



## Les thérapeutiques médicamenteuses en psychiatrie



- Les thérapeutiques  
médicamenteuses  
en psychiatrie:

- Neuroleptiques et  
anxiolytiques

2



## INTRODUCTION



- **Médicament psychotrope** : améliorer le fonctionnement de l'activité psychique, en cas de troubles ou de dysfonctionnements.
- **Activité psychique** :
  - Ensemble de réactions biochimiques au niveau de la cellule nerveuse,
  - Mise en jeu de neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline),
  - Psychotropes => modulation des effets des neuromédiateurs + amélioration et/ou stabilisation des anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses.

- Les neuroleptiques

- Les anti-dépresseurs

- Les thymorégulateurs

- Les anxiolytiques

- Les hypnotiques

3



## NEUROLEPTIQUES

### 1. DEFINITION

- Découverts en France en 1952 (*chlorpromazine* LARGACTIL®)
- Premiers médicaments psychotropes utilisés :
  - Début de l'efficacité de la thérapeutique médicamenteuse en psychiatrie,
  - Sortie des malades de l'Hôpital (rémissions...) et réinsertion socio-professionnelle des patients,
  - Ouverture des institutions sur l'extérieur et poursuite du traitement en ambulatoire,
  - Modification du pronostic évolutif des maladies psychotiques.

4

- Ce sont les médicaments essentiels des psychoses aiguës et chroniques.
- **Psychose** : dysfonctionnement de la dopamine au niveau cérébral
  - Utilisation de médicaments qui vont bloquer les récepteurs dopaminergiques,
  - Les neuroleptiques = antagonistes dopaminergiques.



- Neuroleptiques : réduction des symptômes de la psychose :
  - > **Positifs = productifs** : agitation, hallucinations, délire, pensées incohérentes...
  - > **Négatifs = déficitaires** : repli affectif et social, inhibition, diminution de l'affect, perte de motivation...

(variable selon les molécules, quelquefois action aggravante)



5

### 3. INDICATIONS

#### ■ EN PSYCHIATRIE :

- Psychoses aiguës, états maniaques, bouffées délirantes,
- Psychoses chroniques, comme la schizophrénie,
- Etats d'agitation majeurs (injectable),
- Insomnies rebelles aux benzodiazépines (THERALENE®, TERCIAN®),
- Schizophrénies résistantes (clozapine LEPONEX®).

#### ■ EN DEHORS DE LA PSYCHIATRIE :

- Prémédication avant un acte chirurgical (HALDOL®, DROLEPTAN®),
- Anti-émétiques (métoprolamide PRIMPERAN®),
- Certains hoquets, tics incoercibles,
- Certaines affections dermatologiques prurigineuses (NL sédatifs).

7

### 2. PROPRIETES

- > **Effet anti productif** :
  - > effet anti-hallucinoaire (hallucinations visuelles, auditives...),
  - > action anti-délirante.
- > **Désinhibiteur - anti déficitaire** : (variable selon les molécules => effet indésirable de certains NL)
  - > amélioration du contact du patient avec la réalité.
- > **Sédatif** : (en phase aigue surtout) : diminution de l'anxiété, de l'agitation et/ou de l'agressivité.
- > Effet suspensif **symptomatique** : traitement au long cours +++
  - > Amélioration de l'état psychique,
  - > Meilleure adaptation sociale des patients.
- > Réponse au traitement au bout de 2 à 6 semaines : au-delà, modification de posologie ou changement de molécule.
- > Effet sédatif d'apparition plus précoce / effet anti-productif.

6

### 4. CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE

#### ■ Posologie :

- > Variable selon la symptomatologie et le stade de la maladie (traitement de la phase aigue, traitement d'entretien),
- > Individuelle et progressive (augmentation / diminution des doses),
- > Si arrêt : progressif sur plusieurs mois
  - sur critères cliniques et suivi du traitement pendant plusieurs années,
  - prévenir la rechute en informant le patient,
  - suivi régulier lors de consultations avec le psychiatre.

#### ■ Les différentes formes disponibles :

- **Formes orales** : comprimés, gélules, gouttes buvables, comprimés orodispersibles... en 2 à 3 prises quotidiennes, voire 1 seule.
- **Formes injectables** :
  - À effet immédiat : situations d'urgence le plus souvent,
  - À effet prolongé : effet « retard ».



