

**Caroline Demily**  
CH Saint-Jean-de-Dieu,  
Lyon 8<sup>e</sup> et UMR 5229  
CNRS

**Nicolas Franck**  
Université Claude  
Bernard Lyon 1,  
CH Le Vinatier et UMR  
5229 CNRS

**Mots clés :**  
dépression,  
neuroleptique,  
Parkinson,  
schizophrénie

Depuis l'introduction par Laborit puis Delay et Deniker de ces médicaments dans l'arsenal thérapeutique psychiatrique dès le début des années 1950, les psychoses chroniques de l'adulte (schizophrénie essentiellement) constituent l'indication principale des neuroleptiques [1]. Alors que les prescriptions de neuroleptiques (ou antipsychotiques, ces deux termes pouvant être considérés comme étant synonymes) entrant dans le cadre du traitement de la schizophrénie sont le plus souvent faites en psychiatrie, les neuroleptiques sont également couramment initiés et renouvelés en médecine générale de ville dans d'autres indications. La seconde partie de cet article, dans le prochain numéro de *Médecine*, sera consacrée aux effets secondaires et précautions d'emploi concernant ces médicaments.

# Les neuroleptiques en médecine générale

## Première partie : mode d'action et indications

Dans son numéro d'avril 2010, le bulletin de l'Observatoire de la Médecine Générale rapportait que la moitié des prescriptions de neuroleptiques était établie par des médecins généralistes [2]. L'indication principale de ces médicaments était le trouble psychique (quel qu'il soit) dans les deux sexes et pour toutes les classes d'âge. Les auteurs concluaient que les neuroleptiques bénéficient d'une prescription large qui nécessite une coordination des soins entre médecins généralistes et professionnels de la santé mentale, mais aussi avec les autres professionnels concernés par les co-morbidités somatiques observées. En effet, le développement des neuroleptiques de seconde génération – qui se distinguent de ceux de première génération par une meilleure tolérance extrapyramidale et donc une moindre stigmatisation consécutive à leur prise régulière – a considérablement élargi le domaine de prescription de ces substances qui va actuellement des symptômes dépressifs aux troubles anxieux, en passant par les troubles du sommeil, les troubles du comportement et les comportements perturbateurs. Cet élargissement du champ de prescription n'est pas sans conséquences en termes de santé publique puisque ces molécules sont, certes, mieux tolérées sur le plan neurologique, mais pas dénuées d'effets

secondaires à court, moyen et long terme. Leur prescription doit donc être limitée et reposer sur une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque pour chaque patient potentiel.

Tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération, agissent sur les récepteurs D2 à la dopamine [3]. Leurs effets antipsychotiques sont attribués à cette action. À côté de ce mode d'action commun, chaque neuroleptique possède un profil d'action propre (sur d'autres récepteurs à la dopamine, à la sérotonine, à l'histamine, à l'acétylcholine, à la noradrénaline) lui conférant des spécificités en termes d'effets thérapeutiques et indésirables. L'effet thérapeutique des neuroleptiques est principalement *sédatif* (réduction de la tension psychique et de l'activité mentale excessive : effet recherché lors des prescriptions en urgence) et *incisif* (action antipsychotique de réduction de la production délirante et hallucinatoire : effet recherché lors des prescriptions au long cours, la manifestation de cet effet n'étant pas immédiate). L'efficacité générale mais aussi la survenue d'effets secondaires varient selon les molécules prescrites et leurs profils d'action sur les récepteurs cérébraux.

Les neuroleptiques de seconde génération doivent systématiquement être utilisés au long cours dans la

schizophrénie. Ils sont mieux tolérés que les neuroleptiques de première génération (en particulier du point de vue extrapyramidal) et diffèrent entre eux en termes de tolérance et d'efficacité en raison d'un profil d'affinité différent aux récepteurs. Ils sont de plus en plus prescrits en dehors de l'indication schizophrénie en médecine de ville.

## Indication principale : la schizophrénie

La généralisation du recours aux neuroleptiques a permis de réduire considérablement la fréquence et la durée des hospitalisations des patients souffrant de cette maladie. Le traitement doit être initié par un psychiatre, parfois en ambulatoire mais le plus souvent lors d'une hospitalisation en milieu spécialisé. La prescription est actuellement fondée sur des constatations purement cliniques, en l'absence de données paracliniques permettant d'établir le diagnostic. Elle doit avant tout être établie selon les besoins d'un individu donné mais elle s'appuie en même temps sur les différentes recommandations publiées (encadré 1).

### Encadré 1.

#### Recommandations de prescription dans la schizophrénie [4]

- Prescrire le plus tôt possible sans gêner le diagnostic.
- Informer le patient de la balance bénéfiques/risques de cette prescription.
- Utiliser en première intention les antipsychotiques de seconde génération.
- Prescrire à la posologie minimale efficace.
- Surveiller strictement l'efficacité et la tolérance thérapeutique.

La prescription de neuroleptiques chez le patient atteint de schizophrénie vise à limiter les effets secondaires, à respecter les préférences du patient et tient compte des éventuelles affections comorbides.

