

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
Université Saad Dahleb Blida



Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie

*Mémoire pour l'obtention du titre de Docteur en  
Pharmacie*

***La prescription des médicaments en  
psychiatrie d'urgence***

Session : Septembre 2020.

Présenté et soutenu par :

▪ MOHAMED HADJER    ▪ NADJI ASMA    ▪ BOUZIANE SARRA

Les membre du Jury :

▪ Présidente : Pr L.Namane maître de conférences classe A, EHS Frantz Fanon  
Blida

▪ Membre : Dr N.DJili maître assistante, service D, EHS Frantz Fanon Blida.

▪

Encadreur :

▪ -Pr BOUGUERMOUH.Y                      Professeur en psychiatrie médecin chef de service C.

# **REMERCIEMENT**

---

---

*Tout d'abord louange à « ALLAH » qui nous a guidées sur le droit*

*chemin tout au*

*long de ce travail et nous a inspirées les bons pas et les justes*

*réflexes, sans sa*

*Miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.*

*En second lieu nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à*

*notre*

*Encadreur Pr. BOUQUERMOUH Yacine, nous la remercions de*

*nous avoir encadrés et accepté de diriger ce travail*

*Nos vifs remerciements s'adressent également aux membres du jury,*

*qui ont accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.*

---

# **DÉDICACE**

---

---

*Je dédie ce travail à mes parents, à celle qui m'a donnée la vie et qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, ma mère et à celui qui m'a toujours protégée et soutenue, mon père, que dieu les garde et les protège.*

*À mon cher frère MOHAMED RAOUF.*

*À ma chère sœur Khadîdja,*

*À ma belle-sœur et mon beau-frère,*

*À mon adorable neveu LOUAI et ma chère petite nièce MARIA.*

*À tous ceux qui me sont chers, tous ceux qui m'aiment et que j'aime, je dédie ce travail.*

*NADIA ASMA*

---

# **DÉDICACE**

---

*À mes parents*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*À mes chères et adorables sœurs*

*Pour tous ces moments vécus ensemble, et ceux que nous partagerons encore  
Pour votre amour et votre soutien, Je ne peux jamais assez-vous remercier,  
d'être à mes côtés. Je vous adore.*

*À mes chers neveux et nièces*

**MOHAMED HADJER**

---

# **DÉDICACE**

---

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mes très chers parents,*

*Que dieu me les garde, que je ne saurai jamais les remercier pour tout ce qu'ils m'ont apportée.*

*Mon mari,*

*Qui a été toujours à mes côtés, m'a aidée et m'a encouragée, Je te suis profondément reconnaissante pour ce que tu as fait pour moi.*

*Ma fille, LEILA .*

*Puisse Dieu te garder et éclairer ta voie.*

*Mes frères ADEM et MOHAMED et ma sœur CHAHMEZ.*

**BOUZIANE SARRA**

---

# Sommaire

<i>Introduction</i> : .....	10
<b>Chapitre I : Les urgences psychiatriques</b> .....	13
1. PREAMBULE.....	14
1.1. Définition du trouble psychiatrique : .....	14
1.2. Définition de l'urgence étymologie.....	14
1.3. Santé mentale et trouble psychique .....	15
1.4. Les facteurs de risque liés à la maladie psychiatrique.....	15
1.5. Les facteurs protecteurs :.....	16
2. PSYCHIATRIE ET URGENCE : .....	16
2.1. La situation d'urgence psychiatrique : .....	16
2.2. Psychiatrie en urgence :.....	18
3. CARACTERISTIQUES GENERAUX : .....	19
3.1. Responsabilité du praticien : .....	19
3.2. Cadre de travail dans l'UP « Aspects organisationnelles ; les lieux de PEC de l'UP » .....	19
3.2.1. Le Service d'accueil des urgences, au niveau des hôpitaux généraux .....	19
3.2.2. Le service d'accueil des urgences psychiatriques au sein des hôpitaux psychiatriques	20
3.2.3. Les Services d'hospitalisation : .....	20
4. CLASSIFICATION DES URGENCES PSYCHIATRIQUES : .....	21
5. PSYCHOPATHOLOGIE DE L'URGENCE : .....	21
5.1. État d'agitation .....	21
5.1.1. Définition.....	21
5.1.2. Les étiologies.....	22
5.1.3. Evaluation.....	22
5.1.4. La conduite à tenir devant une agitation.....	23
5.2. La crise suicidaire.....	24
5.2.1. Définition.....	24
5.2.2. Évaluation.....	25
5.2.3. La prise en charge.....	26
5.3 Le délire.....	26
5.3.1 Définition.....	26
5.3.2 Étiologies.....	26
5.3.3. Évaluation.....	27
5.3.4. Prise en charge.....	28
5.4. Attaque de panique .....	28

