

**Dominique PIETTRE**

*Centre hospitalier Léon Binet  
77488 PROVINS*

## **LES NEUROLEPTIQUES**

Les neuroleptiques font partie de la grande famille des « psychotropes » (du grec, « *psyche* » « l'âme » et « *tropein* : tourner vers) « Comme tout ce qui touche à la « psyché », cela renvoie à la « maladie mentale » et à toute sa connotation morale et sociale... et surtout à nous-mêmes... et à la « normalité » (si tant est que ce terme ait un sens, car entre « normalité et « normalisation », il existe un pas qu'il ne faut pas franchir...) Il est quelquefois dit (cf. Michel Foucault) que les barreaux sont pour les « bien portants » car ainsi, ces derniers ont la preuve « qu'ils ne sont pas comme les autres »

On peut considérer, - à assez juste titre – que la maladie mentale est un « mal-être » et que le malade apporte, via sa maladie, une mauvaise réponse à une bonne question : la difficulté d'être.

Nous ne développerons pas davantage tout cet aspect philosophique de la maladie mentale, (nous renvoyons au cours « névroses et psychoses » de Lydia Fernandez cf. bibliographie) en soulignant toutefois que, si les médicaments et les traitements sont, en première intention, pour les malades, ils le sont – indirectement – pour le personnel soignant et pour les proches des malades auquel ils apportent sécurité et tranquillité (« On donne de la morphine aux malades pour que les médecins puissent dormir » disait Sacha Guitry)

En outre, le médicament n'est pas tout et, outre d'autres thérapies « médicales » (compris la sismothérapie, malgré sa mauvaise réputation) c'est, plus que toute autre pathologie, le relationnel et la communication qui contribuent au soin.

Rappelons aussi l'importance de la morbidité psychiatrique, en particulier de la schizophrénie - dont il sera largement question par la suite - estimée à 1% de la population, soit 400 000 sujets atteints (autant hommes que femmes) avec une apparition de 10 000 nouveaux cas par an, selon l'HAS.

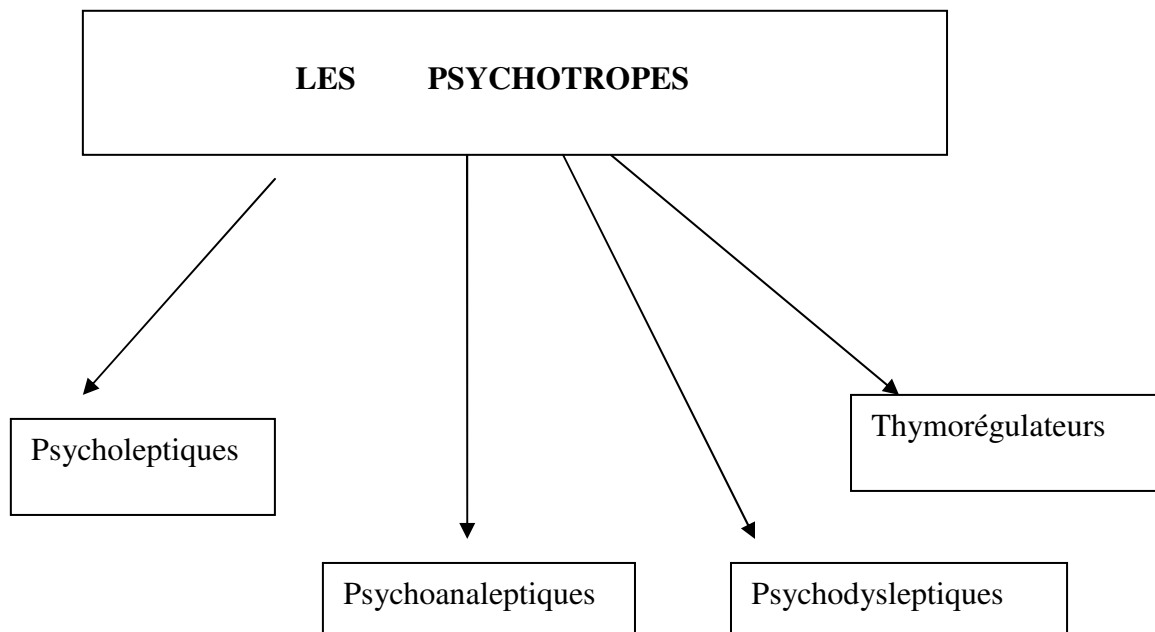
### **1) Neuroleptiques et psychotropes**

#### **1.1) Définition d'ensemble des psychotropes**

« Les psychotropes sont des médicaments qui ont la propriété de *modifier l'activité mentale*, soit par leurs *propriétés sédatives*, (du latin *sedare, soigner, apaiser*) soit par leurs *propriétés stimulantes*.

Continuons par la classification datant de 1957 de Jean Delay et Pierre Denicker, les deux psychiatres de Sainte Anne, suite à l'utilisation du premier « neuroleptique ». On distingue

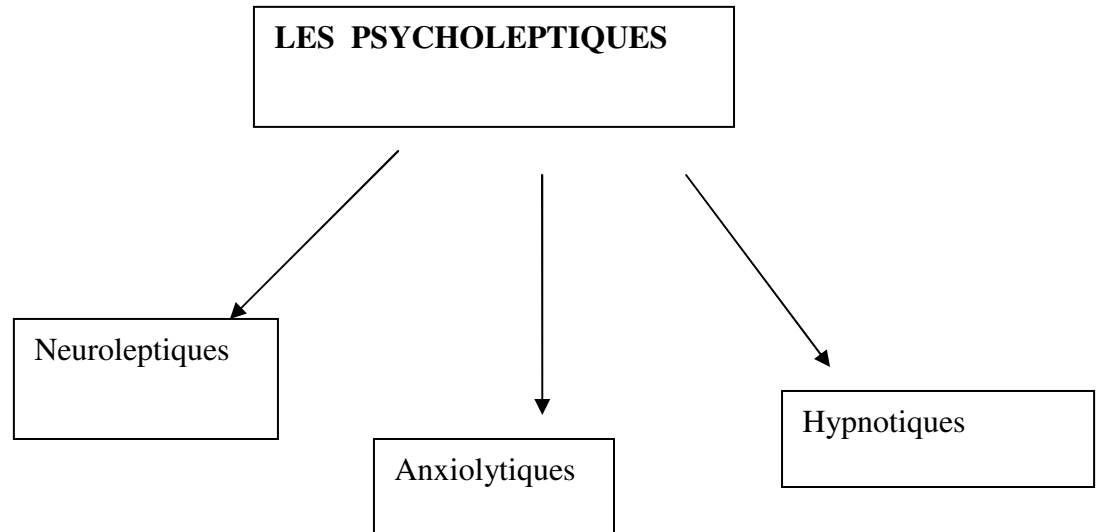
- les **psycholeptiques** (action *sédative* sur l'activité mentale) la syllabe « leptique » vient du grec *leptein* : saisir
- les **psychoanaleptiques** (du grec *ana* : vers le haut) action *stimulatrice* sur l'activité mentale Delay et Denicker ont fait une distinction (abandonnée aujourd'hui) entre
  - **nooanaleptiques** (du grec : *nous, noos*, : *l'esprit*) genre café, amphétamines... plutôt classés maintenant comme psychodysleptiques
  - **thymoanaleptiques** (du grec *thymos* : le cœur) stimulation de l'humeur regroupant les antidépresseurs.
- les **psychodysleptiques** du grec *dys* : de travers) action qui *dévient* l'activité mentale
- les **thymorégulateurs** : action régulatrice *de l'humeur*



