



NEUROLEPTIQUES

Dr D. Leporcq

Dr A.Chikh

PLAN

- Introduction
- Définition
- Effets thérapeutiques
- Indications
- Contre -indication
- Effets indésirables
- surveillance



DÉFINITIONS

- La définition classique bio-comportementale proposé par J.Delay et P.Deniker décrit la classe des NL comme celle de molécules possédant les cinq caractéristiques psycho-physiologiques suivantes :
- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Sédation des états d'excitation et d'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs
- Prédominance des effets sur les régions cérébrales sous corticales



DÉFINITIONS

- NLSG : Regroupement hétérogènes de molécules récentes
- L'action pharmacodynamique sur la neurotransmission est sensiblement différente de celle des NLPG (implications d'autres systèmes de neurotransmission)
- Effets extrapyramidaux plus rares
- Cette classe comprend actuellement :



- *Amisulpride* (Solian)
- *Olanzapine* (zyprexa)
- *Rispéridone* (risperdal)
- *Clozapine* (leponex)
- *Aripiprazole* (abilify)
- *Quétiapine* (xeroquel)
- Liste non exhaustives car il existe d'autres molécules mais non commercialisés en France



EFFETS THÉRAPEUTIQUES

- Les NL ne peuvent être réduits à une action univoque
- Tous les NL n'ont pas une action équivalente, et une même molécule exerce parfois des effets différents en fonction de la posologie



EFFETS THÉRAPEUTIQUES

- **Effet sédatif** : réduction de tension nerveuse, angoisse, ou plus généralement une activité mentale excessive , un effet intéressant en aigu mais à limiter par la suite
- **Effet incisif** : diminution de la quantité et de la prégnance des productions délirantes et hallucinatoires (effets plus tardifs)



EFFETS THÉRAPEUTIQUES

- **Effet antidéficitaire** : il existerait un effet propre des NLP sur symptômes négatifs (effet désinhibiteur) , effet plus marqué avec les NLSG , sachant que ces symptômes conditionnent le pronostic d'intégration social
- **Effet cognitif** : aucune molécule permet d'obtenir une restitution ad integrum des capacités cognitives des patients .

Toutefois plusieurs études tendent à démontrer : amélioration de l'attention, fonctions langagières , les fonctions perceptuelles et exécutives (modérément améliorés)

Les fonctions cognitives sont directement impliquées dans les capacités d'adaptation sociale des patients il est donc important de les compléter par des méthodes thérapeutiques complémentaires (RC)



INDICATIONS : ÉTATS PSYCHOTIQUES AIGUS ET CHRONIQUES

- **Schizophrénies** : parmi les psychoses d'évolution chronique, la Sz est la pathologie où l'effet des NL est le plus constant

L'utilisation des NLSG est recommandés comme ttt de première intention

- **Délires paranoïaques** : peu accessible au ttt, reste indiquée pour effets sédatifs et antiagressifs , le ttt permet parfois une relative mise à distance du délire



INDICATIONS : ÉTATS PSYCHOTIQUES AIGUS ET CHRONIQUES

- **États psychotiques aigus** :les NL permettent le plus souvent l'amendement rapide de la symptomatologie psychotique (délire-hallucination)



INDICATIONS : TROUBLE DE L'HUMEUR

- **Phases aiguës du trouble bipolaire** : elles nécessitent fréquemment le recours à NL à titre adjuvant :
 - ✓ calmer l'agitation maniaque (en association avec ttt thymorégulateurs)
 - ✓ limiter le risque de passage à l'acte et permettre une sédation



INDICATIONS : TROUBLES DE L'HUMEUR

- Certains des NLSG possèdent une indication dans le ttt de **l'accès manique** (*zyprexa-risperdal-abilify*) , le *xeroquel* a également montré un intérêt dans ttt aigu des épisodes dépressifs bipolaires



INDICATIONS : TROUBLES DE L'HUMEUR

- **Traitement de maintenance du trouble bipolaire** : une indication propre aux **NLSG** , leur utilisation est possible en monothérapie, mais aussi en coprescription aux thymorégulateurs
- *Zyprexa, risperdal , abilify, xeroquel*



