteurs et neurologiques puissants
- les phénothiazines pipéridinées (exception faite de la pipotiazine) et les benzamides (exception faite de l'amisulpride et dans les conditions d'utilisation non désinhibitrices) possèdent des effets antipsychotiques moyens, liés à des effets antidopaminergiques médiocres: elles sont réservées en général aux traitements d'entretien.
- les nouvelles molécules semblent avoir comme intérêt la limitation des effets secondaires notamment neurologiques et une activité antidéficitaire plus marquée.

3) Basées sur l'activité thérapeutique

* Classification automatique

Elle est fondée sur l'analyse factorielle de paramètres fournis par des banques de données informatisées sur les psychotropes: les molécules s'y regroupent en "nuages de points" selon leur spécificité d'action.

* Classifications selon l'effet de la molécule

Ces classifications reposent sur la chronologie d'apparition des effets neuroleptiques:

- **Effet sédatif** initial

Cette sédation, effet le plus généralement obtenu, est le plus souvent souhaitée face à la symptomatologie (agitation délirante ou maniaque...). Un effet stimulant initial, généralement indésirable, a été décrit lors de l'utilisation de certaines phénothiazines pipérazinées ou de butyrophénones à faibles posologies.

- **Effet antipsychotique**

Une réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire survient en quelques jours ou quelques semaines, s'accompagnant d'une façon complémentaire et non contradictoire d' :

- un effet sédatif secondaire
- un effet "désinhibiteur", lui aussi vraisemblablement secondaire.

- **Effet antidéficitaire**

Il limite l'apragmatisme et l'athymhormie souvent rencontrés dans les psychoses chroniques

L'effet antipsychotique des neuroleptiques se prête mal à la schématisation car il est toujours polyfactoriel. On peut citer parmi de nombreuses classifications :

- des classifications d'ensemble
- des classifications spécifiques
- des classifications portant sur la bipolarité des neuroleptiques en fonction de la posologie.

* Classifications d'ensemble

Lambert et Revol (1960) répartissent les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif, à gauche, à un pôle "incisif" (ou antipsychotique), à droite (fig. 3). La chlorpromazine occupe une position médiane, les neuroleptiques dits "de gauche" (type Nozinan®) sont les plus actifs sur les manifestations d'anxiété et d'agitation, les neuroleptiques dits "de droite" (type Haldol®, Majeptil®) sont les plus incisifs sur les manifestations délirantes des psychoses. Ce modèle ne tient pas compte de l'effet désinhibiteur.

Deniker et Ginestet (1975) conservent le principe d'une classification biaxiale en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs, tout en intégrant une corrélation aux effets latéraux (fig.4). Les neuroleptiques "moyens" sont dotés d'une action thérapeutique et d'effets secondaires modérés; il sont essentiellement anxiolytique et peu antipsychotique. Les neuroleptiques "polyvalents" ont une dominante antipsychotique, avec des propriétés sédatives (Haldol®) ou désinhibitrices (Majeptil®).

- Classifications spécifiques

Un regard propre sur chaque neuroleptique permet de considérer des paramètres plus singuliers et, contrairement aux classifications bipolaires, de faire figurer simultanément trois modalités d'action psychique de ces substances, évoquant de façon plus suggestive le "spectre thérapeutique" des différentes molécules. Deux modèles principaux ont été proposés.

Delay et Deniker (1961) quantifient sous forme d'"histogrammes", en les opposant de part et d'autre d'une ligne horizontale, les effets psychiques recherchés et certains effets latéraux.

Bobon (1972-1975) propose un modèle en étoile à six branches dont les longueurs sont proportionnelles de 0 à 5 à l'effet observé pour un neuroleptique prescrit à une posologie donnée (fig.5). Aux actions psychiques classiques (AD antidélirant - AA anti-autistique - AT ataraxique, proche de l'action sédatif), il ajoute quatrième propriété (AM antimaniaque, action habituellement incluse dans les effets antipsychotiques et sédatifs) et ne retient en revanche que deux effets latéraux (AL adrénolytiques -EP extrapyramidaux).

- Classification bipolaires

Les conditions de prescription des neuroleptiques dans des pathologies aussi opposées que les schizophrénies paranoïdes et les schizophrénies déficitaires -avec un

succès certes inégal mais réel - devaient conduire à l'introduction d'un paramètre supplémentaire: la dose administrée, qui peut modifier l'activité thérapeutique.

Petit et Colonna (1978) distinguent ainsi (fig.6):

- les neuroleptiques "monopolaires", toujours sédatifs (sédation proportionnelle à la posologie), à effets neurovégétatifs prédominants (Nozinan®, Largactil®, Tercian®)
- les neuroleptiques "bipolaires" possédant un effet stimulant puis désinhibiteur à faibles doses et un effet réducteur et sédatif à plus fortes doses.

Simon, Puech et Lecrubier (1983) (fig.7), partant de la scission en molécules sédatives, antipsychotiques et désinhibitrices et sur la théorie des schizophrénies productives hyperdopaminergiques et des schizophrénies déficitaires hypodopaminergiques, proposent de considérer, de part et d'autre d'un groupe médian (Largactil®, Barnétil®, Haldol®), des neuroleptiques :

- sédatifs à faibles doses et antiproductifs à fortes doses (Nozinan®, Neuleptil®)
- antidéficitaires (au sens de désinhibiteurs) à faibles doses, antiproductifs à fortes doses et sédatifs à très fortes doses (Moditen®, Dogmatil®, Terfluzine®, Majeptil®).

Corrélations structure-activité

La formule des neuroleptiques ne montre pas de similitude avec la formule de la dopamine, à l'inverse des agonistes dopaminergiques, et les structures chimiques des différents groupes sont dissemblables. Pourtant, Paul Janssen (1970) a mis en relief un dénominateur structural commun à l'ensemble des neuroleptiques, constitué par l'enchaînement présenté figure 2.

Un noyau benzénique par l'intermédiaire d'un segment diatomique (pouvant être constitué d'atomes de carbones, oxygène, soufre ou azote) est relié à un segment di-carboné, lié lui-même à un atome d'azote comportant deux substituants. Ce module, par ailleurs absent de quelques rares antagonistes de la dopamine, est parfois retrouvé dans la structure primaire de certaines molécules (antidépresseurs), pourtant dépourvues de propriétés antagonistes dopaminergiques. Ceci s'explique par le fait que cette structure primaire n'acquière sa valeur de pharmacophore (structure chimique tridimensionnelle porteuse de la propriété neuroleptique) que pour autant qu'elle s'organise dans l'espace selon une conformation définie. Celle-ci serait superposable à l'une des conformations spatiales préférentielles de la dopamine (la distance entre un noyau benzénique et un azote de la molécule

Pharmacologie

1) Modèles comportementaux

De nombreux tests ont été proposés pour prévoir une activité neuroleptique. Seule l'intégration de l'ensemble des données fournies par l'expérimentateur chez l'animal pourra permettre, pour une molécule donnée, de suspecter une éventuelle activité neuroleptique chez l'homme.

