

Règles de prescription des Neuroleptiques et Tranquillisants

**Pr S. BOUGHANDJIOUA
SERVICE DE MEDECINE INTERNE
CHU ANNABA**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

PLAN

I. LES NEUROLEPTIQUES

- A. Généralités /définition
- B. Classification
- C. Indication
- D. Effets indésirables
- E. Contre indications
- F. Règles de prescription

II. LES ANXIOLYTIQUES

- A. Différentes catégories des anxiolytiques
- B. Les Benzodiazépines
 - 1. Propriétés pharmacologiques
 - 2. Les effets indésirables
 - 3. Règles de prescription
 - 4. Indications / Contre indications /Surdosage

PLAN

- I. Les Carbamates
 - 1. Propriétés pharmacologiques
 - 2. Les effets indésirables
- A. Le Buspar
 - 1. Propriétés pharmacologiques
 - 2. Les effets indésirables
- B. Les Anti histaminiques
 - 1. Propriétés pharmacologiques
 - 2. Indications
 - 3. Les effets indésirables
- C. Autres

NEUROLEPTIQUES

GENERALITES

Neuroleptiques classe thérapeutique = psychotropes

Qu'est ce qu'un médicament psychotrope ?

Substances pharmacologiques agissent sur :

- **Le comportement,**
- **L'anxiété,**
- **L'affectivité,**



Se fixent aux niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques .

Tous les médicaments en particulier les neuroleptiques **n'agissent pas sur les mêmes récepteurs** ce qui explique la **variabilité des réponses à ces médicaments.**