8

## Les NAP: Neuroleptiques d'action prolongée



- Maladies chroniques => **mauvaise observance** (50% en moyenne)
  - => Rechutes, réhospitalisations, diminution de la qualité de vie...
  - => Recherche de solutions pour améliorer l'observance,
  - => Médicaments à action prolongée : diminution du nombre de prises.
- Voie d'administration : IM profonde exclusivement.
- Durée d'action : 2-4 semaines selon les produits.
- Avantage : amélioration de l'observance, meilleur confort pour le patient,
- Inconvénient : manque de souplesse de la posologie.
- Toujours évaluer l'efficacité et la tolérance du neuroleptique équivalent par voie orale avant de passer à la forme retard.
- Autre moyen d'améliorer l'observance = l'éducation thérapeutique « l'Atelier du médicament »

9

## 5. EFFETS INDESIRABLES

- Nombreux, parfois gênants (=> abandon du traitement...).
- Il faut donc essayer de les prévenir, les traiter rapidement quand ils surviennent (utilisation de correcteurs, conseils d'hygiène de vie...).
- Il faut en informer le patient, lui apprendre à en parler pour pouvoir les prendre en charge, et lui apprendre à les gérer.
- Les accidents graves : très rares
  - ✓ **Syndrome malin** :
    - ✓ Hyperthermie jusqu'à 40-41°, sueurs profondes, rigidité musculaire, tachycardie, troubles de la PA, élévation des CPK.
    - ✓ Transfert en réanimation,
    - ✓ Si hyperthermie en l'absence de facteur infectieux => arrêt du traitement.
    - ✓ Surveillance = prise régulière de la température.
  - ✓ **Agranulocytose** (chute brutale du taux de GB) : LEPONEX® (clozapine) => carnet de suivi
  - ✓ **Hépatite...**



10

## Les effets indésirables plus fréquents :

- ✓ **Effets neurovégétatifs** : surtout en début de traitement,
  - Hypotension orthostatique,
  - Tachycardie,
  - Bouche sèche,
  - Constipation => règles *hygiéno-diététiques*, laxatifs.
- ✓ **Effets neurologiques** :
  - à court terme : Effets pseudoparkinsoniens, tremblements, ralentissement moteur, syndrome hyperkinétique, impatiences...
  - à long terme : Dyskinésies tardives, mouvements anormaux irréversibles.
- intérêt des correcteurs pendant une durée limitée, mais pas de façon systématique (=> effets indésirables propres) ...  
ARTANE®, LEPTICUR®, PARKINANE®



11

- ✓ **Effets endocriniens** :
  - Hyperprolactinémie :
    - ✓ Anomalies du cycle menstruel chez la femme,
    - ✓ Gynécomastie chez l'homme.
  - Prise de poids,
  - Troubles sexuels : diminution de la libido, impuissance,
  - Diabète, troubles du métabolisme lipidique (NL de 2<sup>ème</sup> génération +++)
- ✓ **Problèmes cutanés** :
  - Photosensibilisation...=> *écran total si exposition aux UV*
- ✓ **Effets psychiques et troubles cognitifs** :
  - État d'indifférence, passivité,
  - Sédation, somnolence ⇔ ⊕ conduite automobile
  - Réactivation anxieuse,
  - Confusion mentale, troubles de la mémorisation, de l'attention.
  - Effet dépressogène (association possible avec un antidépresseur).



12

## 6. LES MEDICAMENTS

### ■ Les neuroleptiques de 1ère génération

halopéridol HALDOL®	loxapine LOXAPAC®
zuclopenthixol CLOPIXOL®	pipothiazine PIPORTIL®
flupentixol FLUANXOL®	chlorpromazine LARGACTIL®

### ■ Les antipsychotiques de 2ème génération

- Plus récents, et plus efficaces sur les symptômes négatifs.
- Indications dans les troubles de l'humeur également.
- Moins d'effets neurologiques que les neuroleptiques conventionnels (mais attention si augmentation des posologies...)
- Mais autres types d'effets indésirables : effets métaboliques :
  - Prise de poids, risque diabétogène, hyperlipidémies...

amisulpride SOLIAN® (1986)	olanzapine ZYPREXA® (1996)
clozapine LEPONEX® (1991)	ariprazole ABILIFY® (2005)
rispéridone RISPÉDAL® (1995)	quétiapine XEROQUEL® (2011)

## CONCLUSION

- Médicaments efficaces sur la maladie psychotique, mais il existe des réponses partielles et des échecs.
- Traitements au long cours.
- L'efficacité thérapeutique ne peut être obtenue que s'ils sont judicieusement combinés avec des méthodes psycho et socio thérapeutiques.
- Mais toujours des effets indésirables malgré les progrès apportés par les antipsychotiques de 2ème génération
  - Risque d'inobservance +++,
  - Recherche systématique de la dose minimale efficace = posologie adaptée de façon individuelle,
- Intérêt de l'information du patient et de sa famille.