- Tests de comportement: test d'Irwin (ptôsis, diminution de l'activité motrice, catalepsie, hypothermie chez le rat), diminution de la coordination motrice (souris), tests de conditionnement opérant (le conditionnement est altéré par l'administration de neuroleptiques).
- Tests mettant en jeu l'antagonisme d'effets comportementaux induits par des agonistes dopaminergiques (antagonisme des stéréotypies de comportement induites chez le rat par l'apomorphine ou l'amphétamine, antagonisme des effets émétisants de l'apomorphine chez le chien).

2) Activité sur le système nerveux central

Le mécanisme d'action des neuroleptiques sur le système nerveux central demeure actuellement mal perçu dans sa globalité à cause des régulations complexes entre les systèmes de neurotransmission (Tableau III).

Activité	Conséquences pratiques
Sédative	indifférence psychomotrice avec relative conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles; survient en quelques jours.
Antipsychotique	diminution des manifestations psycho-sensorielles (hallucinations, délires).
Desinhibitrice	amélioration de la passivité et de l'apragmatisme du schizophrène ou de l'autiste, avec reprise progressive des activités et des initiatives, restauration de la communication; survient seulement au bout de plusieurs mois avec parallèlement réactivation de l'anxiété (dépression post-psychotique) et facilitation du passage à l'acte suicidaire.
Extrapyramidale	manifestations d'akinésie et d'hypertonie (correspondant à la catalepsie sur modèle animal).
Hypothermisante	activité sur les centres hypothalamiques.
Antiémétique	activité sur la <i>trigger-zone</i> de l'area postrema.

Tableau III : Activité des neuroleptiques sur le système nerveux central

En ce qui concerne le seul système dopaminergique, le rôle des interactions pouvant résulter de la mise en jeu simultanée ou séparée des différents types de récepteurs antagonisés par les neuroleptiques n'est pas connu. Chaque molécule se caractérise par son affinité pour les divers sous-types de récepteurs et pour les différents segments du système dopaminergique. En effet, les molécules de neuroleptiques ont des affinités variables pour les divers types de récepteurs dopaminergiques. Sans entrer ici dans des détails fort complexes, soulignons que, sur un plan purement conceptuel, la classification des neuroleptiques de Petit et Colonna (1978) (fig. 6) séparant des produits bipolaires et monopolaires reposerait sur la capacité des molécules à bloquer ou non à faible dose les autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs de type D2 et D3.

Les données actuelles ne permettent pas de préciser avec certitude quel récepteur, à supposer même qu'il soit unique, est spécialement impliqué dans les psychoses. Il semble néanmoins que le blocage des récepteurs D1 ne participe pas à cette action. Le récepteur D2 est classiquement considéré comme la cible élective des neuroleptiques, puisque son blocage induit l'action antipsychotique. Plus récemment, le

récepteur D3 est devenu candidat pour expliquer l'activité de molécules nouvelles, dites "atypiques" (amisulpride = Solian^o). Le récepteur D4 est quant à lui cible élective de la clozapine (Léponex^o).

Un traitement neuroleptique prolongé ferait augmenter la population des récepteurs dopaminergiques, notamment des D2, pré- comme post-synaptiques striataux: c'est l'"hypersensibilité de désuétude". Ce phénomène expliquerait la survenue des dyskésies tardives.

Tous les neuroleptiques ayant une activité antipsychotique possèdent donc des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques centraux. Cette activité commune interfère avec la transmission dopaminergique dans le sens de l'induction d'une hypoactivité de certaines voies neuronales. La confirmation expérimentale de la corrélation de ce "blocage" dopaminergique par les neuroleptiques à leur activité antipsychotique repose sur plusieurs types d'observations:

- des composés ayant une parenté structurale avec certains neuroleptiques mais n'ayant pas d'impact sur le système dopaminergique sont dépourvus d'activité antipsychotique (prométhazine, isomère inactif du flupenthixol)

- des agents pharmacologiques déprimant les transmissions dopaminergiques centrales améliorent les signes cliniques des états psychotiques; pour mémoire:

- * la réserpine qui provoque une déplétion du contenu en dopamine des vésicules axonales et possède une activité antipsychotique modérée

- * l' α -méthylparatyrosine inhibe la tyrosine hydroxylase, donc la synthèse neuronale de dopamine et, associée aux neuroleptiques, permet à ces derniers de développer une activité antipsychotique pour des posologies plus faibles

- à l'inverse, certains agents activant la transmission dopaminergique peuvent aggraver des états psychotiques, voire faire apparaître des troubles de novo, par exemple :

- la L-DOPA, précurseur de la dopamine, peut provoquer des décompensations psychotiques chez des sujets soumis à une DOPATHérapie à forte dose

- l'amantadine, autre agent activateur du système dopaminergique, peut également induire des symptômes psychotiques

- certains psychostimulants, facilitant la libération synaptique des monoamines cérébrales (amphétamine, méthylphénidate) ou diminuant leur recapture (cocaïne), peuvent être à l'origine d'états délirants aigus chez des sujets sans antécédents psychotiques lorsqu'ils sont utilisés à forte dose en continu

- la bromocriptine, l'apomorphine, le lisuride et d'autres agonistes directs dopaminergiques causent parfois des réactions psychotiques à posologie élevée.

Un dysfonctionnement de certaines des transmissions dopaminergiques corticales ou limbiques centrales apparaît probablement comme impliqué dans la physiopathologie des psychoses. Ceci ne permet pas de déterminer si l'anomalie primaire à l'origine des troubles est le fait du système dopaminergique lui-même ou si elle siège en amont des neurones dopaminergiques, au sein d'un (ou de plusieurs) autre(s) système(s) de neurotransmission le régulant:

- * L'hyperactivité de diverses voies dopaminergiques est clairement en cause dans la plupart des productions psychotiques; et dans cette hypothèse, les actions thérapeutiques inhibitrices de la neurotransmission dopaminergique devront s'exercer en amont, au niveau ou en aval de celles-ci.

- * L'hypoactivité d'autres voies dopaminergiques semble pouvoir se surajouter et sous-tendre les manifestations déficitaires de la schizophrénie; selon cette perspective, les actions thérapeutiques porteront au niveau et en aval des transmissions dopaminergiques.

Il serait réducteur d'envisager les seules relations des neuroleptiques avec la médiation dopaminergique. Leur affinité pour d'autres types de récepteurs permet de comprendre certaines nuances d'activité et certains effets latéraux centraux comme périphériques (Tableau IV). L'argumentation concernant l'action antipsychotique actuellement la plus étoffée demeure celle de l'antagonisme mixte des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, avec une notion de synergie entre ces deux blocages, synergie tant sur le plan de

Neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques, qu'il faudrait mieux qualifier d'"originaux", ne se distinguent des autres neuroleptiques que par une singularité de leur profil de liaison privilégiant d'autres récepteurs que les seuls récepteurs D2. L'antagonisme des récepteurs D3 ou D4, ainsi que celui des récepteurs 5-HT2 ou 5-HT3 permet très probablement une action antipsychotique en s'affranchissant des effets latéraux neurologiques liés au blocage D2 sur la voie nigrostriatale.