Classification de DELAY et DENICKER

LES PSYCHOTROPES

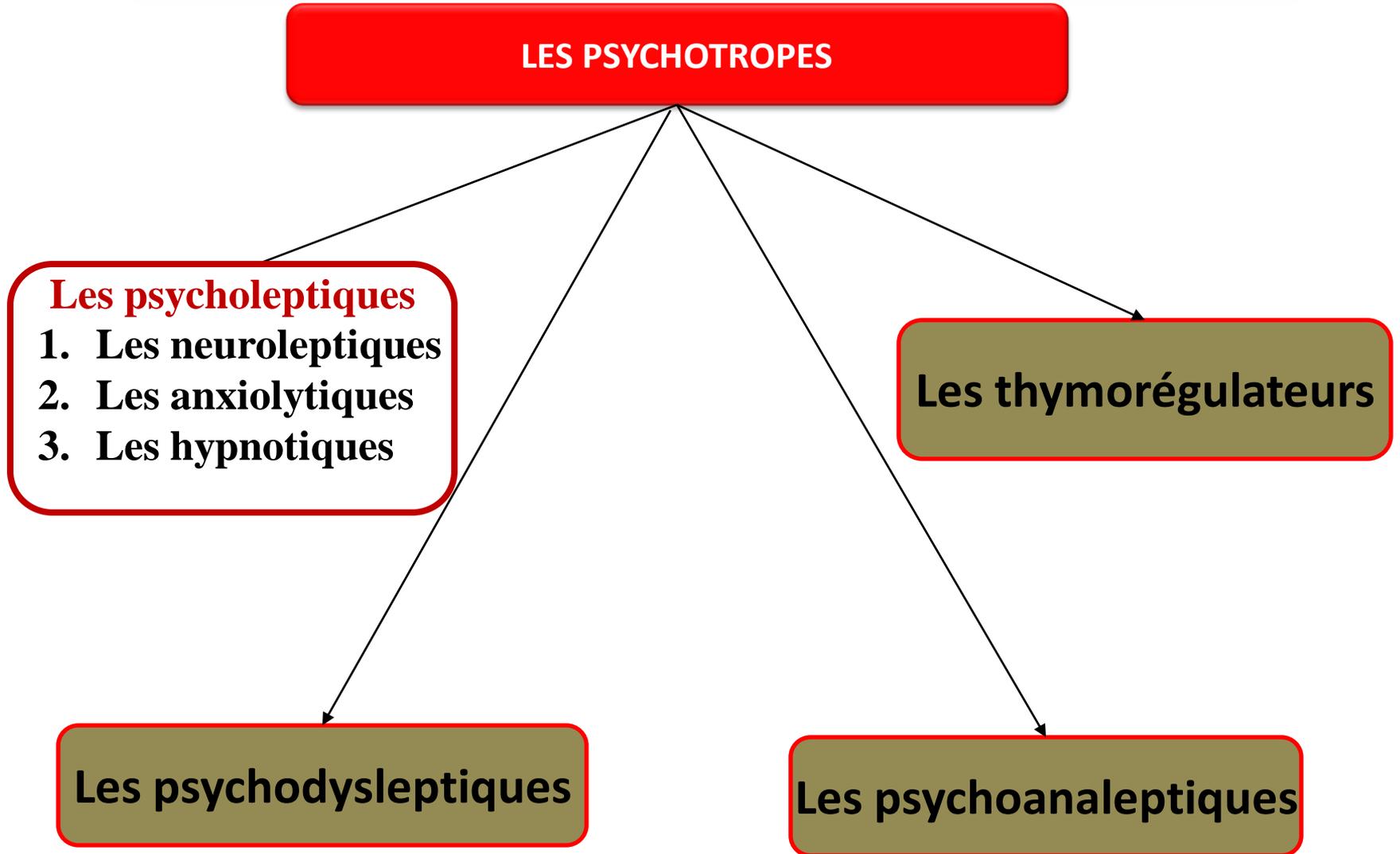
Les psycholeptiques

1. Les neuroleptiques
2. Les anxiolytiques
3. Les hypnotiques

Les thymorégulateurs

Les psychodysléptiques

Les psychoanaleptiques



Les Neuroleptiques

➤ 1952 découverte en France : **chlorpromazine** (Largactil®) 1^{ère} molécule.