Continuons par une classification d'ensemble des psychotropes (empruntée à Hervé Allain) qui fait éclater « les psycholeptiques en trois sous-groupes »

**Les psycholeptiques** sont composés de trois sous groupes :

- 1.1) les neuroleptiques sont les médicaments indiqués dans le traitement des psychoses (NB. Se méfier de la traduction anglaise de neuroleptique « major tranquillizer »)
- 1.2) les anxiolytiques, comme leur nom l'indique, sont indiqués dans le traitement des anxiétés rebelles et pathologiques.
- 1.3) Les hypnotiques sont les médicaments indiqués dans le traitement des insomnies



### **Les psychostimulants (ou psychoanaleptiques)**

1.4) les antidépresseurs, comme leur nom l'indique sont indiqués dans le traitement des dépressions. Ils font partie de l'ancien groupe plus précis des *thymoanaleptiques*

1.5) les psycho stimulants, comme leur nom l'indique, sont les médicaments indiqués dans le traitement des troubles de la vigilance, de la narcolepsie, et (un peu paradoxalement) des troubles de l'hyperactivité. Ils font partie de l'ancien groupe des « nooanaleptiques »

### **Les thymorégulateurs**

1.6) On commence aussi à utiliser un nouveau terme : les psychoisoleptiques (du grec *isos* : *égal*)  
les thymorégulateurs sont les médicaments indiqués dans le traitement des troubles de l'humeur.

### **Les psychodysleptiques**

1.7) les psychodysleptiques ne sont pas, à proprement parler des médicaments (c'est même le contraire !) mais ce sont toutes les substances – le plus souvent illicites – qui dévient l'activité psychomotrice. Il est toutefois nécessaire, du point de vue santé publique, de répertorier ces substances pour leur adapter toute la législation afférente (cf. « Convention internationale de Vienne sur les substances psychotropes »)  
[http://www.blocpot.qc.ca/files/convention\\_1971\\_fr.pdf](http://www.blocpot.qc.ca/files/convention_1971_fr.pdf)

## 2) **Historique de la « découverte » des neuroleptiques (NL)**

Elle est partie d'un précurseur synthétisée des 1883 par un allemand (Bernsthen) la phénothiazine.

En 1934 et jusque après-guerre, on s'intéressa aux propriétés antimalariques de ce produit Les résultats ne furent pas probants, mais par contre, on découvrait ses propriétés antihistaminiques et sédatives et cela a aboutit à la mise au point d'un précurseur, encore commercialisé aujourd'hui : la prométhazine (Phenergan™)

Pendant ce temps, un chirurgien militaire, Henri Laborit engagé en Indochine, recherchait un moyen de mettre en "hibernation artificielle" les blessés afin de pré-traiter le « choc chirurgical ». Ses travaux aboutirent à un échec et Laborit fut muté en métropole (au Val de Grâce). où il continua néanmoins ses recherches sur l'intérêt de la prométhazine associée aux anesthésiants et à des procédés d'hibernation. Dans cette optique, Rhône-Poulenc lui procura un nouveau produit synthétisé en 1950 : la **chlorpromazine**. Laborit et l'anesthésiste Pierre Huguenard (1921-2006) par la suite, réanimateur à Henri Mondor, notent dans un article « *l'état de désintéressement psychique* » des malades.

Suite à cette publication, Delay et Deniker, testèrent cette nouvelle molécule, en abandonnant de façon fortuite les vessies de glace (difficultés de la pharmacie de Sainte Anne à fournir les glaçons en quantité suffisante !) : Le produit en question sera commercialisé sous le nom de **LARGACTIL**, (large action) C'était en 1952...

Ils sortaient la psychiatrie du simple enfermement des « fous » que l'on « calmait » par la camisole de force ou l'électrochoc. L'apaisement de schizophrènes délirants permettait –enfin - une communication avec ces patients réputés incurables. Une « libération » façon Pinel retirant les chaînes des aliénés. On reprochera ensuite, de façon malveillante à tous les psychotropes de redevenir « une camisole chimique »

Delay et Denicker créent le mot « neuroleptique (du grec « *qui saisit le nerf* ») en 1957. La révolution pharmacologique de ces années là allait substituer aux chocs électriques et autres chocs insuliniques une véritable chimiothérapie psychotrope et orienter la recherche vers la neuro-psycho-pharmacologie, qui, elle allait se servir des procédés physiques nouveaux, comme le scanner, l'IRM et la médecine nucléaire

De ces balbutiements, retenons déjà *l'action assez large, sédative* en particulier et *l'action sur les centres thermiques* de la chlorpromazine.

Quant à Laborit, il continua ses travaux jusqu'à sa mort en 1995 à l'Hôpital Boucicaut de Paris, dans le laboratoire d'eutonologie, autofiancé par les redevances de ses brevets.

### 3) Mode d'action des neuroleptiques (NL)

En étant simpliste (car tout n'est pas connu) on dira que les neuroleptiques sont des **antagonistes dopaminergiques non sélectifs** (d'où les nombreux effets végétatifs) En effet, on a dénombré cinq récepteurs à la dopamine, les neuroleptiques agissent à peu près sur tous et, lorsque les médicaments sont réputés « sélectifs » de certains récepteurs (ce qui est moins vrai qu'il n'y paraît) il n'y a pas corrélation entre l'action antipsychotique et les récepteurs.

.Les neuroleptiques diminuent le fonctionnement des neurones dopaminergiques en bloquant les récepteurs post-synaptiques de tous les systèmes dopaminergiques

- Nigrostriale à l'origine des effets extrapyramidaux ;
- Limbique et corticale, impliquées dans les effets neuropsychologiques. ;
- Hypothalamique, d'où résultent les effets endocriniens et végétatifs des neuroleptiques.