Le chef de file pharmacologique et historique de ce groupe est la clozapine (synthétisée en 1959, abandonnée en 1975, réintroduite en 1991) qui se fixe sur les récepteurs 5-HT2, 5-HT3, D4 et accessoirement D2, mais aussi sur les récepteurs H1, α -1 et muscariniques. Cette molécule est connue pour son action remarquable sur les symptomatologies schizophréniques résistantes aux autres traitements, sans induire de manifestations extrapyramidales. Son profil avantageux est probablement à relier au caractère "impur" de son action.

La rispéridone, non encore commercialisée, est un autre exemple de neuroleptique atypique, actif sur les récepteurs 5-HT2 et D2.

L'amisulpride (Solian^o) est également selon certains auteurs un neuroleptique atypique bien qu'il n'agisse guère que sur les récepteurs D2 et D3.

La loxapine (Loxapac^o), structurellement proche de la clozapine, ne bloque pas les récepteurs muscariniques, mais antagonise les récepteurs D2, D3, 5-HT2 et 5-HT3. La puissance de l'action dopaminergique par rapport au blocage sérotoninergique ainsi que l'absence de composante cholinergique n'écarte pas pour cette molécule la survenue d'effets extra-pyramidaux, mais explique son action intéressante dans certaines formes résistantes de schizophrénie.

De nombreuses molécules venant de sortir ou en cours de demande d'AMM ont ce profil :

- rispéridone : Risperdal
- olanzapine : Zyprexa
- sertindole
- seroquel
- zotépine

Les neuroleptiques, par leur action sur les récepteurs dopaminergiques, entraînent la mise en jeu de mécanisme de régulation se traduisant par des modifications de *turn over* de la dopamine. Cette augmentation a été confirmée par le dosage du taux d'acide homovanilique (HVA) dans le LCR, dont la concentration est significativement augmentée pour tous les produits, exceptée la clozapine (Léponex^o). Bien que l'HVA plasmatique provienne du métabolisme dopaminergique central comme périphérique, l'augmentation de sa concentration serait surtout due à une activation du métabolisme central, témoignant d'une hyperdopaminergie locale. Les neuroleptiques engendrent une baisse des taux d'HVA plasmatique dès la troisième semaine de traitement, cette diminution semblant corrélée à la diminution de l'intensité des symptômes psychotiques productifs. Leur arrêt se traduirait par une élévation différée des taux d'HVA plasmatique (à partir de la cinquième semaine de *wash out*).

Les neuroleptiques, en administration chronique, engendreraient par ailleurs une baisse de l'activité de la MAO plaquettaire (supposée refléter celle de la MAO cérébrale) après un délai de quelques semaines.

Système concerné	Conséquences
Dopaminergique	- action antipsychotique (système limbique, cortex frontal) - action anti-émétique (centre du vomissement et récepteurs périphériques) - signes endocriniens (axe hypothalamo-hypophysaire)
Noradrénergique (action essentiellement sur récepteurs α -1)	- hypotension orthostatique - troubles de l'éjaculation - ptôse palpébrale (?) - corrélation avec effet sédatif, avec les altérations de la vigilance

Sérotoninergique elle concerne notamment la clozapine ainsi que de nouveaux composés en développement: * antagonistes 5-HT ₂ = antipsychotiques (clozapine, rispéridone) * antagonistes 5-HT ₃ (sétrons actuellement commercialisés comme anti-émétiques)	- voie en cours d'évaluation mais prometteuse: de nombreux neuroleptiques, mêmes "classiques", sont des antagonistes 5-HT ₂
Histaminergique (concerne essentiellement les phénothiazines)	- sédation - action anti-allergique (faible pour les phénothiazines neuroleptiques) - prise de poids (avec action hormonale)
Cholinergique, avec double impact: - clozapine, phénothiazines pipéridinées, aliphatiques, puis pipérazinées et enfin halopéridol sont des antagonistes directs des récepteurs cholinergiques centraux comme périphériques - levée du tonus inhibiteur sur les neurones cholinergiques normalement maintenu par des neurones dopaminergiques, d'où déséquilibre de la balance dopamine/acétylcholine; avec le temps, cet effet tend à diminuer avec le développement de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques	- effets anticholinergiques (atropiniques) directs - effets centraux antimuscariniques (impliquant la fonction motrice et la mémorisation) - effets indésirables extra-pyramidaux imposant parfois le recours à des correcteurs antiparkinsoniens (anticholinergiques)
GABAergique	- diminution du seuil épileptogène - participation aux mouvements anormaux
Glutamatergique	- données encore fragmentaires
Neuropeptides	- recherches sur les deux neuropeptides colocalisés avec la dopamine: neurotensine et cholécystokinine; la neurotensine serait un "neuroleptique" atypique endogène qui modulerait l'affinité des agonistes dopaminergiques pour les récepteurs de la dopamine.

Tableau IV : Pharmacodynamie des neuroleptiques sur les grands systèmes de neuromédiation

* Modifications de l'EEG

Certaines modifications semblent communes à la plupart des neuroleptiques:

- ralentissement diffus du rythme α
- augmentation des ondes lentes δ et θ
- augmentation de la synchronisation et de l'amplitude, notamment au niveau occipital.

3) Autres actions :

* Perturbation de la neurotransmission autonome

Ses conséquences, nombreuses, sont résumées dans le tableau IV. Les phénothiazines sont d'autant plus a-dréno-lytiques qu'elles sont plus sédatives (risque d'hypotension orthostatique). La chlorpromazine a plus que d'autres des propriétés d'a-bloquant. Certaines butyrophénones ont une action faible sur le système nerveux autonome (halopéridol); d'autres développent un effet a-adréno-lytique non négligeable (dropéridol, fluanisone).

* Modifications endocriniennes

La chlorpromazine diminue la production de trois *releasing factors* hypothalamiques, d'où inhibition de la sécrétion de FSH et de LH (inhibition de l'ovulation et aménorrhée) ainsi que de prolactine (galactorrhée possible).

Interactions pharmacodynamiques

S'il n'existe en pratique, aucune contre-indication absolue d'association médicamenteuse avec les neuroleptiques, certaines d'entre elles posent cependant des difficultés thérapeutiques (Tableau V).