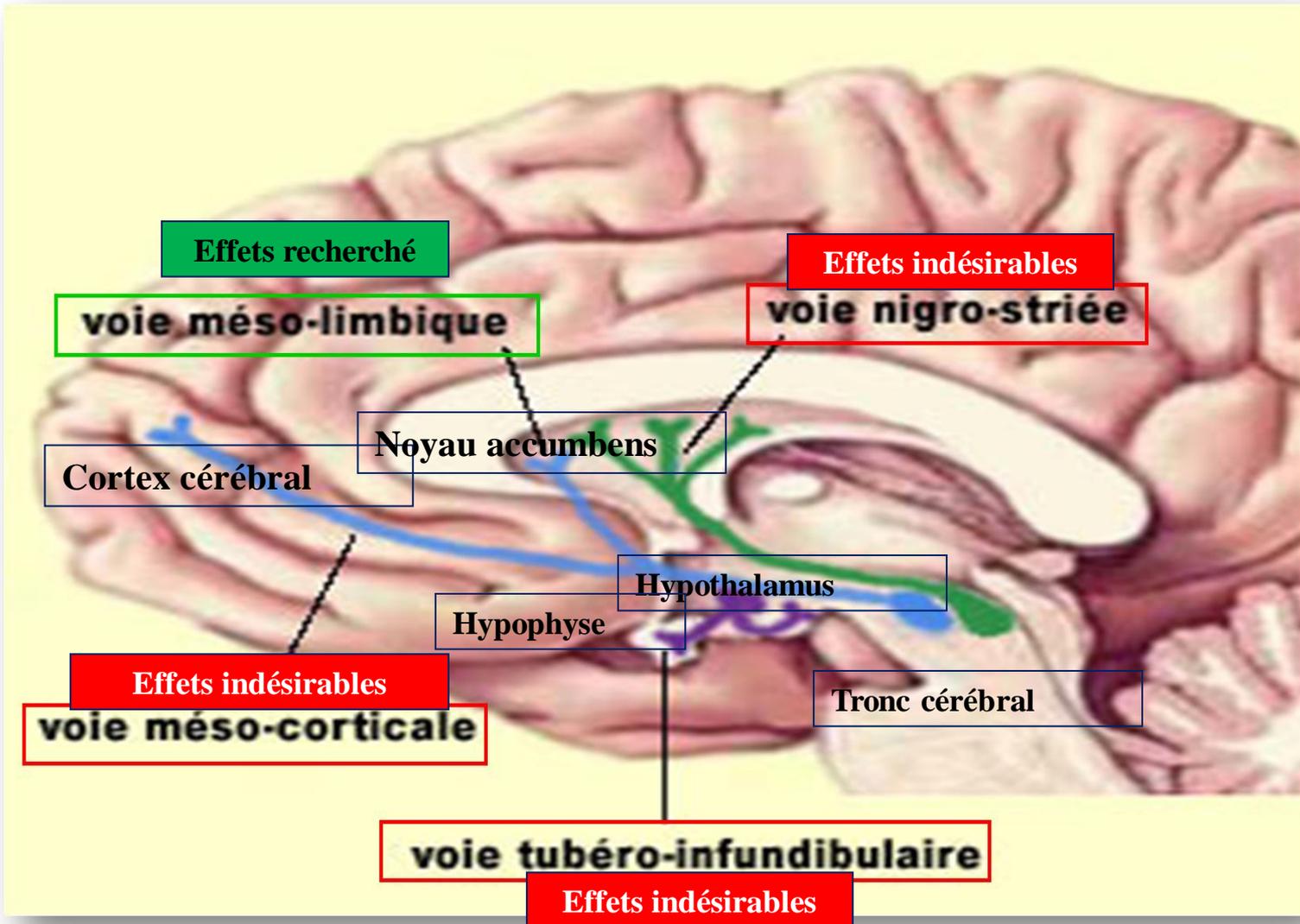
➤ **Médicaments symptomatiques :**

- **Propriétés réductrices des troubles psychotiques** (accès maniaques, mélancolie, schizophrénie)
- Action sur les fonctions psychomotrices.

Mécanisme d'action

- **Antagonistes dopaminergiques**
- **Autres actions communes :** bloquent d'autres récepteurs
 - Antihistaminique: effet sédatif, prise de poids
 - Anti- α 1 adrénergique: hypotension orthostatique
 - Anti-cholinergique: syndrome atropinique
 - Anti-sérotoninergique: prise de poids et stimulation appétit

Action sur les 4 voies dopaminergiques du cerveau



CLASSIFICATION

Classification des NL selon leur structure chimique

1^{ère} génération

- **Phénothiazines**
 - Chlorpromazine (Largactil[®])
 - Lévomépromazine (Nozinan[®])
 - Cyamémazine (Tercian[®])
- **Butyrophénones**
 - Halopéridol (Haldol[®])
 - Dropéridol (Droleptan[®])
- **Benzamides**
 - Sulpiride (Dogmatil[®])
 - Amisulpride (Solian[®])*

2^{ème} génération

- **Thioxanthènes**
 - Zuclopenthixol (Clopixol[®])
- **Dibenzodiazépines**
 - Clozapine (Leponex[®])
- **Dibenzo-oxazépines**
 - Loxapine (Loxapac[®])
 - Olanzapine (Zyprexa[®])
- **Autres**
 - Risperidone (Risperdal[®])

CLASSIFICATION

Classification des NL selon leur type d'action

➤ Les NL **sédatifs**

➤ Les NL **incisifs** : *les symptômes psychotiques = délire et hallucinations*

➤ Les NL **atypiques** *les plus Récents et qui auraient moins d'Effets secondaires*

➤ Les NL à **action prolongée**

INDICATIONS

NL sédatifs =Episodes Aigus

- Agitation aiguë
- Bouffée délirante aiguë
- Troubles de l'humeur avec composante délirante
- **Cyamémazine (Tercian®)**
- **Loxapine (Loxapac®)**
- **Olanzapine (Zyprexa®)**

NL de la schizophrénie

- Schizophrénie
- Délires chroniques non schizophréniques :
paranoïa, psychose hallucinatoire chronique
- Accé maniaque ,troubles bipolaires en 2éme intention
- **Rispéridone (Risperdal®)**
- **Amisulpride (Solian®)**
- **Clozapine (Leponex®)**