Les neuroleptiques bloquent aussi d'autres récepteurs :

- adrénérgiques, d'où l'effet hypotenseur orthostatique et sur le rythme cardiaque
- cholinérgique, par diminution des sécrétions

- histaminergique, avec sédation et baisse de la vigilance

En outre, le « modèle » initial est aujourd'hui remis en question (on considère la dopamine comme « la bonne à tout faire » des neurorécepteurs, selon, le Pr J-P Tassin) et tenu pour incomplet, car ne prenant pas en compte le rôle de la sérotonine ni de la noradrénaline

#### 4) **Effets des neuroleptiques sur le SNC**

Nous donnons ici la première description des principaux effets psycho-physiologiques des NL selon Delay et Deniker

- *Création d'un état d'indifférence psycho-motrice ;*
- *Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation ;*
- *Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;*
- *Production de symptômes extra-pyramidaux et végétatifs ;*
- *Action sous-corticale prédominante (c'est-à-dire, dans les zones sous-corticales du SNC)*

Pour être plus complet (d'après J-L Simon) et cela a servi à des tentatives de classifications des neuroleptiques, voici une description des effets cliniques observés avec les NL.

##### - **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 avec certaines molécules ou lors de l'utilisation de butyrophénones (halopéridol HALDOL) à faibles posologies.

##### **Effet antipsychotique**

Une réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire survient en quelques jours ou quelques semaines. C'est l'effet thérapeutique majeur de ces médicaments;

##### **Effet antidéficitaire**

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

##### **Ce descriptif est repris et complété par le tableau suivant (plus complet)**

(d'après J-L Sénon, faculté de médecine de Poitiers)

<b>ACTIVITE</b>	<b>CONSEQUENCES PRATIQUES</b>
<b>Sédative</b>	Indifférence psychomotrice, avec relative conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles
<b>Antipsychotique</b>	Diminution des manifestations psychosensorielles ( <u>hallucination, délire</u> )
<b>Antidéficitaire</b>	Amélioration de la passivité et de l'apragmatisme du schizophrène, avec reprise des activités et des initiatives. Restauration de la communication (survient seulement au bout de plusieurs mois) <u>mais avec réactivation de l'anxiété</u> et tendances suicidaires, avec risques de passage à l'acte
<b>Extrapyramidale</b>	Manifestation d'akinésie et autres troubles moteurs
<b>Hypothermisante</b>	Activité sur les centres hypothalamiques, <b>pouvant s'inverser en « syndrome malin aux neuroleptiques »</b>
<b>Action GABAergique</b>	Diminution du seuil épileptogène, participation aux mouvements anormaux
<b>Action antiémétique</b>	(lié à l'action dopaminergique) action sur le CTZ chemoreceptive Trigger Zone ou « zone chimiosensible émétogène »

### 5) Effets des neuroleptiques hors SNC

<b>ACTIVITE</b>	<b>CONSEQUENCES PRATIQUES</b>
<b>Système nerveux autonome</b>	1) <u>action parasympholytique</u> : diminution des sécrétions (risque de glaucome, glaucome prostatique et <u>sécheresse de bouche</u> ) 2) <u>action parasymphomimétique</u> : hypotension orthostatique 3) <u>Syndromes extrapyramidaux</u> (d'origine végétative) mais que l'on peut rapprocher cliniquement des syndromes extrapyramidaux imputables au SNC
<b>Rythme cardiaque</b>	Ralentissement du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT
<b>Troubles hormonaux</b>	1) <u>Troubles sexuels</u> Baisse de la libido (H et F), troubles de l'éjaculation, aménorrhée, <u>galactorrhée</u> 2) <u>Troubles métaboliques</u> Prise de poids, perturbation du bilan lipidique <u>Effets diabétogènes</u> (surtout chez les NL récents)
<b>Effet lié à la formule chimique des NL</b>	Photosensibilisation, avec dépôts cornéens
<b>Toxicité hématologique</b>	Agranulocytose et leucopénie

## 6) Les neuroleptiques existants

Il existe plusieurs classes pharmacologiques se définissant par leur structure chimique (indiquée en gras dans le tableau suivant) Dans la pratique, nous nous limiterons à une classification du point de vue clinique:

- i. **neuroleptiques** de 1<sup>ère</sup> génération (NLPG), associés à des effets indésirables neurologiques
- ii. **neuroleptiques** de 2<sup>de</sup> génération (NLSG), mieux tolérés sur ce plan

Le concept de « deuxième génération » correspond simplement à l'apparition récente de nouveaux NL mieux tolérés (à partir des années 1991)

### Note pratique pour les étudiants infirmiers

Ces tableaux sont volontairement exhaustifs et comprennent, comme pour tout document écrit, les dénominations communes internationales (DCI). Nous avons mis (à l'intention d'autres lecteurs) une classification chimique. Dans la pratique, ne retenir que

- 1) les noms commerciaux ;
- 2) les noms des seuls médicaments utilisés dans votre hôpital (se renseigner dans les services de soins ou à la pharmacie)
- 3) les « groupes chimiques » mis en gras ci-dessous vous permettront de vous repérer lorsqu'ils sont cités dans les publications.

### 6.1) NL de première génération (NLPG)

Dénominations communes	Nom commercial
<b><u>Phénothiazines</u></b>	
chlorpromazine	LARGACTIL
lévomépromazine	NOZINAN
cyamémazine	TERCIAN
fluphénazine	MODITEN, MODECATE
pipotiazine	PIPORTIL
périciazine	NEULEPTIL
flupenxitol	FLUANXOL
loxapine	LOXAPAC
<b><u>butyrophenones</u></b>	
halopéridol	HALDOL
pipampérone	DIPIPERON
pimozide	ORAP
<b><u>benzamides substitués</u></b>	
sulpiride	DOGMATIL
sultopride	Sultopride PANPHARMA
amisulpride	SOLIAN
tiapride	TIAPRIDAL

## 6.2) NL de seconde génération (NLSG)

Dénominations communes	nom commercial
<b>Dibenzodiazépines</b>	
clozapine	LEPONEX
olanzapine	ZYPREXA
<i>Quetiapine</i>	<i>SEROQUEL (statut spécial ATU nominative)</i>
<b>Quinolinone</b>	
aripiprazole	ABILIFY
<b>Benzisoxazole</b>	
risperidone	RISPERDAL

## 6.3) Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) sont, comme leur nom l'indique, des médicaments qui s'administrent tous par *voie intramusculaire*, à raison de une injection toutes les deux à trois ou plus, semaines selon la spécialité (avec une exception : le clopixol ASP™ d'une durée seulement de 3 jours)

Ils permettent un traitement dans des structures légères d'hospitalisation (HDJ...) mais ne sont utilisables *que chez des malades stabilisés*

Lors de la première injection, (technique générale des « relais ») on procède à une administration simultanée d'un NL « classique » à demi-vie courte et du NAP. Le NL à demi-vie courte doit être poursuivi jusqu'à ce que le NAP commence à agir.