Association	Effet	Conduite
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques, et tous dépresseurs du SNC	potentialisation de la sédation	abstinence
Lait, café, thé, jus de fruits	modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques
Anti-acides oraux, charbon, produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire	administration à distance
Anticholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, antihistaminiques anciens)	- inhibition de la motilité digestive: diminution de la résorption - potentialisation des effets latéraux anticholinergiques	éviter association aux neuroleptiques à effets anticholinergiques marqués (clozapine, phénothiazines pipéridinées et aliphatiques)
Antidépresseurs tricycliques	- augmentation de l'incidence des troubles du rythme - inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques
Lithium	diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules	
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphenylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, doxycycline, rifampicine, griséofulvine, etc.)	induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré	adapter la posologie
Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfirame, etc.)	inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques	adapter la posologie
Antihypertenseurs (surtout avec phénothiazines)	risque d'hypotension	surveillance
IMAO (surtout avec phénothiazines)	risque d'hypotension	contre-indications
L-DOPA, bromocriptine	antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques	
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	diminution de l'effet hypoglycémiant	ajuster le traitement antidiabétique
Digitaliques, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	diminution de l'effet inotrope	éviter d'associer les produits

Médicaments (clozapine)	leucopéniants	potentialisation hémotoxiques	des effets	
----------------------------	---------------	----------------------------------	------------	--

Tableau V : Principales interactions des neuroleptiques

Pharmacocinétique

Nous résumons les paramètres cinétiques des diverses molécules dans les tableaux VI et VII.

* Résorption

Les neuroleptiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale (exclusivement intramusculaire en psychiatrie, la voie intraveineuse étant réservée à l'anesthésiologie).

- Résorption par voie orale

Les neuroleptiques sont résorbés au niveau de l'intestin grêle (diffusion trans-épithéliale passive). Cette résorption dépend de la liposolubilité du produit (les phénothiazines les plus liposolubles sont les plus rapidement résorbées), de la fixation protéique dans la lumière intestinale et de la dégradation éventuelle au niveau de l'intestin grêle.

Les rendements sont variables: faible pour la chlorpromazine (10 à 30%), plus élevé pour l'halopéridol (40 à 70%). Ils varient d'un sujet à l'autre. Les solutions sont souvent mieux absorbées que les comprimés. Des interactions intraluminales modifiant la résorption sont possibles avec certains aliments (Tableau V).

- Résorption par voie parentérale

La résorption après I.M. est plus rapide et les taux plasmatiques sont obtenus plus rapidement qu'après administration *per os*. La résorption est totale dans un délai variant de 3 à 4h. La biodisponibilité est généralement supérieure à 90%.

- Neuroleptiques à action prolongée (N.A.P.)

Constituant une manière d'équivalent d'implants à délitement progressif, le principe actif possédant une fonction alcool est estérifié par un acide gras à longue chaîne carbonée et inclus dans un soluté huileux. Une hydrolyse lente libère progressivement la molécule mère avec une régularité présumée plus qu'établie. Les durées d'action paraissent sensiblement proportionnelles à la longueur de la chaîne de l'acide gras.

Certains dérivés ont des caractères cinétiques singuliers: ils diffusent de façon lente à partir de leur zone de stockage dans le tissu adipeux. C'est le cas du penfluridol (Semap°, butyrophénone). L'administration, orale, est réduite à une prise de 1 à 3 comprimés (20 à 60mg) par semaine.

* Distribution

- Fixation aux protéines circulantes

Cette fixation concerne l'albumine, accessoirement les lipoprotéines, dans une proportion variable selon les produits (90% pour l'halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine); ce pourcentage est plus faible pour les métabolites. Dans diverses pathologies, la fixation augmente du fait d'un accroissement du taux de certaines protéines circulantes: la fraction libre devient très basse, d'où résistance possible au traitement.

La fixation aux globules rouges refléterait selon quelques auteurs la fixation dans le tissu cérébral.

- Volumes de distribution

Les V.A.D. sont larges (5 à 20l/kg) avec diffusion dans tous les tissus. Les concentrations sont plus importantes dans les tissus très vascularisés: cerveau, foie, reins, coeur et poumons. Les neuroleptiques passent la barrière foeto-placentaire et se retrouvent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma.

Seuls les neuroleptiques possédant une activité thérapeutique vis-à-vis des expressions psychotiques traversent la barrière hémato-encéphalique. Leur concentration dans le LCR est corrélée à la fraction libre plasmatique circulante. Certaines molécules comme le sulpiride (Dogmatil[®]) ont, même à très fortes doses, des concentrations centrales modérées.

L'affinité des neuroleptiques pour le tissu adipeux étant importante, un stockage prolongé ainsi qu'un relargage tardif sont possibles. On a pu détecter des métabolites de la chlorpromazine dans l'urine de sujets plusieurs mois après suspension du traitement.

* Métabolisation

Le métabolisme des neuroleptiques varie quantitativement, et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes, etc.).

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans l'urine. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein.

La plupart des neuroleptiques subissent une dégradation hépatique avec effet de premier passage important pour les substances administrées *per os* notamment. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques extrahépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (fluphénazine, etc.) et la moindre efficacité, en règle générale, de la voie orale comparée à la voie parentérale.

Les biotransformations se déroulant dans le reticulum endoplasmique des hépatocytes comprennent des réactions d'hydroxylation (aromatique, acyclique et alicyclique), de sulfoxydation, de désalkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison, etc.

Plusieurs voies de dégradation peuvent concerner une seule molécule (fig. n°8), d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité, d'autres étant à l'origine d'effets indésirables adrénolytiques ou anticholinergiques.

Par ailleurs, après un certain temps d'administration, peut apparaître une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique.

Enfin, les neuroleptiques peuvent subir un cycle entéro-hépatique, en raison de l'émonctoire biliaire de la molécule mère et/ou de ses catabolites.

Toute altération de la fonction hépatique modifie le catabolisme, notamment l'induction ou l'inhibition enzymatique par des médicaments associés (Tableau V).

* Elimination

Les neuroleptiques sont essentiellement éliminés par voie rénale après biotransformation en métabolites hydrosolubles; ils le sont aussi accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fécès.

La clairance métabolique, rendant compte de la capacité de l'organisme à éliminer les neuroleptiques, élevée pour l'ensemble de ces produits, est principalement dépendante du catabolisme hépatique.

Les troubles fonctionnels rénaux ne retardent pas en général l'élimination des neuroleptiques car ceux-ci apparaissent en quantité minime dans l'urine.

Indications et efficacité

* Indications majeures

- L'indication électorive et historique des neuroleptiques est la psychose. La schizophrénie est l'indication de choix. La chimiothérapie associée à d'autres modalités de prise en charge a considérablement modifié le pronostic évolutif de ces pathologies, permettant la poursuite du traitement en ambulatoire et une relative insertion socioprofessionnelle des patients.
- La prescription d'un neuroleptique dans une psychose paranoïaque n'engendre qu'une diminution modérée de la sthénie revendiquante et de la réactivité de ces sujets.
- Les neuroleptiques sont particulièrement efficaces dans les états psychotiques aigus (bouffées délirantes, poussées procesuelles d'états psychotiques chroniques et accès maniaques, schizophrénies). Dans les bouffées délirantes aiguës comme dans les schizophrénies aiguës, les neuroleptiques représentent précisément l'âme d'un traitement autour duquel sont instaurées des mesures psychothérapeutiques et sociothérapeutiques.
- Certains états confuso-oniriques idiopathiques réagiront favorablement à la chimiothérapie neuroleptique, avec préférence pour les molécules sédatives. La rispéridone a ici un intérêt particulier
- Les états d'agitation constituent l'indication électorive des formes injectables intraveineuses (dropéridol, loxapine) ou intramusculaires (sultopride). Le tiapride (Tiapridal^o) s'avère quant à lui intéressant dans les agitations iatrogènes ou organiques du vieillard.
- Les accès maniaques et mélancoliques peuvent bénéficier de la prescription de neuroleptiques, mais cette thérapeutique s'efface devant son nécessaire complément: antidépresseurs pour la mélancolie et sels de lithium pour la cure de l'accès maniaque ainsi que pour la prévention de l'une et de l'autre. Au cours des états mélancoliques, l'utilisation des neuroleptiques permet d'atténuer l'anxiété réactivée par les thérapeutiques antidépresseuses, de limiter le risque suicidaire et d'éviter la survenue d'une inversion de l'humeur.
- Il est possible d'administrer des neuroleptiques lors des cures de désintoxication (sevrage des toxicomanes ou des alcooliques).

