

JUIN 1999

## *Utilisation des neuroleptiques chez la personne âgée I*

Carlos Augusto de Mendonça Lima

Service Universitaire de Psychogériatrie, CH-1008 Prilly

### **I – Introduction**

La découverte des propriétés antipsychotiques des neuroleptiques a été une des avancées majeures de la médecine au XXème siècle. Synthétisée en 1950 par Charpentier, la chlorpromazine a été initialement utilisée en cocktail anesthésique par Laborit en février de 1952, puis par Delay, Deniker & Harl pour le traitement de 40 cas de psychoses graves révélant ainsi ses propriétés thérapeutiques. C'est à partir de ces premières expériences qu'a été développé une méthodologie particulière pour étudier les effets des médicaments sur le comportement humain, donnant naissance à la psychopharmacologie moderne.

La reconnaissance de la psychopharmacologie comme discipline spécifique au sein de la pharmacologie s'est faite en quelques étapes. En 1956 a été organisé à Arthus, Scandinavie, un premier Symposium de Neurochimie. En 1957 plusieurs laboratoires pharmaceutiques commencent à développer des unités de psychopharmacologie et les travaux de Deniker, Laborit, Lehman & Kline sont récompensés par le prix Lasker. En 1957 également, est créée, à Milan, la première association internationale de psychopharmacologie, le Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum (CINP).

Depuis la définition par Deniker des propriétés des neuroleptiques, des progrès considérables ont été réalisés pour obtenir des médicaments plus sûrs, mieux tolérés, gardant toujours un taux d'efficacité satisfaisant. Ces progrès permettent aujourd'hui une utilisation plus aisée de ces médicaments, en particulier chez les personnes âgées, groupe particulièrement vulnérable en terme de pathologie mais également en terme d'effets secondaires.

### **II – Indications des neuroleptiques chez l'âge**

Elles sont nombreuses. En l'absence d'études systématiques sur l'utilisation chronique des neuroleptiques chez l'âge, nombre des recommandations pour leur administration sont extrapolées de données concernant des adultes.

#### 1 - Schizophrénie à début précoce

Les patients âgés avec troubles schizophréniques présentent surtout les formes à début précoce (avant 45 ans). Aucun neuroleptique traditionnel n'a prouvé être plus efficace que les autres dans le traitement de ces formes précoces de la schizophrénie: le principal critère de choix reste le profil des effets indésirables. Sous traitement, il y a une amélioration des symptômes positifs et négatifs dans 20% des cas, alors que l'évolution clinique reste peu sensible au traitement chez 60% des patients et que les 20% restants présentent une péjoration progressive avec le développement de symptômes surtout négatifs.

#### 2 - Schizophrénie à début tardif

Il s'agit de troubles débutant après 45 ans (ce qui représente 15% de tous les patients schizophrènes). Elle se différencie de la schizophrénie à début précoce par sa présentation clinique: fréquence inférieure par rapport aux formes à début précoce de symptômes négatifs et des hallucinations visuelles, moindre sévérité des troubles cognitifs, fréquence supérieure chez les femmes. Les schizophrénies à début tardif nécessitent habituellement des doses de neuroleptiques d'un tiers inférieures aux formes à début précoce.

#### 3 - Dépression au cours des troubles psychotiques

Un épisode dépressif est présent dans 25 % des cas des évolutions schizophréniques. Le trouble se caractérise par un épisode dépressif majeur, avec ou sans idées de suicide, pendant la phase résiduelle de la schizophrénie ou en absence totale ou partielle de symptômes psychotiques. Sa présence est liée à un risque augmenté de rechute psychotique. Elle peut parfois être difficile à différencier des symptômes négatifs de la schizophrénie. L'adjonction d'un antidépresseur au traitement neuroleptique est souvent nécessaire.