Dénomination commune	NOM DE SPECIALITE	Délai d'obtention du taux sérique maximum	Demi-vie	Délai séparant deux prises
Fluphénazine décanoate	MODECATE	48 h	7- 10 j	3-4 semaines
Perphénazine oenanthane	TRILIFAN RETARD	12h - 5 jours		2-4 semaines
Flupenxitol décanoate	FLUANXOL	11 – 17 j		2-3 semaines
Zuclopenthixol acétate	CLOPIXOL ASP	36 h		<b>2-3 jours</b>
Zuclopenthixol décanoate	CLOPIXOL AP	1 semaine	19 jours	2-4 semaines
Pipotiazine palmitate	PIPORTIL L4	5 – 11 jours		4 semaines
Halopéridol décanoate	HALDOL DECANOAS	1 – 2 jours	3 semaines	3-4 semaines
Rispéridone (en suspension)	RISPERDAL CONSTA	4-6 semaines		2 semaines

*Tableau des NAP*

7) **Classification des NL par type d'activité clinique (d'après Denicker et Ginestet)**

N.B. Ce tableau ne concerne que les NLPG. Cette classification (établie en 1975) reprend, pour les seuls pôles sédatifs et antidéficitaires, l'ancienne classification de Revol et Lambert de 1960 et y intègre les effets végétatifs et extrapyramidaux. Par contre, la dissociation des effets végétatifs et extrapyramidaux des NLSG ne permet pas de les intégrer dans ce tableau.

<b>ACTION SEDATIVE</b>	<b>EFFETS VEGETATIFS DOMINANTS</b>
<i>Dénominations communes</i>	<i>noms commerciaux</i>
Chlorpromazine Lévomépromazine Cyamémazine Tiapride	LARGACTIL NOZINAN TERCIAN TIAPRIDAL
Pipampérone Halopéridol Fluphénazine Pipotiazine	DIPIPERON HALDOL MODITEN PIPORTIL
Loxapine Sulpiride Sultopride Flupenxitol	LOXAPAC DOGMATIL Sultopride Panpharma FLUANXOL
<b>ACTION DESHIBITRICE</b>	<b>EFFETS EXTRA PYRAMIDAUX DOMINANTS</b>

8) **Autre classification cliniques existantes : classification en fonction de la puissance :**

Cette classification est très utilisée aux Etats-Unis. Elle consiste à comparer la dose thérapeutique d'un médicament donné à une dose de 100 mg de chlorpromazine. Ainsi, 2 mg d'halopéridol équivaut à 100 mg de chlorpromazine, on en conclut que l'halopéridol est cinquante fois plus puissant que la chlorpromazine.

Tous les neuroleptiques possèdent les mêmes effets thérapeutiques, leurs différences résidant avant tout dans la fréquence et la diversité de leurs effets indésirables.

MEDICAMENTS	RAPPORT / LARGACTIL (x mg équivaut à 100mg de Largactil)
LARGACTIL® <i>chlorpromazine</i>	100
RISPERDAL® <i>rispéridone</i>	2
MODITEN® (Modécate®) <i>fluphénazine</i>	2
HALDOL® <i>halopéridol</i>	2
LOXAPAC® <i>loxapine</i>	10
LEPONEX® <i>clozapine</i>	100
SOLIAN® <i>alisulpride</i>	100
TIAPRIDAL® <i>tzaizaprid<sup>e</sup></i>	100
NEULEPTIL® <i>périciazine</i>	50

9) **Indications des neuroleptiques (d'après l'American Psychiatric Association APA 2004)**

- **9.1) Indications principales : LES PSYCHOSES :**
  - aiguës : trouble schizophréniforme, épisode maniaque, mélancolie délirante
  - chroniques : schizophrénie, trouble délirant
- **9.2) Indications annexes :**
  - **Troubles psycho-comportementaux des démences**
    - manifestations comportementales des troubles de personnalité (anti-sociale, borderline...)
    - Trouble obsessionnel compulsifs (TOC) et maladie de Gilles de la Tourette (en association aux antidépresseurs lorsque le patient est résistant aux NL)

**10) Indications différentielles des neuroleptiques (d'après l'AMM)**

- 1) Psychoses aiguës ou chronique de l'adulte : ***pratiquement tous***
- 2) Ttt de la manie et prévention des récurrences: olanzapine ZYPREXA®

- 3) Troubles du comportement de l'enfant: périciazine NEULEPTIL<sup>®</sup>, lévomépromazine NOZINAN<sup>®</sup>, cyamémazine TERCIAN<sup>®</sup>, tiapride TIAPRIDAL<sup>®</sup>
- 4) Episode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur):lévomépromazine NOZINAN<sup>®</sup>, cyamémazine TERCIAN<sup>®</sup>
- 5) Anxiété (si échec des thérapeutiques habituelles): halopéridol HALDOL<sup>®</sup>
- 6) Agitation et agressivité (éthylisme et sujets âgés): tiapride TIAPRIDAL<sup>®</sup>
- 7) Algies intenses et rebelles, chorées, Gilles de la Tourette : tiapride TIAPRIDAL<sup>®</sup>
- 8) Troubles psychotiques au cours du Parkinson (en cas d'échec des thérapeutiques habituelles): clozapine LEPONEX<sup>®</sup>
- 9) Vomissements lors des traitements antimétaboliques : halopéridol HALDOL<sup>®</sup> (N.B. indication plutôt ancienne, car il existe maintenant des antiémétiques plus puissants - les « sétrons »- utilisées dans les chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes)

## **11) Description des effets indésirables des neuroleptiques (différences entre NLPG et NLSG)**

### **11.1) NLPG NLSG**

- **11.1.1) Sur le SNC**
- 
- Symptômes négatifs (confusion, idées suicidaires)
- Hypothermie
- Syndrome malin aux neuroleptiques *engageant le pronostic vital*
- Abaissement du seuil épileptogène
- Effets extrapyramidaux se confondant cliniquement avec les « effets neurologiques » mentionnés ci-dessous

### **11.1.2) Sur le SNA et les équilibres hormonaux**

- Effets neurologiques (Syndromes parkinsoniens et apparentés : dyskinésies précoces et tardives) *surtout NLPG*
- Effets anticholinergiques (sécheresse de bouche et autres sécrétions)
- Allongement du QT
- Hyperprolactinémie, surtout avec les *benzamides substitués* (SOLIAN<sup>™</sup>...)
- Troubles sexuels
- Prise de poids et effet diabétogène (*NLSG*) sauf loxapine LOXAPAC<sup>™</sup> (NLPG) et aripirazole (ABILIFY<sup>™</sup>) NLSG

### **11.1.3) Hors système nerveux et équilibre hormonal**

- Agranulocytose par effet auto-immun (chlorpromazine/ LARGACTIL<sup>™</sup> et surtout clozapine/LEPONEX<sup>™</sup> qui imposera un suivi spécifique (cf. infra)
- Dépôts cornéens et photosensibilisation (liée à la formule chimique du groupe des phénothiazines)