## ANXIOLYTIQUES

Ce sont les médicaments de :

- L'hyperémotivité,
- Les situations de stress,
- L'anxiété pathologique (*sans raison ou disproportionnée*).
- Ils soulagent la tension nerveuse et la tension émotionnelle.
- Diminution des symptômes (sensation de poids sur la poitrine, étouffement)  
Médicaments symptomatiques : levée rapide de l'anxiété, mais sans en traiter la cause : ne pas négliger la psychothérapie.
- Anxiété = fréquemment présente dans les pathologies psychiatriques : médicaments souvent prescrits.
- Traitement d'appoint donc leur utilisation doit être la plus courte possible.
- Médicaments non dépourvus d'effets indésirables, et risque de dépendance +++.

## 1. CLASSIFICATION

### ■ 1 – LES BENZODIAZEPINES :

1960 : diazépam VALIUM®...

= médicaments les plus utilisés dans les troubles anxieux,

= médicaments « surprescrits » en France :

- consommation anxiolytique / habitant = la plus forte au monde...
- prescription initiale très souvent inadaptée...
- risque de dépendance induit par les BZD : à l'origine de nombreux « renouvellements de complaisance »...

TEMESTA®, SERESTA®, XANAX®, LYSANXIA®, LEXOMIL®....

### ■ 2 – LES NON BENZODIAZEPINES :

- Anti-histaminiques H1 : hydroxyzine ATARAX®
- Antidépresseurs à action sérotoninergique
- Neuroleptiques sédatifs : TERCIAN®, NOZINAN®

## 2. UTILISATION ET INDICATIONS

### ■ LES BENZODIAZEPINES :

- 4 propriétés principales, plus ou moins marquées selon les molécules :
  - anxiolytique
  - myorelaxante (ex : MYOLASTAN®)
  - anticonvulsivante (ex : RIVOTRIL®, VALIUM®)
  - sédatif, hypnotique
- Indications : variables selon les produits, en fonction de leurs propriétés
  - états anxieux aigus,
  - troubles du sommeil,
  - états d'agitation aigus,
  - sevrages alcooliques,
  - traitement d'appoint des troubles anxieux chroniques,
  - prémédication avant des examens médicaux, avant anesthésie,
  - épilepsie, tremblements.

17

### ■ Hydroxyzine ATARAX® :

- Sédatif, mais modérément anxiolytique (efficacité mal documentée),
- Prémédication à l'anesthésie générale, à un examen médical,
- Anxiété modérée, insomnie d'endormissement, réaction allergique, (propriété antihistaminique)
- Augmentation de l'appétit => risque de prise de poids,
- Pas de dépendance, ni de troubles cognitifs.

### ■ Neuroleptiques sédatifs :

- Médicaments de 2<sup>ème</sup> intention,
- Troubles anxieux sévères et résistants, ou chez les patients à haut risque de dépendance aux BZD.

### ■ Antidépresseurs sérotoninergiques :

- Non indiqués dans les formes d'anxiété aiguë (délai d'action),
- Indiqués dans les troubles paniques, les TOC, les phobies sociales, l'anxiété généralisée, et les syndromes de stress post-traumatique.

### ■ Remarque : Propranolol AVLOCARDYL® :

- =  $\beta$ -bloquant antihypertenseur, utilisé dans les situations anxieuses situationnelles (ex : avant un oral).

18

## 3. EFFETS INDESIRABLES DES BENZODIAZEPINES

- Paradoxaux => majoration de la pathologie (anxiété, insomnie, agressivité...),
- Confusion, baisse de la vigilance, diminution de la concentration,
- Altération de la mémoire,
- Sédation, somnolence, insomnies au petit matin, apnées du sommeil,
- Sensation d'ébriété, agressivité,
- Hypotonie musculaire, effet dépresseur respiratoire.
  
- Troubles digestifs,
- Hypotension (=> éviter les changements brusques de position).
  
- Problème de **DEPENDANCE PHYSIQUE ET PSYCHIQUE** dans les cas de traitements prolongés avec **syndrome de sevrage** à l'arrêt avec rebond de la pathologie (insomnie, irritabilité, tremblements, tension musculaire...)
  - => Favorisé par l'importance des doses, de la durée de la prescription, et l'association à l'alcool.
  - => Rechercher l'existence d'un terrain prédisposé aux conduites addictives.
  
- Bien cadrer la prescription (médecin) + informer le patient + posologie minimale efficace + arrêt progressif + prise en charge psychothérapeutique.