#### 4 - Troubles délirants chroniques (ou troubles délirants persistants de la CIM 10)

Il s'agit de troubles délirants chroniques, non schizophréniques. Ils prennent des formes cliniques variables où prédominent tantôt des délires de mécanismes interprétatifs (persécution, de jalousie...) tantôt des mécanismes hallucinatoires (hypochondrie, hallucinations visuelles et auditives ...). Le syndrome peut être secondaire à l'utilisation de substances toxiques (alcool, cocaïne, amphétamines, méthylidopa, levodopa). Le diagnostic différentiel avec un épisode confusionnel peut alors être difficile. Les neuroleptiques sont moins efficaces pour traiter les troubles de la pensée au cours des troubles délirants chroniques par rapport aux troubles de la pensée présents lors des schizophrénies. Ils sont particulièrement indiqués pour le traitement des troubles du comportement associés.

#### 5 - Hypomanie – Manie

Les neuroleptiques sédatifs et non sédatifs sont efficaces chez l'âge dans le traitement de la phase aiguë de l'hypomanie et de la manie. Ils sont particulièrement utiles en cas de non réponse au lithium, auquel ils peuvent être associés pour augmenter leur respective efficacité.

#### 6 - Autres psychoses

Les autres troubles psychotiques pouvant bénéficier des neuroleptiques sont :

- les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques
- les psychoses secondaires à des troubles somatiques ou à l'utilisation de substances toxiques
- le syndrome de Charles Bonnet

#### 7 - Démences

Les troubles du comportement et les troubles psychotiques sont des complications fréquentes des démences. Si les interventions non pharmacologiques sont souvent efficaces, le recours à une intervention pharmacologique est souvent nécessaire. Les patients qui bénéficient le plus fréquemment des neuroleptiques sont ceux qui présentent depuis le début de la maladie des troubles sévères du comportement, mais ils sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires. En cas d'utilisation des neuroleptiques chez les patients atteints de démence, il faut rester attentif à ne pas confondre :

- acathisie (effet secondaire induit par le neuroleptique) et agitation liée à la démence
- delirium induit par le neuroleptique et péjoration des fonctions cognitives associée à l'évolution de la démence
- syndrome parkinsonien induit par le neuroleptique et symptômes neurologiques qui apparaissent dans les phases plus avancées des démences

#### 8 – Neuroleptiques et Maladie de Parkinson

Les traitements de la Maladie de Parkinson (L-Dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques...) peuvent être à l'origine de troubles psychiques, en particulier des troubles psychotiques ou confusionnels. Avant toute prescription d'un neuroleptique, il convient d'évaluer l'opportunité de diminuer le traitement de la Maladie de Parkinson. Quand le recours au neuroleptique est nécessaire, la clozapine est le médicament de choix. Risperidone et olanzapine ne présentent pas d'action anticholinergique et n'ont qu'une faible tendance à produire des symptômes extrapyramidaux : les deux neuroleptiques peuvent donc être utiles en cas de Maladie de Parkinson. La sismothérapie doit être considérée en cas d'absence de réponse clinique aux neuroleptiques proposés.

#### 9 - Delirium

Le traitement pharmacologique du delirium doit suivre des règles précises pour éviter l'aggravation du trouble à traiter. Les neuroleptiques sont indiqués en cas de nécessité d'obtenir une sédation du patient . Le choix doit se reposer aux neuroleptiques à faible effet anticholinergique.