## 11.2) Effets propres ou plus marqués chez les NLSG

Absence d'effets extrapyramidaux

Abaissement du seuil épileptogène

Prise de poids : clozapine (LEPONEX™) et surtout olanzapine (ZYPREXA™)

Une exception : l'aripiprazole (ABILIFY™)

Diabète et dyslipidémie (clozapine et olanzapine) LEPONEX™ et ZYPREXA™

- Hyperprolactinémie (rispéridone) RISPERDAL™
- Agranulocytose (déjà cité) : clozapine LEPONEX™

## 12) Description détaillée des effets indésirables des NL, prévalence, surveillance et traitements correctifs éventuels

### 12.1) Syndrome malin (SMN) des NL

- Incidence faible (0,02 à 2,5% des sujets traités par NL) mais **METTANT EN CAUSE LE PRONOSTIC VITAL**

- **Rigidité musculaire** (avec élévation des CPK) et **hyperthermie** (SMN d'autant plus sévère que  $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$ ), troubles neurovégétatifs (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, tension artérielle variable), troubles de conscience, hyperleucocytose et déshydratation.

- **En l'absence de traitement : décès possible en 24-48 heures** (20% de mortalité).

- Fréquence relative : sexe masculin, âge < 40 ans, trouble bipolaire, administration parentérale de NL, début du traitement, existence d'un trouble cérébral organique et association de psychotropes.

-Diagnostic différentiel : **syndrome extra-pyramidal, infection, coup de chaleur**, hémorragie méningée et catatonie.

- **Interruption du traitement NL au moindre doute** (+ hospitalisation)

- **Transfert en réanimation** si troubles neurovégétatifs, déshydratation,  $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$ , troubles de conscience. (Se rappeler que l'individu tolère mieux le froid que la chaleur)

- **Traitement symptomatique** (antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation) +/- agoniste dopaminergique (bromocriptine PARLODEL™ jusqu'à 60 mg/j per os) ou dantrolène DANTRIUM™ (2 à 10 mg/kg/j IV ou 200 mg/j PO) mais administré en réanimation.

### 12.2) Epilepsie sous NL

**Tous les NL sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.**

Toutefois, l'expression clinique de cette modification EEG est rare, sauf avec la clozapine (LEPONEX™)

Il semble que parmi les NLPG : certains augmentent notablement le *risque d'épilepsie* (ex chlorpromazine) LARGACTIL™, d'autres sont associés à un risque plus faible (ex halopéridol, (HALDOL™) fluphénazine (MODITEN™) La prescription de tout NL (en particulier de la clozapine (LEPONEX™) et dans une moindre mesure de l'olanzapine

Si ces antécédents sont avérés, il faut instaurer une *surveillance clinique et EEG* lors de l'instauration du NL.

Il est également nécessaire de prévenir de possibles interactions médicamenteuses ou un abus concomitant de toxiques abaissant le seuil épileptogène.

Lorsque des crises surviennent sous NL, la *recherche d'une cause lésionnelle* est nécessaire.

L'épilepsie iatrogène reste un diagnostic d'élimination.

### **12.3) Fréquence du syndrome parkinsonien**

- Les NLPG étaient très mal tolérés de ce point de vue, avec une prévalence de ce syndrome > 10 % avec les phénothiazines aliphatiques et > 30 % avec l'halopéridol. Ceci contre-indiquait leur utilisation dans la maladie de Parkinson.
- Par contre, l'olanzapine (ZYPREXA™) à doses modérée et la clozapine (LEPONEX™) entraînent peu de syndromes parkinsoniens quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anticholinergique propre pour la clozapine (LEPONEX™)
- La rispéridone (RISPERDAL™) (< 6mg/jour) et l'amisulpride (SOLIAN™) (<400mg/jour) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. Enfin, l'aripiprazole (ABILIFY™) semble très bien toléré de ce point de vue avec une prévalence du syndrome parkinsonien proche de celle du placebo

### **12.4) Les dyskinésies aiguës**

- Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou HALDOL®) Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de *contracture musculaire* affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps.

#### **12.4.1) L'akathisie**

- L'akathisie fait partie des dyskinésies aiguës. C'est *l'incapacité de garder une position* (cela peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse qui peut prendre la forme d'une tasinésie ou déambulation impérieuse, d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis)

- L'akathisie est extrêmement fréquente avec les NLPG : sa prévalence peut atteindre 50% des patients dans certaines études.
- Elle est dépendante des posologies employées et peut s'accompagner d'un vécu déplaisant que l'on a pu interpréter comme une akathisie d'expression psychique (incapacité de stabiliser sa pensée, anxiété importante avec parfois des idées de suicide)
- Elle s'exprime souvent au début du traitement (elle pourra dans ce cas être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible), mais elle peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives.

#### **12.4.1.1) Prévalence de l'akathisie**

- L'akathisie est globalement moins fréquente avec les NLSG
- Il existe d'importantes différences entre les médicaments employés:
- Elle est très peu présente chez les patients traités par clozapine, olanzapine ou amisulpride (LEPONEX<sup>TM</sup>, ZYPREXA<sup>TM</sup>, SOLIAN<sup>TM</sup>)

#### **12.4.1.2) Traitement de l'akathisie**

*Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie.*

On peut avoir recours :

- à un **changement de NL** ;
- - à l'utilisation de **bêta-bloquants** (propranolol, AVLOCARDYL<sup>®</sup>, en prenant garde aux CI que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud). Ce médicament représente le traitement de référence de l'akathisie induite par les **neuroleptiques**.
- **aux benzodiazépines**, telles que le clonazépam (RIVOTRIL<sup>®</sup>) à la posologie de 1,5 à 3 mg par jour. (NB toutes les benzodiazépines ne sont pas équivalentes entre elles)
- à **un antidépresseur** : la miansérine (ATHYMIL<sup>®</sup>)

#### **12.4.2) Corrections des dyskinésies aiguës**

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des **anticholinergiques** (tropatépine ou LEPTICUR<sup>®</sup>, bipéridène ou AKINETON retard<sup>®</sup> et trihexyphénidyle ou ARTANE<sup>®</sup> ou encore PARKINANE retard<sup>®</sup>)

- Lorsque la crise est présente, il faut utiliser un anticholinergique par voie injectable **La prévention systématique des dyskinésies aiguës** par l'administration per os d'anticholinergiques **n'est plus recommandée avec les NLPG**, du fait des EI des correcteurs. Avec les NLSG, **cette pratique n'a plus cours**

(Cf. recommandation de l' HAS de juin 2007, guide des ALD, N° 23 « schizophrénie »)

### **12.5) les dyskinésies tardives (DT)**

Les dyskinésies tardives sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de *contracture musculaire* affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps

- Les DT peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un *traitement par NL d'une durée d'au moins 3 mois* ou 1 mois chez la personne âgée, selon le DSM-IV, que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu
- Le risque augmente progressivement au cours des *5 premières années* de tt, après quoi il se stabilise