NL anti hallucinatoires

- Schizophrénie en 2éme intention
- **Halopéridol (Haldol®)**

EFFETS INDESIRABLES

1. Neurologiques extrapyramidaux :

- Syndrome hyperkinétique
- Dyskinésies
- Aiguës: trismus, troubles de la déglutition
- Tardives: hypertonie, mouvements anormaux involontaires
 - Syndrome parkinsonien : meilleure tolérance avec NL 2^{ème} génération
 - Épilepsie : abaissement du seuil épileptogène

Traitement correcteur

- Prescrire un antiparkinsonien
- Le traitement des dyskinésies aiguës : anticholinergiques (IV si crise)

Important

- Surveiller l'apparition de mouvements répétitifs
- Prévenir le médecin pour une modification ou un arrêt du traitement

EFFETS INDESIRABLES

2. Endocriniens

- Hyperprolactinémie : Galactorrhée et aménorrhée
- Prise de poids
 - Augmentation de l'appétit / Diminution de l'activité physique
 - Diminution de métabolisme de base
- Dyslipidémies
- Diabète

Important

➤ surveiller la courbe de poids (1 fois par semaine) BMI

NB: Attention les NL sont généralement contre indiqués chez la femme enceinte (*test de grossesse*)

EFFETS INDESIRABLES

3. Effets anticholinergiques

- Sécheresse buccale xerostomie
- Constipation
- Troubles de la miction dysurie
- Troubles de l'accomodation /Glaucome
- Syndrome confusionnel

Traitement correcteur

- Sécheresse buccale : *Sulfarlem*® 3 à 6cp/j + boire beaucoup / bonne hygiène
- Sécheresse oculaire : larmes artificielles si besoin.
- Constipation : mesures diététiques régime alimentaire fibres, laxatifs: Forlax®, Duphalac®, Normacol®, Lansoyl®)

EFFETS INDESIRABLES

4. Les effets cardio-vasculaires

- Hypotension orthostatique
- Allongement du QT

Traitement correcteur (ex: gutron®)

- Prendre le pouls et la tension debout/assis pour surveiller d'éventuelles hypotension orthostatique tous les jours
- Apprendre à la personne à passer de la position couchée en position debout en deux temps en restant assis quelques minutes au bord du lit.
- Préconiser de ne pas se pencher brutalement en avant.

EFFETS INDESIRABLES

5. Syndrome malin : URGENCE ++++ met en jeu le pronostic vital

Clinique :

- Hyperthermie majeure
- Rigidité extrapyramidale musculaire
- Collapsus cardiovasculaire
- Troubles de la conscience , coma , convulsions

Bilan para clinique : élévation des CPK, cytolyse hépatique , hyperleucocytose

Traitement correcteur

Arrêt du traitement = transfert en Réanimation :

Traitement symptomatique: Réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques.

Traitement spécifique : agoniste dopaminergique : bromocriptine, agoniste cholinergiques : dantrolène.

CONTRE-INDICATIONS

- Adénome de la prostate
- QT long et Hypokaliémie car risque d'allongement du QT
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.
- Glaucome par fermeture d'angle
- Epilepsie
- Maladie de parkinson
- Myasthénie
- Insuffisance rénale , hépatique et cardiaque

REGLES DE PRESCRIPTION

Examen clinique préalable : neurologique (signes neurologiques mineurs).

Bilan préthérapeutique :

- NFS, glycémie,
- créatinine, ionogramme sanguin,
- bilan hépatique, triglycérides et cholestérol, test de grossesse.
- ECG,

Surveillance clinique :

- **Efficacité**
- **Tolérance** : température, PA , transit intestinal, mouvements anormaux, poids et BMI.

REGLES DE PRESCRIPTION

Posologie :

- **Variable** selon la symptomatologie et le stade de la maladie.
- **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,

Les différentes formes disponibles :

Formes orales : comprimés, gélules, gouttes buvables, comprimés oro-dispersibles... 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 ».

TRANQUILLISANTS OU ANXIOLYTIQUES

INTRODUCTION

- Ce sont des substances qui agissent sur l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité.
- Ils possèdent une action myorelaxante et induisent parfois le sommeil.
- Ils sont également utilisés dans les prémédications opératoires.

LES ANXIOLYTIQUES

Quelles sont les différentes catégories d'anxiolytiques ?