### **III – Classification des neuroleptiques**

#### 1 - Neuroleptiques typiques et atypiques

Cette classification d'usage courant se base sur des principes peu précis. En effet, elle obéit plutôt aux besoins de l'industrie pharmaceutique qu'à de principes chimiques et pharmacologiques déterminés. Le but est de proposer une classification basée sur le profil des effets secondaires, faisant la différence entre les nouvelles molécules

mieux acceptées par les patients et les neuroleptiques plus anciens dont l'image de marque dans le public est plutôt mauvaise. Les deux types proposés (typiques et atypiques) sont équivalents par rapport au traitement de la psychose (effets négatifs/positifs....) mais sont significativement différents quant au profil de leurs effets secondaires et de leur puissance relative. Les atypiques se caractérisent par:

- une production diminuée de syndrome extrapyramidal et de dyskinésie tardive
- ont une action dans les systèmes dopaminergique et sérotoninergique
- exemples : clozapine, risperidone, olanzapine

## 2 - Antipsychotiques à basse et haute puissance

- les neuroleptiques à basse puissance ou sédatifs (chlorpromazine, thioridazine) ont :
  - un risque de cardiotoxicité augmenté
  - une action sédatrice prononcée
  - une activité anticholinergique et antiadrénergique élevée (risque de chutes, etc.)
  - un risque bas de production de syndrome extrapyramidal
- les neuroleptiques à haute puissance ou incisifs (haloperidol, fluphénazine) ont :
  - une faible action sédatrice
  - une faible activité anticholinergique et antiadrénergique
  - un risque élevé de production de syndrome extrapyramidal et de dyskinésie tardive

## **IV – Pharmacocinétique et pharmacodynamie des neuroleptiques chez l'âge**

Comme pour d'autres médicaments, la marge thérapeutique tend à se rétrécir chez le patient âgé. En plus, la variabilité pharmacocinétique interindividuelle des neuroleptiques est plus marquée chez l'âge. C'est ainsi que les doses standards peuvent devenir trop élevées et même toxiques chez certains sujets tandis que chez d'autres les mêmes doses peuvent à peine atteindre des taux plasmatiques bas, devenant potentiellement inefficaces.

### 1 - Absorption

L'absorption des neuroleptiques ne diffère pas en fonction de l'âge. Cependant, le délai de vidange gastrique et la durée du transit intestinal peuvent être augmentés à cause :

- du ralentissement du péristaltisme lié à l'âge
- des effets anticholinergiques des neuroleptiques
- de l'interaction avec les antiparkinsoniens et les antiacides

### 2 - Liaison aux protéines

Les neuroleptiques se lient fortement aux protéines plasmatiques, en particulier avec l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) et l'albumine. L'AGP est une protéine très sensible aux états infectieux, cancer, schizophrénie, dépression, tandis que l'albumine peut être diminuée par le processus du vieillissement, maladies physiques et malnutrition. Des changements dans ces 2 protéines peuvent augmenter le pourcentage de la fraction libre du médicament.

### 3 - Volume de distribution

Les neuroleptiques sont liposolubles et leur volume de distribution augmente chez l'âge. Cette augmentation prolonge le  $t_{1/2}$  mais n'augmente pas leur concentration plasmatique. Ils sont stockés dans le compartiment lipidique des cellules et leur libération de ce compartiment est ralentie par rapport aux adultes ayant comme conséquence une augmentation du risque d'accumulation du neuroleptique dans l'organisme et la persistance des effets cliniques et toxiques pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Des troubles somatiques peuvent aussi augmenter le volume de distribution des neuroleptiques (insuffisance cardiaque).

### 4 - Métabolisme

Les neuroleptiques sont surtout métabolisés par le foie. Le foie souffre des changements avec l'âge qui peuvent affecter la biotransformation des médicaments tels que la diminution de la masse totale hépatique, la réduction du débit sanguin et la modification des fonctions enzymatiques

Le métabolisme hépatique se déroule en deux phases :

- la phase I (oxydation, réduction, hydroxylation) peut être diminuée par le processus du vieillissement
- la phase II (conjugaison) reste inchangée avec le vieillissement

## 5 - Elimination

Il y a un déclin de la fonction rénale avec le vieillissement (insuffisance rénale dite fonctionnelle). Le métabolisme hépatique transforme la molécule mère administrée en métabolites qui peuvent avoir des propriétés pharmacologiques prononcés. Les modifications de la fonction rénale sont surtout responsables du prolongement de la demi-vie d'élimination de ces métabolites, les accumulant dans l'organisme. Les conséquences dépendent alors des métabolites affectés et de leurs propriétés intrinsèques.