Un patient n'ayant pas développé de DT durant les 5 premières années présente un risque plus faible durant la période de 5 ans qui suit et un risque encore plus faible pendant la période de 5 ans ultérieure

### **12.6) Effets anticholinergiques**

- Ils sont responsables de :
  - *sécheresse buccale* (risque de caries) sauf la clozapine (LEPONEX<sup>TM</sup>) qui peut avoir un effet paradoxal inverse ;
  - diminution de la motilité intestinale (*constipation*)
  - ralentissement de la vidange gastrique (risque de *RGO, nausées* ;
  - troubles de la déglutition avec *fausses routes* (risque aggravé par la présence de DT)
  - troubles de la miction (*rétention aiguë d'urine*)
  - *troubles de l'accommodation* et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen (apparition de *glaucome*)
- CI des NL anticholinergiques en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate avec dysurie.
- *Surveillance du transit intestinal* pour éviter les complications d'une constipation rebelle, pouvant aller jusqu'à la pseudo-obstruction colique aiguë (*décrite lors de l'utilisation de clozapine* (LEPONEX<sup>TM</sup>))
- La constipation peut être associée à un ralentissement de la résorption intestinale pouvant retentir sur la pharmacocinétique des médicaments pris par le patient ;
- Prévention de la constipation : régime riche en fibres ;
- *Traitement de la constipation* par laxatifs non irritants :
  - *laxatifs osmotiques* (lactulose DUPHALAC<sup>®</sup> ou IMPORTAL<sup>®</sup>)
  - *mucilages* (Normacol<sup>®</sup> ou huile de paraffine = gelée Lansoyl<sup>®</sup>)
- *Traitement de la sécheresse buccale :*
  - *Sulfarlem S25<sup>®</sup>* (3 à 6 cp/jour), pastilles SST<sup>®</sup> à sucer
  - mastication de *chewing-gums sans sucre* (stimulation salivaire d'origine mécanique)

- **Ne pas consommer de boissons sucrées** car elles aggravent prise de poids et risque de caries.
- Utilisation de gels buccaux comme AEQUASYLAL™
- Penser aussi, en cas de sevrage alcoolique... à la tentation de l'alcool

### **12.7) Allongement du QT et risque d'hypotension orthostatique**

- **Pratiquement TOUS LES NL (PG comme SG) présentent ce risque**
- Risque de **torsade de pointes** (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) de **fibrillation ventriculaire** et de mort subite
- Intervalle QT = intervalle entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire (du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T)
- Le QT peut varier au cours de la journée et il est un peu plus long chez la femme
- Seuil pathologique :
  - QTc  $\geq$  450 ms chez l'homme
  - QTc  $\geq$  470 ms chez la femme
  - en dessous de 500 ms, le risque de torsades de pointes est peu important.
- Risque de mort subite x 2,4 lors d'un traitement par NL
- **Risque majoré** par la dose (risque accru en cas de surdosage, d'utilisation de la voie IV ou de neuroleptisation rapide) et **association avec un antiarythmique** de type Ia ou III (risque de 1 à 5%), avec d'autres NL, des antihistaminiques H1, certains antibiotiques (macrolides ou quinolones) des antidépresseurs tricycliques, des antiviraux, de la fluoxétine, (PROZAC) des triptans (antimigraineux) et du lithium ([www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))
- **Risque accru par l'existence d'une pathologie cardio vasculaire** : (consommation de digoxine, sexe féminin, hypokaliémie (favorisée par les diurétiques), hypocalcémie ou hypomagnésémie...)
- Recherche systématique d'antécédents cardiovasculaires familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope), en dehors des situations d'agitation
- Allongement congénital de l'espace QT = CI / NL

**ECG avec mesure de l'intervalle QTc avant l'instauration du traitement**, puis surveillance de l'ECG. Citons un protocole exhaustif « **Surveillance cardiologique des patients sous neuroleptiques** » transmis par les pharmaciens au CH Valvert (13)

<http://www.adiph.org/survcardioneuroleptiques.pdf>

### **12.8) Accidents vasculaires cérébraux**

Certains neuroleptiques, en particulier la rispéridone (RISPERDAL™) et l'olanzapine (ZYPREXA™™) augmentent le risque relatif d'accident vasculaire cérébral chez la personne âgée. En conséquence, une recommandation de l'AFSSAPS datant de 2004 contre-indique ces neuroleptiques chez ces patients

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/040301.htm>

### **12.9) Hyperprolactinémie**

- Les NL induisent en général une **hyperprolactinémie** inférieure à 100 ng/ml

- Responsable *d'une galactorrhée et d'une aménorrhée* (même si celle-ci pourrait résulter des effets inhibiteurs des **neuroleptiques** sur la FSH (folliculine stimulating hormon) et la LH (luteinising hormon)
- Dépend de la posologie, de la durée du traitement, du type de NL:
  - fréquent avec *rispéridone* (RISPERDAL™) *amisulpride* (SOLIAN™) et toutes les *benzamides* ;
  - peu fréquent avec clozapine.
- L'association à une contraception orale augmente le risque de galactorrhée.
- Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée. Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépend du ratio androgènes/oestrogènes.

### 12.10) Troubles métaboliques : Prise de poids

- Causée par de nombreux NL, qu'ils soient de première ou de deuxième génération
- Débute généralement dès l'instauration du traitement
- Le poids peut se stabiliser ou parfois décroître après un an
- Cet EI est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardio-vasculaire et métabolique
- L'obésité, que l'on définit par un IMC (indice de masse corporelle) (= poids (kg)/taille(m)<sup>2</sup>) > à 30, favorise:
  - complications ostéo-articulaires mécaniques
  - Diabète type II
  - hyperlipidémies

#### 12.10.1) Mécanisme de la prise de poids

La prise de poids sous NL peut être liée à trois types de facteurs

- une augmentation de l'apport calorique
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation provoquée par les NL)
- une diminution du métabolisme de base

Augmentation de l'apport calorique

- L'augmentation de l'apport calorique est probablement la conséquence d'une *augmentation de l'appétit des patients*.
- L'appétit et le poids corporel sont régulés par les systèmes histaminergiques et sérotoninergiques
- L'action des NL sur ces deux types de récepteurs favorise la prise de poids :
  - les antihistaminiques H1 ne sont pas seulement sédatifs: ils augmentent également l'appétit et le poids. Les NL ayant des propriétés antihistaminiques augmentent particulièrement le poids
  - la sérotonine diminue l'appétit ; inversement le blocage des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> par certains NL l'accroît.
- Des *facteurs génétiques* pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de l'appétit consécutive à la prise de NL:

### 12.10.2) Diminution du métabolisme de base

- Peut expliquer la prise de poids de patients n'ayant pas augmenté leur ration alim.
- Une diminution minimale de la consommation d'énergie au repos (représentant 70 % de la dépense d'énergie quotidienne) suffit
- Cette consommation (et la régulation des apports alim.) dépend du taux de **leptine**
- Cette hormone, sécrétée par les adipocytes proportionnellement à la masse grasseuse, agit sur des récepteurs hypothalamiques spécifiques (réduction de l'appétit et augmentation de la thermogenèse par stimulation du système sympathique)
- La stimulation du catabolisme lipidique et l'action sur le centre hypothalamique de la satiété jouent un rôle dans l'homéostasie pondérale
- **L'obésité est associée à une augmentation des taux de leptine et à une résistance hypothalamique à cette hormone** (conséquence: augmentation de l'appétit et du poids)
- L'hyperleptinémie pourrait altérer la sensibilité à l'insuline des récepteurs périphériques (lien entre obésité et hyperinsulinisme)
- La prise de NL peut entraîner une augmentation de la sécrétion de leptine (action directe ou indirecte liée à la prise de poids):
  - **la clozapine (LEPONEX™) et l'olanzapine (ZYPREXA™) augmentent les taux de leptine et d'insuline**
  - la rispéridone a un effet minimal sur cette variable
- Lors d'un ttt par clozapine, olanzapine (LEPONEX™, ZYPREXA™)
  - **Recherche de troubles du métabolisme glucidique avant l'instauration**
  - **Surveillance glycémique** et au besoin insulinémique (renforcée si posologies élevées ou association à des traitements hyperglycémisants : bêta-bloquants, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques....)
  - Surveillance **trimestrielle pendant la 1<sup>ère</sup> année puis semestrielle** ultérieurement, même en l'absence d'obésité ou d'antécédents de diabète
- Un patient en surpoids recevant n'importe quel NL devra également faire l'objet de ces mesures de surveillance.
- L'HbA1c peut refléter l'équilibre glycémique/derniers mois
- **Intolérance au glucose ou diabète=CI relative/clozapine (LEPONEX™) et l'olanzapine (ZYPREXA™)**
- Développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète :
  - substituer un autre NL ;
  - si la substitution n'est pas possible :
    - utiliser la posologie minimale efficace ;
    - en présence d'un hyperinsulinisme, instaurer une surveillance rapprochée ;
    - en présence d'un diabète, employer des antidiabétiques oraux ou de l'insuline

### 12.10.3) Dyslipidémies sous NL

- Rôle iatrogène des phénothiazines mis en évidence à partir des années 1970 (**hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies**)
- Les butyrophénones (cf. HALDOL™) sont relativement exemptes de ce type d'effets indésirables.
- Dibenzodiazépines (les deux cités ci-dessous) : effets +++ sur les lipides sanguins ;

- **Clozapine** (LEPONEX™) : **hypertriglycéridémie**
- **Olanzapine**: (ZYPREXA™) **hypertriglycéridémie** (risque d'hypertriglycéridémie sévère) **et hypercholestérolémie**
- Le risque d'accident cardiovasculaire majeur pourrait être multiplié par 2 à 4 chez un fumeur sans HTA exposé à une dibenzodiazépine pendant 10 ans ;
- CI relative ; hyperlipidémie (usage réservé à des patients résistants aux autres NLSG)
- Risperidone, (RISPERDAL™) amisulpride, (SOLIAN™) aripiprazole (ABILIFY™) : innocuité.

### 12.10.3.1) Prise en charge de l'obésité sous NL

- Une prise de poids sous NL n'est pas l'apanage des NLSG ;
- Importantes différences entre les NL ;
- Clozapine (LEPONEX™) et olanzapine (ZYPREXA™) **sont particulièrement iatrogènes**. Surveillance régulière du poids. Monothérapie recommandée
- Stratégies thérapeutiques permettant de limiter la prise de poids :
  - choix du NL ;
  - adaptation du régime alimentaire (ration normo ou hypo-calorique équilibrée)
  - pratique d'une activité physique régulière.
- Selon l'APA: augmentation de l'IMC de + de 1 unité (à partir d'un IMC à 18,5) = prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse + surveillance accrue du poids, voire changement de NL.

### 12.11) Rôle diabétogène des NL

Il pourrait s'exercer à plusieurs niveaux :

- Induction d'une **résistance périphérique à l'insuline** (peut-être par le biais de l'augmentation de la **leptinémie**, consécutive à la prise de poids; le taux sanguin de leptine est augmenté chez les patients sous clozapine, (LEPONEX™) et olanzapine (ZYPREXA™) contrairement aux patients prenant de l'halopéridol; (HALDOL™) mécanisme non exclusif, puisque des diabètes ont été mis en évidence chez des patients traités par clozapine (LEPONEX™) qui n'avaient pas pris de poids)
- **Effets toxiques directs** hypothétique sur les îlots de Langerhans
- Révélation d'une **vulnérabilité au diabète propre à la psychose**. Le sexe masculin, une origine non caucasienne, ainsi que des antécédents personnels ou familiaux de diabète peuvent constituer des facteurs de risque

#### 12.11.1) Diabète sous NL

Des cas de diabète sous chlorpromazine (LARGACTIL™) ont été rapportés dès les années 1950

- **La clozapine** (LEPONEX™)

- ***entraîne une augmentation de l'insulinémie, de la glycémie et du diabète (jusqu'à un tiers des patients, y compris chez les patients ayant auparavant une régulation glycémique normale***
- ***71 % des patients sous olanzapine (ZYPREXA™) ont un hyperinsulinisme et jusqu'à un 1/3 pourrait avoir un diabète.***
- Le couple paradoxal « insulinémie augmentée, glycémie augmentée » s'explique par ***une augmentation de la résistance à l'insuline***
- La rispéridone (RISPERDAL™) induit moins d'hyperglycémie que la clozapine, (LEPONEX™) l'olanzapine (ZYPREXA™) et même l'halopéridol HALDOL™) Les patients sous NLSG présentent un risque de diabète plus élevé par rapport à ceux sous NLPG (surtout chez les < 40 ans)

### **12.12) Accidents de photosensibilisation**

***Cet accident est surtout fréquent avec les phénothiazines*** comme la chlorpromazine (LARGACTIL™) Pour le prévenir, éviter que les patients ne s'exposent au soleil (pas très évident dans les anciens « asiles » qui ont de grands parcs très agréables... pour les autres) Cet effet indésirable s'explique par la structure chimique de la molécule capable d'absorber (par ses nombreuses doubles liaisons) les rayonnements ultraviolets. On peut aussi administrer aux patients des produits cosmétiques comme des crèmes solaires protectrices, genre « Ecran total »