* Indications accessoires et en extension

- Atténuation de l'expression somatique des affections psychosomatiques en complément de la psychothérapie (Dogmatil, Risperdal^o)
- Certains troubles neurologiques: chorée de Huntington, syndrome de Gilles de la Tourette, hémiballisme, tics de l'enfant (halopéridol, pimozide), dystonies, mouvements choréiformes, dégénérescences hépatocérébrales graves du LED ou de la chorée de Sydenham
- Nausées, vomissements, hoquet

- Vertiges
- Algies chroniques des cancéreux (lévomépromazine = Nozinan^o)
- Troubles post-ménopausiques et bouffées de chaleur hormonales (véralipride = Agréal^o)

Effets latéraux

* Effets psychiques

- **Syndrôme d'indifférence psychomotrice**

Comprenant un état de passivité, d'asthénie, de perte de l'affectivité, de refus des contacts, de désintérêt, quelquefois même d'un certain degré de somnolence diurne, il sera essentiellement net avec les phénothiazines sédatives ou avec les neuroleptiques polyvalents utilisés à dose réductrice. Il peut être réduit par une diminution de la posologie journalière, par la répartition en une prise vespérale unique de la dose quotidienne, voire par le choix d'une molécule plus adaptée.

- **Symptômes dépressifs**

Ils réalisent une éventualité fréquente au décours d'un état psychotique traité par neuroleptiques (incidence moyenne de 25%), sans que l'on sache de façon indiscutable s'il sont à rattacher directement aux neuroleptiques.

Il faut dépister et traiter un éventuel syndrome extrapyramidal passé inaperçu (réduction de la posologie ou ajout de correcteurs). Il faudra éviter de prescrire des antidépresseurs lors d'un état psychotique aigu pour ne pas majorer la symptomatologie productive (hallucinations, etc.). En cas de troubles dépressifs survenant sur un terrain psychotique chronique (en particulier schizophrénique), la co-prescription d'antidépresseurs tricycliques peut amener un bénéfice.

- **Somnolence**

Les neuroleptiques sédatifs mal choisis ou prescrits à trop forte dose induisent une diminution de la vigilance, imposant une réduction de la dose ou une modification de la répartition des prises, voire un changement de médicament.

- **Accès d'angoisse et réactivations délirantes : effet psychodysleptique**

On les rencontre lorsqu'apparaissent des signes extrapyramidaux intégrés par le sujet à sa symptomatologie délirante et aggravant alors l'angoisse de dépersonnalisation, ou si l'on utilise à faible posologie un neuroleptique bipolaire. Dans le premier cas, on administrera un correcteur, dans le deuxième, on augmentera la posologie ou l'on administrera une molécule plus sédative.

- **Accès confuso-oniriques**

Rares, ils concernent surtout le sujet âgé ou le sujet traité également par des sels de lithium. Ils imposent l'arrêt du traitement et de toute médication potentiellement susceptible d'entraîner des épisodes de confusion mentale.

Effets latéraux		Fréquence	Molécules souvent impliquées	Chimiothérapie corrective
Psychiques	- indifférence psycho-motrice - dépression - somnolence - réactivation anxieuse - effets psychodysléptiques :accès confuso-oniriques	++	phénothiazines aliphatiques et pipérazinées, butyrophénones	++
Neurologiques	* Effets extrapyramidaux précoces - dystonies (dyskinésies) aiguës - syndrome parkinsonien - akathisie, tasikinésie, etc. * Effets extrapyramidaux tardifs - dyskinésies tardives - dystonies, akathisie tardives * Epilepsie	+ ++ ++ + rare	phénothiazines et butyrophénones phénothiazines pipérazinées et butyrophénones idem tous surtout clozapine à fortes doses	+++ ++ (sauf tremor) b-bloquants, BZD 0
Neurovégétatifs	- hypotension - effets atropiniques (hyposialie, constipation, troubles urinaires et de l'accommodation)	++ +	phénothiazines aliphatiques, certaines butyrophénones (non l'halopéridol) phénothiazines aliphatiques	+++ (heptaminol, etc.) +
Hématologiques		+	agranulocytoses avec clozapine essentiellement, rarement avec molécules plus usuelles	
Endocriniens	hyperprolactinémie, dysménorrhée, syndrome aménorrhée-galactorrhée	+	phénothiazines pipéridinées, éthylbenzamides	+/- bromocriptine
Mixtes	- prise de poids - diminution de la libido	+ +	phénothiazines, éthylbenzamides	hygiène de vie antidépresseurs

Tableau VIII : Principaux effets latéraux psychiques et neurologiques des neuroleptiques.

* **Effets neurologiques**- **Effets extrapyramidaux précoces*** **Dystonies aiguës**

Survenant dans les 36 premières heures, elles sont plus fréquentes chez les hommes jeunes. Elles pourront parfois apparaître plus tardivement, lors d'une réduction de la posologie ou lors de

l'instauration d'un traitement par neuroleptiques d'action prolongée. Les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones sont volontiers incriminées, ainsi que les molécules desinhibitrices ou bipolaires à faible dose.

Les signes cliniques sont caractéristiques, angoissant pour le malade comme pour son entourage, avec contractures et spasmes musculaires soudains et prolongés, dominant dans la région bucco-faciale. Il pourra y avoir ouverture de la bouche avec protrusion linguale, blépharospasme, crises oculogyres, hyperextension de la tête, plafonnement du regard, hypersalivation, troubles de la déglutition, torticolis, opisthotonos, camptocormies, etc.

Ces manifestations, souvent accessibles à la contre-suggestion verbale, répondent favorablement à l'administration d'un placebo.

* **Syndrome parkinsonien**

Il est caractérisé par une hypomimie faciale, une akinésie d'intensité variable (le plus souvent simple difficulté à initier un mouvement), un tremblement lent, persistant au repos, un ralentissement moteur, une perte des mouvements automatiques associés à la marche (balancement des bras), une hypertonie musculaire de repos cédant par à-coups (syndrome de la roue dentée), une rare atteinte des réflexes de posture avec chutes.