---

5.4.1. Définition.....	28
5.4.2. Etiologie .....	29
5.4.3. Prise en charge.....	29
5.5. États psychotiques aigus.....	30
5.5.1. Définitions .....	30
5.5.2. Evolution .....	30
5.5.3. Etiologies.....	31
5.5.4. Prise en charge.....	31
<b>Chapitre II :Les médicaments en psychiatrie d'urgence.</b> .....	<b>32</b>
1. Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope ? .....	33
2. Historique .....	33
3. Comment agissent les médicaments psychotropes :.....	35
4. Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope :.....	36
5. Les neuroleptiques.....	37
5.1. Historique .....	37
5.2. Caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker .....	39
5.3. Classification .....	39
5.3.1. Classification selon les effets cliniques .....	39
5.3.2. Classification selon la structure chimique .....	43
6. Neuroleptiques de première génération.....	44
7. Neuroleptiques de seconde génération .....	46
8. Modes d'action.....	48
8.1. Effets biochimiques des neuroleptiques .....	48
9. Spécificités des neuroleptiques atypiques .....	51
10. Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs.....	52
11. Étude du taux d'occupation des récepteurs .....	53
12. Pharmacocinétique .....	54
12.1. Pic plasmatique et biodisponibilité.....	55
12.2. Demi-vie.....	56
12.3 Métabolisme .....	56
12.4 Liaison aux protéines plasmatiques.....	58
12.5 Détermination des taux plasmatiques des neuroleptiques .....	58
12.6 Équivalence de doses forme orale/forme à action prolongée .....	59
13. Les benzodiazépines.....	59
13.1. Introduction .....	59
13.2. Historique : .....	60

---

13.3 Considérations structurales :.....	61
13.4. Propriétés physicochimiques ; .....	61
13.5. Mécanisme d'action des benzodiazépines :.....	62
13.6. Pharmacocinétique : .....	63
13.6.1. Données pharmacocinétique :.....	64
13.6.2. Facteurs modifiants la pharmacocinétique : .....	65
13.7. Pharmacodynamique des effets utiles en clinique :.....	66
13.8. Indication : quand en prendre ? .....	69
13.9. Contre-indication :.....	70
13.10. Effets secondaires :.....	70
13.11. Surdosage ou intoxication aux benzodiazépines : .....	72
13.12. Le sevrage : .....	72
13.13. Les interactions médicamenteuses des benzodiazépines :.....	73
13.14. Les précautions d'emploi : .....	73
13.15. Surveillance des effets :.....	74
14. Autres anxiolytiques :.....	75
14.1. Hydroxyzine (Atarax):.....	75
14.2. Buspirone : .....	75
14.3. Étifoxine (Stresam) : .....	76
14.4. Propranolol (Avlocardyl) : .....	76
<b>Chapitre III : Le traitement sédatif d'urgence.</b> .....	<b>77</b>
1. L'analyse pré thérapeutique : les questions avant la sédation .....	78
<i>Quel est le contexte organique ?</i> .....	78
<i>Quels sont les éléments de terrain individuel à prendre en compte ?</i> .....	78
<i>Quelle est la cible symptomatique (type et intensité) ?</i> .....	78
<i>Quelles sont les attentes du patient, de la famille, des professionnels de santé?</i> .....	78
<i>Quand sédater et combien de temps ?</i> .....	79
<i>Quelles sont les attentes spécifiques du psychiatre, vis-à-vis du traitement médicamenteux à visée sédatrice ?</i> .....	79
2. Le choix de la sédation : des repères et des habitudes.....	80
2.2. Le choix de la sédation .....	80
2.2.2. L'environnement thérapeutique.....	80
2.2.3. L'usage des neuroleptiques conventionnels .....	80
2.2.4. Les trois types de sédation.....	81
3. Les psychotropes dans la gestion de l'agitation .....	83
3.1. Les classes médicamenteuses utilisées .....	83