### **12.13) Agranulocytose et leucopénie**

- ***Agranulocytose*** chez 0,4% des patients traités par clozapine (LEPONEX™) et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération formule. ***La NFS mensuelle doit être notée sur un cahier pour justifier le renouvellement du TT.***
- Dans 80% des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines du traitement
- Mécanisme auto-immun : apparition plus rapide lors de la réintroduction de la clozapine (LEPONEX™) ***(CI en pratique) et présence d'IgM***
- Leucopénie sous clozapine (LEPONEX™) : beaucoup plus fréquente, non associée à un risque accru d'agranulocytose
- Des cas d'éosinophilie, de leucocytose et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par olanzapine (ZYPREXA™) après interruption de la clozapine (LEPONEX™)
- L'olanzapine (ZYPREXA™) peut être utilisée chez des patients ayant présenté une agranulocytose sous clozapine, (LEPONEX™) cet effet n'étant pas associé à la prise d'olanzapine. (ZYPREXA™)
- L'utilisation de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose (1/10 000) et à un risque de leucopénie bénigne (environ 10%). Le risque est nettement plus faible lorsque l'on utilise des doses modérées. L'agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées. Il s'agit d'une toxicité directe sur la moëlle osseuse
  - L'agranulocytose provoquée par la clozapine (LEPONEX™) ou les phénothiazines est ***généralement réversible à l'arrêt du NL***

### **13) Fréquence des effets indésirables**

(d'après Franck et Thibault EMC 2005) voir page suivante

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsoniens	Akathisie	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Allongement du QT	Prise de poids	Dyslipidémie	Hyperglycémies	Hypertrophié	Effets anticholinergiques	Allongement du QT	Accident de photosensibilisation	Agranulocytose et leucopénie
SOLIAN					+	+	++			+++		+		
ABILIFY			++		+	+						+		
LARGACTIL	+	+	+	+	+	+	+	++	+		++++	+	+++	+
LEPONEX					+++	+	++++	+++	+++			+		+++ Surveillance
HALDOL	++++	++++	+++	++++	+	+		+		+++		+		
ZYPREXA							+++	+++	+++	++				
RISPERDAL			+		+	++				++		++		

#### **14) Choix entre NLPG et NLSG**

Le choix d'un NLSG par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf pour la clozapine (LEPONEX<sup>TM</sup>) qui doit être réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à 2 NL ou ayant des idées ou un comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements), mais par le profil d'effets indésirables de chacun de ces médicaments.

Un patient ayant des antécédents d'effets extrapyramidaux ne devra pas être traité par de la rispéridone (RISPERDAL<sup>TM</sup>) à forte dose. Ce même NL n'est pas recommandé en cas d'antécédent d'hyperprolactinémie

En cas d'antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie, il faut avoir recours à l'aripiprazole (ABILIFY<sup>TM</sup>)

Le choix du NL dépend également de l'efficacité des NL pris antérieurement lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode. Les NAP doivent être réservées aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration et stabilisés à une posologie donnée

#### **15) Instauration du traitement neuroleptique**

- Examen clinique préalable : *examen neurologique* (signes neurologiques mineurs)
- *Biologie préalable*: NFS, créatinine, bilan hépatique, glycémie, ionogramme sanguin, triglycérides et cholestérol, test de grossesse
- *ECG, EEG* (en cas d'antécédents de comitialité) avant le traitement et ECG sous traitement
- Surveillance clinique : température, tension artérielle, transit intestinal, mouvements anormaux, poids et BMI (EMC 2005)

Retenons que malgré le grand nombre d'effets indésirables et leurs risques éventuels, les neuroleptiques sont des médicaments peu toxiques. Toutefois, en raison de ce même grand nombre d'effets indésirables, cela rend difficile l'observance au long cours des patients chroniques

## 16) Surveillance d'un traitement aux neuroleptiques

Points à surveiller	A l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
<b>Constantes vitales</b>	Pouls, tension, température lors des premiers jours de traitement. (stabilité thermique et risque de syndrome malin)	A renouveler en cas de changement de traitement ou de changement de posologie
<b>Fonctions supérieures</b>	Evaluation des capacités mnésiques et attentionnelles. Bilan neuropsychologique élémentaire	Evaluation des capacités mnésiques et attentionnelles. Bilan neuropsychologique élémentaire annuel
<b>Signes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien)</b>	Evaluation clinique avant le début du traitement (TT)	Evaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation
<b>Signes extrapyramidaux tardifs</b>	Evaluation clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement (TT)	Evaluation clinique annuelle
<b>Conduction cardiaque</b>	Mesure du QT sur l'ECG	Suivi éventuel chez les NL les plus « toxiques »
<b>Grossesse</b>	Dosage des Bêta HCG chez les femmes en âge de procréer	S'assurer de la mise en oeuvre d'une contraception efficace
<b>Hyperprolactinémie</b>	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie (dosage sanguin si nécessaire)	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie une fois par an (dosage sanguin si nécessaire)
<b>Poids</b>	Mesure de la taille du poids et de l'IMC	Mesure de l'IMC au moins deux fois/an
<b>diabète</b>	Glycémie et facteurs de risque	Glycémie 4 mois après le début du TT, puis une fois par an
<b>Hyperlipidémie</b>	Cholestérolémie totale, HDL LDL et triglycérides	Même série une fois par an
<b>Surveillance hépatique et rénale</b>	Transaminase et créatininémie	Transaminases et créatininémie annuelle
<b>Surveillance hématologique</b>	NFS Clozapine <b>hebdomadaire</b> en début de TT	NFS annuelle, Clozapine NFS <b>mensuelle</b> notée sur carnet spécial
<b>Cataracte</b>	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire. Chez les sujets de plus de 40 ans, examen ophtalmologique annuel

*D'après Franck et Thibault EMC, 2005*

## **17) Bibliographie**

(non extensive, limitée à quelques documents accessibles sur Internet)

Sur la définition des psychoses et névroses

« Névroses et psychoses » Lydia Fernandez

<http://sites.univ-provence.fr/wpsycle/documentpdf/documentfernandez/3A4.pdf>

Neuroleptiques, Nicolas Franck Institut des sciences cognitives, Le Vinatier

<http://www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt>

NB ce document a très largement inspiré ce travail

Les neuroleptiques Pr J L Senon, Faculté de médecine Poitiers, année universitaire 2003-2004

[http://www.senon-](http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf)

[online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf](http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf)

Revue des neuroleptiques de deuxième génération Annick Moulsmas Saint Cyr au Mont d'Or (69)

<http://www.adiph.org/antares/moulsmru.ppt>

Prescription des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent

[http://www.univ-](http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1096972120329&LANGUE=0)

[rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1096972120329&LANGUE=0](http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1096972120329&LANGUE=0)

Guide ALD de la HAS « Schizophrénies » juin 2007

[http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf)

## ***Remerciements***

Ils s'adressent à Jacques Trévidic (C H S Caudan) qui a bien voulu relire le manuscrit.