Des formes discrètes existent, associant une apathie avec incapacité relative à entamer des activités en société (ne pas confondre avec l'apragmatisme du schizophrène ou avec un trouble dépressif secondaire). Ce syndrome s'observe avec les molécules puissantes (thiopropérazine, halopéridol, etc.).

* **Akathisie**

Elle caractérise un sujet qui ne peut conserver une quelconque position, même un temps très bref. Un sentiment d'inconfort avec impatience motrice en constitue une forme mineure; la déambulation forcée (tasikinésie) en est la forme extrême. C'est un effet indésirable fréquent (près de 50% des patients), précoce et alors aisément curable, ou très tardif, et inaugurant alors des dyskinésies tardives de traitement délicat. L'akathisie est généralement aggravée par la majoration de la posologie. Elle sera parfois confondue avec l'agitation psychotique, mais, contrairement à celle-ci, elle s'accompagne toujours d'un vécu désagréable exprimé par le malade.

Le traitement immédiat, symptomatique, du syndrome parkinsonien et des dystonies aiguës implique l'administration de correcteurs anticholinergiques (Tableau IX). Ceux-ci induisent une hypoactivité des neurones cholinergiques postsynaptiques "libérés" du contrôle inhibiteur dopaminergique par l'action des neuroleptiques. Ils agissent surtout sur le tremblement et l'hypertonie ou les dystonies. Ces médicaments, contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé ou de trouble uréthroprostatique, s'avèrent légèrement sédatifs ou, parfois, stimulants de la vigilance selon les molécules et participent éventuellement à l'installation d'un état confusionnel. Les effets indésirables propres sont de nature atropinique (sécheresse buccale, flou visuel, dysurie, constipation).

D.C.I.	Spécialités	Présentations	Posologie (mg/j)	Particularités
Tropatépine	Lepticur ^o	cp. 10mg amp. 10mg	10-30 (1 à 2 prises) 10-30 en IM	effets atropiniques marqués et sédation
Bipéridène	Akinéton retard ^o	cp. 4mg	4-8 (1 prise)	risque confusionnel
Trihéxyphtényl e	Artane ^o	cp. 2 et 5mg cp. 15mg LP amp. 10mg	2-15 (2 à 3 prises) 7,5 - 15 5 - 30 en IM	- effets atropiniques marqués: peut donner lieu à abus toxicomane - effets stimulants
	Parkinane Retard ^o	gél. 2mg gél. 5mg	2-6 5-10 (1 prise)	forme LP donnant moins lieu à abus

Tableau IX : Correcteurs antiparkinsoniens anticholinergiques

L'akathisie est résistante à ces produits: il faudra alors changer le traitement ou administrer des b-bloquants qui ont, selon certains travaux, fait la preuve de leur efficacité dans cette indication singulière. Lorsqu'ils sont eux-mêmes contre-indiqués, on pourra recourir à des benzodiazépines à très faibles doses.

Le traitement préventif est sujet à controverses. Un consensus est établi en défaveur de l'emploi systématique des correcteurs, le rapport bénéfique/risque étant jugé trop défavorable (risque de survenue de dyskinésies tardives majoré).

- Effets extrapyramidaux tardifs

* Dyskinésies tardives

Evoquées dès que sera envisagée l'instauration d'un traitement neuroleptique, elles sont graves, invalidantes et irréversibles. Le tableau clinique réalise un syndrome hyperkinétique avec mouvements involontaires, répétitifs, sans but, habituellement décrits selon deux modèles:

- le syndrome orofacial ou bucco-lingo masticateur, fréquent, avec mâchonnements, protrusion, mouvements vermiculaires de la langue, grimaces, claquement de la langue et des lèvres, soufflement, blépharospasme
- le syndrome axial et périphérique, assez rare, associé au précédent, avec mouvements choréo-athétosiques des membres, balancement, protrusion du bassin ou rotation du tronc, dandinement, voire anomalies oeso-pharyngées avec dysphagie, dysphonie, difficultés respiratoires.

Les dyskinésies tardives, permanentes ou intermittentes, diminuent au repos et pendant le sommeil, lors de tout geste volontaire (parole, écriture). Le sujet demeure indifférent au trouble malgré la gêne sociale qu'il occasionne.

La physiopathologie demeure méconnue: la théorie de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques, consécutive à leur blocage prolongé par les neuroleptiques au niveau nigro-striatal, s'avère insuffisante pour expliquer l'ensemble du tableau.

Toutes les molécules pourront être incriminées, mais les neuroleptiques sédatifs (lévomépromazine, thioridazine), les neuroleptiques "atypiques" (clozapine) ou les benzamides (sulpiride, amisulpride) induiraient peu ou pas de dyskinésies tardives. Les formes à action prolongée sont plus volontiers concernées, du fait de l'observance "obligée" qu'elles engendrent. Les fenêtres thérapeutiques préventives, proposées naguère, feraient surtout peser un risque accru. Les facteurs de risque individuel demeurent le sexe féminin, l'âge, l'association de la pathologie psychotique à des troubles de l'humeur, l'existence de lésions cérébrales.

L'irréversibilité de l'évolution est difficile à affirmer: un tiers des dyskinésies tardives régresse après 3 mois d'interruption du traitement neuroleptique, la rémission complète pouvant demander jusqu'à 3 ou 7 ans. Certains cas évolueraient favorablement malgré le maintien des neuroleptiques. En aucun cas, les correcteurs antiparkinsoniens n'apportent de bénéfice thérapeutique; au contraire, ils aggravent le plus souvent la symptomatologie.

En l'absence actuelle de traitement, la prévention conserve tout son sens: il faut restreindre les indications des neuroleptiques aux psychotiques susceptible d'en tirer un bénéfice réel, limiter la durée de prescription, diminuer la posologie après la phase initiale et dépister les dyskinésies tardives dès leur début pour arrêter, réduire ou changer la molécule en cause.

* Autres troubles tardifs

On a décrit des dystonies tardives, des akathisies tardives, améliorées respectivement par les correcteurs antiparkinsoniens et par les benzodiazépines.

- Epilepsie

Bien que la plupart des neuroleptiques puisse abaisser significativement le seuil épileptogène, la survenue de crise demeure exceptionnelle. En pratique, elle ne s'observe guère qu'après administration prolongée de fortes doses de clozapine (Léponex^o).

*** Effets neurovégétatifs**

Les propriétés adrénolytiques de certaines molécules sont responsables d'une hypotension artérielle initiale accompagnée souvent d'une tachycardie, avec renforcement orthostatique imposant une surveillance, voire parfois un alitement en début de cure. Cette hypotension est surtout décrite avec les formes sédatives (phénothiazines aliphatiques et

pipéridinées monopolaires). Elle contre-indique chez le sujet âgé l'usage de la lévomépromazine (Nozinan^o). La symptomatologie disparaît spontanément en deux à trois semaines. Dans le cas contraire, elle sera traitée par des analeptiques cardio-vasculaires (DHE, heptaminol, néosynéphrine).