INDICATIONS : TOC

- **Trouble obsessionnel compulsif** : Formes résistantes et en association avec les ATD sérotoninergiques (ttt de référence) : Risperidone – Olanzapine - Haldol



INDICATIONS : MÉLANCOLIE DÉLIRANTE

- **Mélancolie délirante** : Il y' a eu peu d'études concluantes sur l'intérêt d'associer un NL en particulier au ttt ATD (TC –ISRS)
- Olanzapine + Fluoxétine semble efficace , fréquemment utilisé aux USA



INDICATIONS : TROUBLES DU COMPORTEMENT

- Troubles du comportement : les formes injectables ont l'indication dans le traitement de **courte durée** des états d'agitation et d'agressivité
- *Loxapac* : 2ml=50mg , par voie IM :50 mg x 2 à 3.
- *Tercian* : 5ml=50 mg , par voie IM : 50 mg – 100 mg



INDICATIONS : TROUBLES DU COMPORTEMENT

- **Trouble grave du comportement de l'enfant**
(de plus de 3 ans) avec agitation et agressivité :
Tercian (de plus de 3 ans) : 1 à 4 mg/kg/j –
Tiapridal (plus de 7 ans) : 100-150 mg /j
- **Trouble du comportement du sujet âgé :**
deux situations courantes
 - Agitation en cas de confusion aiguë : (avec ou sans démence associée) : privilégier la monothérapie – ttt de courte durée
 - Agitation, agressivité en cas de maladie d'Alzheimer et apparenté : NL à faible dose + réévaluation fréquente :



- NLPG vs NLSG efficacité comparable , ce sont leurs effets secondaires et anticholinergiques (facteur aggravant la démence) qui vont guider le choix donné
- Risperidone : 0,5 à 2 mg/J
- olanzapine : 2,5 à 5mg /j



INDICATIONS : TROUBLES DU COMPORTEMENT

- **Troubles du comportement et symptômes psychotiques chez parkinsonien** : la clozapine est la plus utilisée , mieux tolérée , la surveillance qu'elle impose limite son utilisation , la Quétiapine bien tolérée et efficace dans cette indication (sédation et hypotension orthostatique)



INDICATIONS : ANXIÉTÉ

- **Anxiété** : avantage de ne pas induire une pharmacodépendance (BZD) , mais l'indication doit être limitée compte tenu du risque dyskinésie tardive
- *Tercian , Nozinan, Haldol, sulpiride* ont l'indications en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles
- *Tercian , nozinan* : indication en association avec ATD dans dépressions sévères



INDICATIONS : AUTRES

- Maladie de Gilles De La Tourette
- Mouvements anormaux dont la chorée de Huntington
- Insomnie rebelle
- Des indications anciennes dans le ttt de certains algies rebelles , nausées, vomissements ou hoquets rebelles semblent remises en cause par de nouveaux médicaments mieux tolérés



CONTRE –INDICATIONS

- On considère classiquement que les NL n'ont pas de contre-indications absolues et communes à toutes les molécules , mais la prudence est requise :
- Phéochromocytome (benzamide)
- GAF et rétention urinaire (phénothiazines : tercián , nozínan...)
- ATCD d'agranulocytose toxique : phénothiazines, clozapine)
- Allongement de l'espace QT
- Syndrome malin des NL



PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Épilepsie
- Angor, arythmies, hypotension orthostatique
- Maladie de parkinson (indication de la clozapine)
- Insuffisance cardiaque, hépatique, rénale
- Diabète (olanzapine, clozapine)
- Grossesse : **halopéridol, chlorpromazine, olanzapine** sont les plus documentés et seront utilisés préférentiellement – amisulpride si intolérance ou inefficacité



EFFETS INDÉSIRABLES

NLPG

- Effets neurologiques
- Hyperprolactinémie
- Symptômes négatifs
- Prise de poids
- Abaissement du seuil épileptogène
- Allongements du QT

NLSG

- Prise de poids (clozolanza)
- Diabète et dyslipidémie
- Allongement du QT
- Hyperprolactinémie
- Abaissement du seuil épileptogène
- Agranulocytose (clozapine)