1- Les BENZODIAZEPINES

(VALIUM, TRANXENE, TEMESTA

2- Les CARBAMATES (EQUANIL)

3- Les PIPERAINES (ATARAX)

4- Divers (BUSPAR).

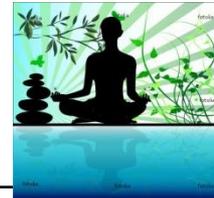
- Anxiolytiques les plus prescrits
- Apparues en 1960
- Nombreuses spécialités

LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES

Propriétés pharmacologiques

4 propriétés communes

1- ANXIOLYTIQUES



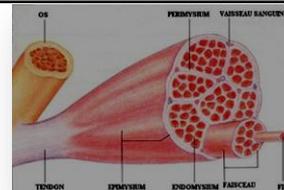
2- HYPNOTIQUES



3- ANTICONVULSIVANTES

EPILEPSIE

4- MYORELAXANTES



LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES



BZP à demi-vie longue

DCI	spécialité
Prazepam	LYSANXIA®
Loflazepate	VICTAN®
Clorazepate	TRANXENE®

Diazepam	VALIUM® DIAZEPAM®
Clobazam	URBANYL®
Nordazepam	NORDAZ®

BZD à demi-vie courte ou intermédiaire

DCI	spécialité
clotiazepam	VERATRAN®
oxazépam	SERESTA®
alprazolam	XANAX® ALPRAZOLAM®
lorazepam	TEMESTA® LORAZEPAM®
bromazepam	LEXOMIL® BROMAZEPAM®

LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES

Effets indésirables

En rapport avec la posologie et/ou la sensibilité individuelle	<ul style="list-style-type: none">•Somnolence diurne, ralentissement, fatigue voire confusion surtout en début de traitement : Accrus par l'association avec l'alcool ++++•Sensations ébrieuses•Difficultés de concentration•Hypotonie• Rarement, réactions paradoxales: irritabilité, agressivité, excitation, confusion, syndrome d'amnésie-automatisme
En utilisation prolongée et/ou à forte dose	<ul style="list-style-type: none">•Risque de dépendance physique et psychique / syndrome de sevrage
Très rares	Hépatites / Réactions cutanées allergiques /Dysphagie

Altération des performances	<ul style="list-style-type: none">•Troubles psychomoteurs: chutes chez les personnes âgées•Apprentissage altéré•Augmentation du risque d'accidents de voiture•Altération cognitives et viso -spatiales
------------------------------------	---

LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES

REGLES DE PRESCRIPTION

1. Débuter le trt par **les doses les plus faibles possibles**
 2. Augmentation progressive des doses
 3. Éviter l'emploi prolongé des BZP à fortes doses
-
1. Réduction très progressive des doses : arrêt obtenu en 4 à **12 semaines** avec des paliers hebdomadaires, ce qui suppose un très bon suivi des patients éviter l'effet rebond accoutumance et dépendance.
 2. Informer le patient des risques de sédation et de la majoration des effets par **l'ALCOOL**.
 3. Reconsidérer le traitement après 6 semaines environ.
 4. Adaptation de la posologie chez les personnes **âgées**.

LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES

INDICATIONS

- **Anxiété**
- **Anxiété associée**
- **Alcoolisme** : pour traiter les épisodes de sevrages aigus (delirium tremens)
- **Troubles du sommeil**: hypnotiques
- **Anesthésiologie et prémédication d'exploration** (injectables)

CONTRE INDICATIONS

ABSOLUES

- Myasthénie
- Insuffisance respiratoire grave
- Apnées nocturnes lors du sommeil

RELATIVES

- Insuffisance rénale / hépatique
- Insuffisance respiratoire modérée
- Personne âgée
- Antécédents de toxicomanie
- Conducteurs d'engins
- Grossesse: éviter sauf nécessité absolue au 1^{er} trimestre (risque tératogène faible) et éviter les fortes doses au 3^o trimestre (risque de détresse respiratoire du NN avec hypothermie et hypotonie)
- Allaitement