Le traitement doit être adapté aux phases de la maladie : en phase aiguë, un sédatif (voir plus bas) peut être associé au traitement de fond, alors qu'en phase de rémission, le traitement repose sur une monothérapie neuroleptique dans la mesure du possible.

- Les neuroleptiques de seconde génération (aripiprazole, rispéridone, amisulpride et olanzapine) sont les plus utilisés à cet effet, à l'exception de la clozapine qui est réservée aux patients résistants au traitement. Le choix du neuroleptique tient compte du profil de tolérance du patient, des comorbidités et des symptômes prédominants (l'aripiprazole et l'amisulpride à faible posologie étant préconisés chez les patients présentant une symptomatologie principalement négative).

- Leur prescription à dose minimale efficace (encadré 2) permet de limiter les effets secondaires qui sont à l'origine de la diminution de l'observance (principal facteur favorisant la rechute dans la schizophrénie).

- Les 4 premières semaines du traitement nécessitent une surveillance stricte et le temps de réponse aux antipsychotiques est classiquement de 6 semaines (il faut éviter de majorer les posologies ou de changer de molécule par manque d'efficacité durant cette période) et peut se prolonger 6 mois.
- D'autres molécules (benzodiazépines, neuroleptique phénothiazinique, anticonvulsivants, lithium notamment) peuvent être associées au neuroleptique de fond en phase aiguë (à l'exclusion des antidépresseurs et en surveillant la fonction hépatique).

Durant les premiers épisodes (trouble psychotique aigu ou trouble schizophréniforme), la posologie employée doit être la plus basse possible (moitié de la fourchette maximale recommandée), la posologie efficace devant être maintenue au moins un an après stabilisation (il faut éviter les diminutions de posologies trop rapides). Une interruption du traitement peut s'envisager après deux années de stabilité au décours d'un premier épisode psychotique, le patient et son entourage étant alors informés des signes annonciateurs d'une rechute. L'administration intermittente d'un traitement n'est pas recommandée car elle serait susceptible de favoriser les dyskinésies tardives.



Encadré 2.

## Posologies classiquement recommandés dans la schizophrénie

Molécule	Posologie	Remarques
aripiprazole (Abilify®)	10 à 30 mg/j	
olanzapine (Zyprexa®)	10 à 20 mg/j	La forme retard Zypadhera® est exclusivement d'administration hospitalière
rispéridone (Risperdal®)	2 à 8 mg/j	25 à 50 mg/2 semaines pour la forme retard, Risperdal Consta®)
clozapine (Leponex®)	300 à 600 mg en cas de résistance au traitement ou chez les sujets parkinsoniens	
halopéridol (Haldol®)	5 à 20 mg/j	– 50 à 150 mg/4 semaines pour le décanoate d'halopéridol, Haldol Décanoas® – Prescription limitée, jamais pour un premier épisode

Selon les recommandations actuelles, un traitement d'entretien doit être envisagé après de multiples épisodes ou après deux rechutes en moins de 5 ans [5].

## Neuroleptiques et trouble bipolaire

Les antipsychotiques sont maintenant une alternative courante au traitement thymorégulateur par lithium ou par anti-convulsivants dans le trouble bipolaire ; ils peuvent également être associés à ces substances. Le traitement du trouble bipolaire requiert un avis spécialisé mais est régulièrement introduit en médecine de ville.

### Neuroleptiques de première génération

Leur prescription à posologies modérées reste désormais le plus souvent limitée aux comportements agressifs et perturbateurs (jamais en première intention) en association à un traitement thymorégulateur. Leur utilisation en prophylaxie est très contestée en raison de la mauvaise tolérance neurologique et du risque d'induction de cycles rapides ou de symptômes dépressifs.

### Neuroleptiques de seconde génération

Moins contraignants d'utilisation que le lithium (dont la prescription initiale doit être réservée au psychiatre), ils ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires à court, moyen et long terme. Ils représentent donc un traitement utilisé en alternative ou en association aux anticonvulsivants.

Un traitement par neuroleptique de seconde génération n'est prescrit d'emblée dans le trouble bipolaire que dans les formes psychotiques, résistantes ou particulièrement sévères.

Les précautions d'emploi sont les mêmes que pour l'utilisation des neuroleptiques dans toutes les autres indications. La plupart des études contrôlées sur les antipsychotiques de seconde génération concernent le traitement curatif de l'accès maniaque. La rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication en France :

- L'efficacité de la rispéridone a été prouvée dans le traitement curatif de l'accès maniaque avec un taux de rémission de 42 % *versus* 13 % pour le placebo.
- L'efficacité de l'olanzapine a été prouvée dans de très nombreuses études dans la prise en charge du trouble bipolaire. La prescription concerne le traitement curatif de l'accès maniaque et préventif de la rechute chez les patients bons répondants au traitement aigu. La prévention des rechutes dépressives dans le trouble bipolaire implique l'association olanzapine et fluoxétine.
- L'aripiprazole peut également être prescrit en curatif.
- L'utilisation de la clozapine en raison du profil des effets indésirables (agranulocytose et comitialité) doit être strictement limitée aux formes résistantes à l'association thymorégulateur-neuroleptique de seconde génération.