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- **Dyskinésies aiguës** (dystonie aiguës) : les effets extrapyramidaux les plus précoces (premiers jours du ttt , ou modification posologique),souvent lors de l'instauration d'un NPG
- Tableau de contractures musculaires affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (trismus, protrusion de la langue, blépharospasme) , mais parfois d'autres parties du corps



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- **Syndromes Parkinsoniens** : caractérisés par une akinésie , tremblement de repos et d'action , hypertonie musculaire de type plastique , perte des mouvements automatiques , abolition du reflexe nasopalpebral



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- **Akathisie** : incapacité de garder une position (cela peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les MI à une expressions motrice impérieuse qui peut prendre la forme d'une déambulation impérieuse , impossibilité de rester assis (**Tasikinésie**)
- Fréquente avec les NLPG
- S'exprime souvent au début du ttt , mais peut parfois apparaître plus tardivement associé à des dyskinésies tardives



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- **Dyskinésies tardives (DT)** : mouvements anormaux, involontaires , incontrôlables et répétitifs touchant la face , ou plus rarement le tronc et les membres
- Survenant longtemps après ou au cours d'un ttt prolongé et à forte dose
- Les patients se plaignent peu de ce trouble disgracieux et pénible
- La difficulté de leur ttt
- NLSG induiraient peu ou pas de DT , voire auraient une action curative (clozapine)



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- Crises d'épilepsie : avant une prescription de NLP (clozapine+++, olanzapine++) rechercher ATCD épileptiques
- Exceptionnellement provoquées uniquement par un ttt NLP
- Une épilepsie traitée ou un terrain à risque justifie donc une prescription prudente + surveillance clinique et EEG
- Lorsque des crises surviennent sous NLP , la recherche d'une cause lésionnelle est nécessaire



EFFETS INDÉSIRABLES : NEUROLOGIQUES

- **Risques neurovasculaires** : augmentation du risque d'AVC lors de l'utilisation prolongée de Risperidone (1.4) et d'olanzapine (1.1) chez le sujet âgé



EFFETS INDÉSIRABLES : AUTRES

- Hypotension artérielle
- Effets anticholinergiques
- Prise de poids
- Trouble du métabolisme glucidique



INSTRUMENTATION D'UN TTT NLP

- Examens préalables :
- Examen neurologique (signes neurologiques mineurs)
- Biologie préalable : NFS , créatinine, BH, glycémie, ionogramme sanguin, triglycérides et cholestérol, test de grossesse
- ECG (avant ttt et sous ttt)
- EEG (en cas d'ATCD de comitialité) avant ttt
- Surveillance clinique : T°, TA, transit intestinal, mouvements anormaux, poids



SURVEILLANCE

Points à surveiller	À l'instauration	Surveillance ultérieure
Constantes vitales	FC,TA,T° (1 ^{er} jours du ttt)	Si posologie modifiée
Signes extrapyramidaux(DA, DT)	Evaluation clinique	Evaluation clinique à chaque consultation
Poids	Poids , taille, calcul BMI	
diabete	Glycémie, FDR de diabète	
hyperlipidémie	Cholestérolémie (totale, HDL,LDL) et TG	Annuelle (sauf clozapine)
Hépatique, rénale,hématologique	NFS, BH,BR	
Conduction cardiaque	Mesure du QTc sur ECG	

Points à surveiller	A l'instauration	Surveillance ultérieure
Grossesse	Dosage BHCG	Contaception efficace
Hyperprolactinémie	Recherche hyperprolact.	Recherche annuelle
Fonctions SUP	Mnésiques et attentionnelle (bilan neuropsychologique	Évaluation annuelle



SURVEILLANCE

- **SYNDROME MALIN DES NLP** : rare , grave
- Décrit avec la plupart des molécules
- **Urgence : diagnostique et thérapeutique (pronostic vitale engagé)**
- Clinique : T°+ rigidité extrapyramidale+sueurs profuses + tachycardie+ troubles respiratoires+hypotension artérielle+ troubles de la vigilance



SURVEILLANCE

- Biologie : Hyperleucocytose sup 15000
+ ionogramme perturbé + CPK , LDH , ASAT ,
ALAT , sont augmentés

- *Toute hyperthermie inexpliquée chez un patient traité doit faire suspendre immédiatement le TTT*