LES ANXIOLYTIQUES/ LES BENZODIAZEPINES

SURDOSAGE

1. État ébrioux
2. Somnolence
3. Coma
4. Dépression respiratoire

Traitement correcteur : traitement-antidote: Flumazenil Anexate ®

- Utilisation : IV
- Surveillance des fonctions cardio-respiratoires.
- $\frac{1}{2}$ vie très courte: le ré administrer à plusieurs reprises

LES ANXIOLYTIQUES/ CARBAMATES

**Propriétés pharmacologiques
Même propriétés que les BZP**

- 1- ANXIOLYTIQUES
- 2- HYPNOTIQUES
- 3- MYORELAXANTES

MEPROBAMATE

EQUANIL® T1/2= 11H	Cp sec 400mg, cp 250mg AD: 400 à 1600mg/j E: 20mg/kg/j en 2 à 4 prises
MEPROBAMATE®	Cp sec 200mg
EQUANIL® inj	Amp 400mg/5ml Voie IM profonde AD: 400 à 1200mg/j

LES ANXIOLYTIQUES/ CARBAMATES

Utilisés que lors des sevrages en toxiques du fait de la demi-vie longue.++++

Effets indésirables

- **Somnolence diurne** (début de trt)
- **Dépendance**
- **Syndrome de sevrage** en cas d'arrêt = lavage gastrique puis charbon ...
- **Rares**: éruptions cutanées allergiques, nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges, ataxie, excitation, troubles de l'accomodation ...
- Hépatites cytolytiques parfois graves

Précautions

- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines / sujets âgés
- Myasthénie: à n'utiliser que sous surveillance spécialisée
- Prescription limitée à 12 semaines au maximum
- association déconseillée avec l'alcool

LES ANXIOLYTIQUES/ BUSPAR

Propriétés pharmacologiques : Anxiolytique PUR

- **Non sédatif**
- Pas d'activité myorelaxante
- Pas d'activité anticonvulsivante
- Délai d'action : **1 à 3 semaines**
- Pas de syndrome de sevrage
- Semble respecter les fonctions cognitives et motrices
- Semble respecter les fonctions cognitives et motrices

Effets indésirables rares

Céphalées, gastralgies, sensations vertigineuses

LES ANXIOLYTIQUES/ Antihistaminique H1

Propriétés pharmacologiques

1- ANXIOLYTIQUES

2- HYPNOTIQUES



HYDROXYZINE

ATARAX® T1/2= 3 à 4 h	Cp sec 25mg Cp sec 100mg AD: 50 à 100 mg/j (jusqu'à 300mg/j)
ATARAX® sirop 10mg/càc	E: 1mg/kg/j
ATARAX® inj.	Amp 100mg/2ml Voie IM AD: 100 à 300mg/j

LES ANXIOLYTIQUES/ Antihistaminique H1

Indications

- Anxiété excessive, insomnies d'endormissement
- Réactions allergiques
- Forme inj.: prémédication avant certaines explorations fonctionnelles ou radiologiques pénibles

Effets indésirables

- **Somnolence diurne** généralement transitoire
- Effets atropiniques à fortes doses: bouche sèche, constipation, mydriase, glaucome rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique.

Précautions d'emploi

- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines
- Prescription limitée à 12 semaines au maximum

LES ANXIOLYTIQUES/ Autres

BETA-BLOQUANTS

Avlocardyl® 40mg propranolol

Sectral® 200mg acebutolol

Indiqués dans l'anxiété de « performance » (trac avant l'épreuve) , efficaces dans les manifestations cardiaques/palpitations, sudations, tremblements.

ANTIDEPRESSEURS

Indiqué ds le trt des attaques de paniques, TOC, anxiété généralisée

Attention: **délai d'action**

LES ANXIOLYTIQUES/ Autres

AUTRES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Importance de l'**effet placebo** démontré par tous les essais cliniques:
30 à 40% des patients sous placebo perçoivent une amélioration

Bonne réponse de l'anxiété **aux psychothérapies non spécifiques**:

- Relaxation
- Psychothérapie cognitive et comportementale
- Psychothérapie d'inspiration analytique et psychanalyse,
- Phytothérapie (valériane, aubépine...)