## 6 - Modifications des récepteurs

Les récepteurs dopaminergiques et cholinergiques diminuent avec l'âge. La diminution de la fonction dopaminergique peut prédisposer aux symptômes extrapyramidaux dus aux neuroleptiques tandis que la diminution de la fonction cholinergique augmente la sensibilité à leurs effets anticholinergiques. Les patients ayant des changements structuraux du cerveau (lésions vasculaires et dégénératives) sont particulièrement sensibles.

## **V – Mécanismes d'action**

Le blocage réversible dopaminergique a été postulé en 1963 comme mécanisme d'action des neuroleptiques. Plus tard, en 1979, 2 classes distinctes de récepteur dopaminergique ont été identifiés :

- les récepteurs D1 qui nécessitent la stimulation de l'adénylcyclase via son subunité stimulatrice Gs et qui ne sont pas le site d'action des neuroleptiques typiques. Les récepteurs D1 sont actuellement divisés en :

- D1a (qui se réfère à l'ancien D1), situés surtout à niveau mesocorticolimbique et du striatum
- D1b ou D5, présents seulement à niveau mesocorticolimbique.

- le récepteur D2 qui nécessite la stimulation de la subunité inhibitrice Gi. Les récepteurs D2 à niveau mesocorticolimbique sont le site d'action antipsychotique des neuroleptiques, tandis que ceux de la région nigrostriale sont responsables des effets secondaires.

Des récepteurs D3 et D4 sont identifiés plus tard (clozapine a une affinité particulière avec D4). La découverte de la participation des voies serotoninergiques corticales dans la schizophrénie a permis le développement des nouveaux neuroleptiques à faible effet secondaire. La plupart des NE bloquent aussi des récepteurs noradrenergiques et histaminiques.

Ce travail sera complété lors du prochain numéro du bulletin dans lequel seront traités les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les propriétés de quelques neuroleptiques chez la personne âgée.

## RÉFÉRENCES

- 1 - BALLINGER B, FINDLAY D. Psychoses and the elderly. In: GEORGE CF, WOODHOUSE KW, DENHAM MJ, MacLENNAN WJ (eds.). Drug Therapy in Old Age. John Wiley & Sons Ltd
- 2 - BAYER A. Dementia. In: GEORGE CF, WOODHOUSE KW, DENHAM MJ, MacLENNAN WJ (eds.). Drug Therapy in Old Age. John Wiley & Sons Ltd
- 3 - DEVANAND DP. Neuroleptics for behavioral complications of dementia. In: NELSON JC (eds.). Geriatric Psychopharmacology. Marcel Dekker, Inc., New York, 1998.
- 4 - EASTHAM JH, LACRO JP, LOHR JB, JESTE DV. Treatment of psychosis in late life. In: NELSON JC (eds.). Geriatric Psychopharmacology. Marcel Dekker, Inc., New York, 1998.
- 5 - INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Module 6 – Pharmacological management. 1998 Gardiner-Caldwell Communications Limited.
- 6 - JESTE V.D., ESTHAM JH, LOHR JB, SALZMAN C. Treatment of disordered behavior and psychosis. In: SALZMAN C (ed). Clinical Geriatric Psychopharmacology. Williams & Wilkins, 3<sup>rd</sup> édition, Baltimore, 1998. Pp.: 106-149.
- 7 - MEYER JM, SIMPSON GM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. In: NELSON JC (eds.). Geriatric Psychopharmacology. Marcel Dekker, Inc., New York, 1998.
- 8 – INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Module 6 – Pharmacological management. 1998 Gardiner-Caldwell Communications Limited.

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - P.-F. Dubos - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud - Site de Cery -  
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69