Les effets anticholinergiques sont essentiellement le fait des molécule sédatives, notamment lorsqu'elles sont prescrites en association. Ils se traduisent par une sécheresse buccale élevant le risque cariogène et aboutissant parfois à un délabrement dentaire majeur, impliquant une surveillance stomatologique régulière ainsi qu'une correction de l'hyposialie (Sulfarlem S25^o).

La constipation sera traitée par supplémentation en son et fibres, avec hydratation suffisante. On privilégiera au besoin les mucilages doux plutôt que les laxatifs stimulants ou osmotiques.

Une dysurie imposera la recherche d'une co-prescription (antiparkinsoniens, antidépresseurs tricycliques, etc.) et un bilan urologique (obstacle uréthro-prostatique).

* Effets endocriniens

Ils prédominent avec les benzamides et les phénothiazines pipéridinées. Dans les deux sexes, on retrouve souvent une anorgasmie, nécessitant une réduction de la posologie si l'état psychique du patient le permet et, en tous cas, une aide psychothérapique. On peut parfois tirer bénéfice de l'administration d'antidépresseurs imipraminiques à posologie faible. Cette absence de motivation sexuelle est liée à la maladie mentale et aux effets psychiques des neuroleptiques.

L'hyperprolactinémie engendrée par les neuroleptiques peut être à l'origine chez l'homme de gynécomastie avec éventuelle galactorrhée, imposant un bilan et le changement de molécule. Chez la femme, l'apparition de dysménorrhées ou d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée justifie un bilan gynéco-endocrinien (dosages hormonaux, cytologie vaginale,, radiographie voire scanner de la selle turcique). La bromocriptine (Parlodol^o) améliore certains sujets, mais ses propres effets psychogènes ne sont pas négligeables.

* Prise de poids

Elle s'observe essentiellement avec les molécules sédatives, en début de traitement, se limitant à une dizaine de kilogs et demeure généralement réversible. Elle est mal vécue par les patients (régime hypocalorique, activité physique, réduction posologique, changement de molécule).

Incidents et accidents

* Manifestations cutanées ou oculaires

Outre des réactions parfois aiguës de photosensibilisation, on peut observer une coloration mauve violacée en ailes de papillon de la face (*purple-people*), chez des sujets traités par de trop fortes doses; ceci a surtout aujourd'hui un intérêt historique. Des dépôts cornéens et cristalliniens ont été rapportés; un examen ophtalmologique régulier est conseillé, notamment dans les régions à fort ensoleillement.

* Accidents hématologiques

Des agranulocytoses très rares mais graves, voire mortelles, ont été décrites avec tous les neuroleptiques usuels (1 cas sur 40 000 environ); des atteintes plus modérées, voire discrètes, avec leucopénie, sont par contre fréquentes et ne devront pas faire suspendre le traitement.

Cet aspect est dominé par le cas singulier de la clozapine (Léponex^o), molécule pour laquelle le risque est important et qui doit donc faire toujours évaluer le rapport bénéfique/intolérance. Elle peut en effet induire une granulocytopénie susceptible d'évoluer en agranulocytose (fréquence de 1 à 2%). L'instauration d'un traitement par Léponex^o impose donc un bilan pré-thérapeutique hématologique et une surveillance de la NFS hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle.

* Accidents digestifs

Nausées et vomissements sont fréquents en début de traitement, ce qui peut sembler paradoxal pour des molécules anti-émétiques. La fréquence de ces effets étant égale à celle décrite avec placebo, l'explication est peut être essentiellement d'ordre psychosomatique.

Des sécheresses buccales (hyposialie) auront des conséquences parotidiennes et dentaires (caries) (molécules sédatives avec composante atropinique forte).

Les occlusions intestinales par atonie sont à redouter chez le sujet âgé traité par une molécule à composante atropinique marquée ou auquel on administre trop de correcteurs antiparkinsoniens.

Les complications hépatiques sont dominées par l'hépatite cholestatique (1 à 5% des patients traités par chlorpromazine). Elle demeure souvent infraclinique et réversible. Les formes cytolytiques sont plus rares. Une cytolyse biologique est décrite avec les butyrophénones (20 à 30% des cas), avec constitution d'un ictère (0,2% des cas). Ces ictères résulteraient d'une modification de la viscosité biliaire jointe à une hypertonie du canal d'Oddi.

* Accidents cardiaques

Le risque d'hypotension, de bradycardie et de troubles du rythme est important avec le sultopride, notamment lorsqu'il est administré par voie parentérale, sur terrain hypokaliémique. D'importantes précautions doivent être prises au préalable.

* Accidents urinaires

Une dysurie rapportée aux effets atropiniques des neuroleptiques ou des correcteurs pourra aboutir à une rétention aiguë d'urine.

* **Syndrome malin**

Accident le plus redouté, son exceptionnelle gravité engage le pronostic vital (mortalité de 20% sans traitement, de 10% avec). Son incidence est assez faible (<0,5%). Il survient essentiellement en début de traitement, lors de l'usage de la voie parentérale, chez un sujet jeune (20-40 ans), avec une molécule incisive ou lors de l'administration en première intention d'une forme à libération prolongée. Il a cependant été décrit avec toutes les molécules (y compris celles sans indications psychiatriques, comme les neuroleptiques anti-émétiques) - la chlorpromazine semblant la moins impliquée en ce cas -, toutes les posologies, toutes les voies d'administration.

Son expression clinique associe une hyperthermie inexpliquée avec sueurs profuses, pâleur, troubles du tonus, rigidité extrapyramidale, hébétéité, déshydratation, hypotension, tachycardie. Le bilan biologique montrera volontiers une élévation de la CPK et de la LDH, des SGOT et des SGPT, une hyperleucocytose supérieure à 15000 globules blancs par litre avec polynucléose. Des troubles de la vigilance s'installeront en 24 à 48 heures, avec ascension thermique, troubles cardio-respiratoires et neurologiques si le traitement n'est pas suspendu à temps. Des formes plus frustes, avec simplement fièvre et état confusionnel ne sont pas rares. D'autres types de variations thermique (notamment une hypothermie), survenant fréquemment, seront en revanche sans gravité.

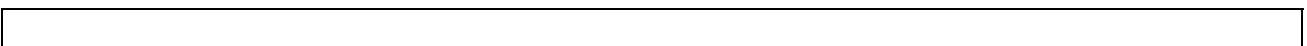
Toute hyperthermie inexpliquée chez un sujet neuroleptisé doit faire suspendre le traitement immédiatement. Le sujet sera transféré en réanimation où l'on instaurera un traitement symptomatique (réhydratation, lutte contre l'hyperthermie, administration de dantrolène (Dantrium^o) en I.V., de la bromocriptine (Parlodel^o), de l'amantadine (Mantadix^o) per os, etc.). Des résultats encore incertains ont été obtenus avec des inhibiteurs calciques ou de l'électroconvulsivothérapie.