## 4. CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

- Posologie réduite chez la personne âgée (risque de chute, fausse route),
- Potentialisation croisée avec tous les dépresseurs du SNC (autres psychotropes, alcool...),
- BZD + alcool = effet sédatif et amnésiant (abus et utilisation détournée)
- Pas d'arrêt brusque du traitement (=> risque de syndrome de sevrage) : arrêt progressif et sur plusieurs jours.
  
- Formes injectables (voie IV) = médicaments de l'urgence : crise d'épilepsie, délirium tremens, crises d'angoisse, état d'agitation...
- BZD utilisées par voie IV dans la prémédication et sédation post-opératoire (HYPNOVEL®),
- VALIUM® par voie rectale = anti-convulsivant d'urgence en pédiatrie.

### SURDOSAGE

- Prise en charge en réanimation (coma avec dépression respiratoire),
- Antidote aux BZD : ANEXATE® (flumazénil).
  
- Prescription limitée à 12 semaines : il faut en avvertir d'emblée le patient

20

## HYPNOTIQUES

- Ce sont les médicaments symptomatiques qui induisent le sommeil et permettent de régulariser sa durée.

- **INSOMNIES** : phénomène fréquent (30%)

- Difficultés d'endormissement,
- Réveils fréquents, sommeil inefficace,
- Réveil précoce.



Elles peuvent être occasionnelles (décalage horaire, environnement inhabituel) ou chroniques, secondaires à une pathologie autre ou non.

Typier l'insomnie permet au prescripteur de choisir une molécule plutôt qu'une autre.

- **SOMMEIL PHYSIOLOGIQUE** :

- Processus complexe et fragile, indispensable à l'équilibre personnel.
- Pas de durée normale de sommeil (en moyenne 7-8h mais variable selon les personnes).
- Chacun a son rythme qu'il est essentiel de respecter.
- L'important est la qualité du sommeil et l'état au réveil.

21

## LES MEDICAMENTS

- Les benzodiazépines (BZD) se différencient entre elles par leur **délat d'action** et **durée d'action**.

Choix en fonction du type d'insomnie:

- Difficulté d'endormissement : Molécule à action rapide et courte
- Insomnie en milieu de nuit : Molécule à action retardée et durée d'action intermédiaire
- Difficulté d'endormissement et maintien du sommeil : Molécule à action rapide et longue durée d'action

- Les non-benzodiazépines :

- \* THERALENE® : neuroleptique,
- \* DONORMYL®, ATARAX® : antihistaminique,
- \* STILNOX®, IMOVANE® : plus récents, meilleur respect du sommeil ?

Ce sont les BDZ, le STILNOX® et l'IMOVANE® qui sont les plus faciles à manier.

22

	MEDICAMENT	INTERET	A SURVEILLER
½ vie courte 2-5 H	STILNOX®	Insomnie d'endormissement	Réveil ou cauchemars dans la 2 <sup>ème</sup> partie de la nuit (syndrome de sevrage immédiat).
½ vie moyenne 8-10 H	HAVLANE® IMOVANE® NOCTAMIDE® NORMISON®	Toute insomnie	Syndrome de sevrage 2 jours après arrêt.
½ vie longue 20-23 H	MOGADON® ROHYPNOL®	Insomnie rebelle	Somnolence diurne Syndrome de sevrage décalé.

23

- Utilisation uniquement par voie orale.
- Augmentation de la durée totale du sommeil, et raccourcissement du délai d'endormissement.
- Action hypnotique rapide (15 min. à 1h).
- Prendre le soir, juste avant le coucher, avec un verre d'eau.

- Phénomène de tolérance rapide pour les BZD : perte de leur efficacité.

- BZD : phénomène de dépendance physique (insomnie rebond à l'arrêt) et psychique (développement de « phobies » de l'insomnie) :

- La plus petite posologie efficace,
- La plus courte durée possible,
- Arrêt progressif par paliers.

- 4 semaines maximum de prescription



24

■ **EFFETS INDESIRABLES :**

- Somnolence diurne résiduelle,
- Sensation ébrieuse (⊕ conduite automobile),
- Altération des fonctions cognitives : troubles mnésiques et attentionnels,
- Troubles de l'équilibre : attention aux chutes chez les personnes âgées (hypotonie musculaire),
- Sensation de fatigue, de faiblesse musculaire,
- Possibilité de désorganisation des cycles de sommeil,
- Pas d'association à l'alcool.



- **SURDOSAGE :** prise en charge en milieu de réanimation.

- Médicaments hypnotiques largement surconsommés en France :

**Penser aux solutions non médicamenteuses = hygiène de vie ++++**