## Les autres indications reposent le plus souvent sur les résultats d'essais non contrôlés

Dans certains cas, la prescription est faite hors AMM [6]. Les neuroleptiques conventionnels ainsi que la forme injectable de l'aripiprazole et de l'olanzapine sont régulièrement utilisés en urgence dans le traitement de l'agitation. Dans la dépression avec caractéristiques psychotiques, il a été mis en évidence que l'association inhibiteurs sélectifs de la

recapture de la sérotonine (ISRS) – neuroleptique de seconde génération était efficace et relativement bien tolérée. Les neuroleptiques, de par leurs propriétés antagonistes de la dopamine, sont parfois utilisés dans les formes résistantes de trouble obsessionnel compulsif (TOC) en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques qui en constituent le traitement pharmacologique de référence.

Les troubles du comportement chez les sujets âgés atteints de démence peuvent être améliorés par l'utilisation de neuroleptiques. La tolérance de ces médicaments par les sujets âgés est toutefois souvent médiocre, du fait de leurs propriétés anticholinergiques. De nombreuses publications attestent toutefois des effets bénéfiques de l'olanzapine et de la rispéridone dans ces indications. Cependant, les doses prescrites doivent être progressives et réduites de moitié environ par rapport aux recommandations habituelles, afin de limiter les effets indésirables.

Une place à part doit être faite à l'utilisation des neuroleptiques chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson. Chez des patients bénéficiant d'un traitement par la L Dopa, cette prescription est délicate du fait du mécanisme d'action des

neuroleptiques. Elle doit être initiée par un psychiatre après élimination d'une pathologie métabolique, infectieuse ou toxique. Les neuroleptiques de première génération ne doivent pas être utilisés dans cette indication. Les neuroleptiques de seconde génération, dont la tolérance extrapyramidale est meilleure, peuvent être employés : quelques données attestent de la bonne tolérance de l'olanzapine. Par contre, la rispéridone est bien souvent mal tolérée car pourvoyeuse d'effets secondaires neurologiques dans cette population. La molécule de référence reste la clozapine qui est la mieux tolérée du point de vue extrapyramidal et la plus efficace dans cette indication. Le risque d'agranulocytose (qui n'est pas dépendant de la dose prescrite) et la surveillance qu'il impose limitent néanmoins son utilisation, ainsi que le risque de crises convulsives iatrogènes. Par ailleurs, la clozapine entraîne souvent une sédation, une hypotension orthostatique, une constipation et sialorrhée qu'il est important de dépister précocement.

*Conflicts d'intérêt : néant.*

#### Références :

1. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie. 2005;2:300-39.
2. Gallais JL, Naudet M, Hebbrecht G. Recherche en médecine générale : quels sont les problèmes de santé présentés par les patients ayant bénéficié en médecine générale de prescriptions de neuroleptiques ? Bulletin de l'Observatoire de la Médecine Générale. 2010;50.
3. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie. 2005;2:282-99.
4. Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. APA Practice Guidelines. Sur <http://www.psychiatryonline.com/content.aspx?aid=501001>
5. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2007.
6. Guelfi JD, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Masson, Paris, 2007.

## En résumé : Mode d'action et indications des neuroleptiques

- ▶ La prescription de neuroleptiques nécessite une **coordination des soins** entre médecins généralistes et professionnels de la santé mentale, mais aussi avec les autres professionnels concernés par les co-morbidités somatiques observées.
- ▶ Les effets antipsychotiques des neuroleptiques sont attribués à leur **action commune sur les récepteurs D2 à la dopamine**, chaque neuroleptique possédant un profil d'action propre sur d'autres récepteurs (à la dopamine, à la sérotonine, à l'histamine, à l'acétylcholine, à la noradrénaline) lui conférant des spécificités en termes d'effets thérapeutiques et indésirables.
- ▶ **L'effet thérapeutique des neuroleptiques est principalement sédatif et incisif**, l'efficacité et la survenue d'effets secondaires variant selon les molécules prescrites.
- ▶ L'indication principale des neuroleptiques est la **schizophrénie** : ils ont permis de réduire considérablement la fréquence et la durée des hospitalisations des patients. La prescription est fondée sur des constatations purement cliniques en l'absence de données para cliniques permettant d'établir le diagnostic.
- ▶ Les antipsychotiques sont maintenant une **alternative courante au traitement thymorégulateur par lithium ou par anticonvulsivants dans le trouble bipolaire** ; ils peuvent également être associés à ces substances. Le traitement du trouble bipolaire requiert un avis spécialisé mais est régulièrement introduit en médecine de ville.
- ▶ Les **autres indications reposent le plus souvent sur les résultats d'essais non contrôlés**, avec des prescriptions parfois hors AMM : traitement de l'agitation, dépression avec caractéristiques psychotiques, formes résistantes de trouble obsessionnel compulsif (en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques), troubles du comportement chez les sujets âgés atteints de démence. La prescription chez des patients atteints de la maladie de Parkinson pose des problèmes complexes.