La physiopathologie de ce syndrome demeure méconnue. Elle est de toute façon polyfactorielle et implique:

- un trouble central de la thermorégulation par blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques entraînant une production accrue de chaleur
- un blocage cellulaire dopaminergique au niveau de la jonction neuromusculaire périphérique avec augmentation du tonus vasomoteur inhibant la thermolyse
- une dysrégulation dopaminergique D1/D2
- des perturbations du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique dans les fibres musculaires

Une prévention systématique par surveillance quotidienne de la température du sujet et par essai de la tolérance per os préalable de tout NAP s'impose.

A la suite d'un épisode de syndrome malin, la possibilité d'une éventuelle reprise d'un traitement neuroleptique demeure objet de controverse (risque de récurrence voisin de 50%). Certains auteurs, toutefois, initieront après un délai de deux à trois semaines, un nouveau traitement avec une molécule appartenant à une autre famille chimique, avec éventuelle association préventive de bromocriptine (Parlodel^o) pendant quelques semaines.



Contre-indications

Les neuroleptiques n'ont en principe pas de contre-indications absolues, exception faite du phéochromocytome pour les benzamides, des comas toxico-alcooliques.

* Maladies neurologiques

- antécédents d'arriération ou d'encéphalite (risque de syndrome malin accru)
- myasthénie
- épilepsie (prudence avec certaines molécules, cf. supra)
- autres maladies neurologiques évolutives (sclérose en plaque, parkinson, sauf impossibilité majeure)

* Porphyrie : contre-indication discutée; préférer la chlorpromazine.

* Glaucome à angle fermé et troubles uréthro-prostatiques (adénome, cancer): éviter les phénothiazines aliphatiques ou la clozapine.

* Neutropénies, antécédents d'agranulocytose toxique, d'hémopathie toxique : proscrire la clozapine.

* Insuffisance hépatocellulaire : réduire posologie ou espacer les administrations.

* Sujet âgé : éviter les molécules trop sédatives, trop incisives ou trop anticholinergiques.

* Femme enceinte : ne pas administrer de phénothiazines aliphatiques, mais, de toute façon, réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse et renoncer à l'allaitement maternel.

Associations médicamenteuses

Certaines associations sont impérativement surveillées, surtout s'il y a administration concomittante de lithium. Il n'existe pas d'association formellement contre-indiquée (Tableau V).

Le traitement par neuroleptiques

Les spécialités actuellement commercialisées en France sont résumées dans le tableau X.

* **Instauration**

On prescrit des doses progressives, rapidement augmentées pour arriver à administrer 400mg/j de chlorpromazine ou équivalent. Lorsqu'un équilibre est atteint entre effet thérapeutique et survenue d'effets latéraux (pouvant justifier une réduction ultérieure de la posologie), le traitement sera maintenu pendant une période suffisante pour que soient observés les remaiements favorables de la séméiologie ayant fait poser l'indication.

Le traitement extra-hospitalier vise à conserver l'acquis thérapeutique avec la plus petite dose possible. En cas de rechute, il faut souvent hospitaliser le sujet pour réadapter la posologie.

* **Surveillance**

La prescription sera clairement expliquée au patient, qui sera également informé des risques d'effets latéraux. On effectuera un examen initial (NFS, bilan hépatique, bilan ophtalmologique, glycémique, VS, EEG, ECG) et une surveillance clinique étroite (mouvements anormaux, galactorrhée, aménorrhée, etc;) sera instaurée. La clozapine (Léponex^o) donne lieu à une surveillance toute particulière conduite par les centres de pharmacovigilance en raison de ses effets sur la NFS.

* **Arrêt**

Outre un risque grave de rechute psychotique durant les premières semaines, on observe un syndrome général avec nausées, vomissements, insomnie, agitation (surtout avec les molécules très cholinergiques). On décrit des manifestations neurologiques: dyskinésies de sevrage bénignes et fugaces, dyskinésies intermédiaires, corrigées par la réintroduction du traitement, syndrome pseudo-parkinsonien.

Les spécialistes s'accordent actuellement pour alléger le traitement progressivement, de façon à optimiser sa tolérance. un sevrage total demeure cependant rare chez les malades chroniques.

Dans les cures d'entretien, les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) ont un intérêt certain pour traiter les psychoses chroniques:

- suppression de l'astreinte de la prise quotidienne
- diminution relative de la dose mensuelle
- régularisation des taux sériques
- bonne observance même chez les sujets réticents
- moindre tentation pour le prescripteur de modifier anarchiquement la thérapie

Mais ils présentent aussi des inconvénients:

- impossibilité de suspendre le traitement en cas de problème (essayer toujours la molécule correspondante per os auparavant)
- fréquence des signes extra-pyramidaux

Les solvants sont l'huile de sésame ou des mélanges de triglycérides et d'acides gras saturés. Comme avec tous les solutés injectables huileux, il est préférable d'employer des seringues en verre ou, surtout, de ne pas laisser trop longtemps en contact le médicament

et le plastique. Les injections s'effectuent en intra-musculaire profonde dans le muscle fessier, en moyenne toutes les 2 à 3 semaines. Ces formes n'existent qu'avec des molécules incisives.

*** Utilisation en urgence**

Le recours aux neuroleptiques peut concerner des états d'agitation passagers, soit chez un individu atteint d'une pathologie psychique chronique, soit chez un sujet n'ayant aucun antécédent et chez lequel cet état sera déterminé par une situation de crise (environnement, usage de psychotropes comme l'alcool, la cocaïne ou autres). L'usage de la voie injectable est alors habituel (Tableau XI).

Spécialités	D.C.I.	Indications	Présentation	Dose/j (en 3 fois au moins)	Particularités
Butyrophénones					
Droleptan°	dropéridol	grandes agitations agressivité délirante	milieu hospitalier du fait des restrictions récentes d'emploi		
Haldol°	halopéridol	agitations psychomotrices	amp. IM 5mg cp. 1 et 5mg soluté 2%	1 - 4 1- 8 cp. à 5mg	action en 15'
Benzamides					
Tiapridal°	tiapride	agitations éthyliques	amp. IM/IV 100mg cp. 100mg	4 - 12 3 - 8	action rapide effet sédatif
Phénothiazines					
Largactil°	chlorpromazine	agitations psychomotrices	amp. IM 25 et 50mg cp. 25 et 100mg soluté 4%	1 - 3 1 - 2 150 gouttes	action très sédatif surveillance de la tension
Nozinan°	lévomépromazine	agitation avec anxiété	amp. IM 25mg cp. 25 et 100mg soluté 4%	1 - 4 1 - 3 50 à 300 gttes	somnolence surveillance de la tension
Loxapac°	loxapine	agitations psychomotrices, sevrage des toxicomanes	amp. IM 50mg cp. 25 et 50mg soluté buvable	1 - 6	somnolence surveillance de la tension
Thioxanthènes					
Clopixol°	zuclopenthixol (semi-prolongé)	état délirant aigu	amp. IM 25 et 100mg	50 à 150mg	effet rapide

Tableau XI : Principaux neuroleptiques utilisés en urgence psychiatrique