---



3.2. Critères de choix théoriques .....	84
3.3. Points forts et limites de différentes classes pharmacologiques .....	84
3.3.1. Les benzodiazépines .....	84
3.3.2. Les antipsychotiques .....	86
3.3.3. Associations médicamenteuses pertinentes et à éviter .....	91
3.3.4. Choix de la classe pharmacologique et de la molécule en fonction de la situation clinique	91
3.3.5. Choix de la posologie .....	93
3.3.6. Choix de la voie d'administration .....	93
4. Conduite à tenir au décours de la sédation médicamenteuse .....	97
4.1. La sédation : un obstacle thérapeutique ? .....	97
4.1.1 La sédation risquée (pour le patient, pour le psychiatre) .....	97
4.1.2. La sédation qui diminue l'adhésion aux soins .....	98
<b><i>La partie pratique</i></b> .....	100
<b>1. Objectifs de l'étude :</b> .....	101
<b>2. Conception de l'étude :</b> .....	101
<b>3. Fiche de recueil des données</b> .....	101
<b>4. Analyse statistique</b> .....	101
<b>5. Résultats</b> .....	102
5.1. Description de l'échantillon de population étudiée .....	102
5.1.1. Profil général des patients .....	102
5.1.2. Caractéristiques de l'hospitalisation en psychiatrie .....	106
5.2. Traitements médicamenteux .....	107
5.2.1. Classe pharmacologique .....	107
5.2.2. Molécules prescrites : .....	108
5.2.3. Voie d'administration .....	110
5.3. Examen complémentaire .....	111
5.3.1. Suivi des patients .....	111
<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	113
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	115
<b><i>Annexe</i></b> .....	120
<b><i>Liste de tableaux</i></b> .....	125
<b><i>Liste de figures</i></b> .....	126
<b><i>Liste de abbreviations</i></b> .....	127

---

# ***INTRODUCTION***

---

---

## *Introduction :*

La psychiatrie est une branche qui se veut traiter des maladies mentales ou psychique.

C'est une approche médicale globale, elle prend en considération l'individu malade en tant qu'unité global, elle prend en charge le malade dans ses trois dimensions : physique, psychique et environnementale et elle considère que la maladie mentale ou psychique est la conséquence d'une étiopathogénie multifactorielle.

Plusieurs facteurs concourent à la genèse d'une maladie dans une interaction avec dominance d'un tel ou tel facteur. En psychiatrie, la clinique et la classification ne sont pas établies et elles sont en perpétuel changement.

La pratique psychiatrique des urgences fournit un remarquable point d'observation, dans la mesure où elle est située à un carrefour. La réponse, le lien même de cette réponse aux demandes de soins urgents, ses liens avec la médecine et avec la société posent des questions majeures.

Les motifs essentiels d'assurer des soins à l'urgence en psychiatrie demeurent le raccourcissement des pathologies, la prise en charge précoce, la diminution des erreurs de diagnostic, l'enseignement de la psychiatrie en milieu médical.

Les situations d'urgence en psychiatrie se manifestent chez les patients par une agitation psychomotrice dont la sévérité, associée à l'étiologie, va déterminer la conduite à tenir. Les étiologies peuvent être distinguées en trois groupes : psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, troubles de la personnalité), organiques (neurologiques, infectieuses) et abus de substances.

L'agitation se développe selon un continuum, de l'anxiété, qui peut être considérée comme un prodrome, jusqu'à l'agression que la démarche thérapeutique cherchera à prévenir. Sa physiopathologie est sous-tendue par plusieurs types de perturbations : sérotoninergique, noradrénergique, dopaminergique et Gabaergique qui ne sont pas reliées à une étiologie clinique spécifique.

L'évaluation de la sévérité se fait la plupart du temps de façon empirique, mais peut utiliser des outils standardisés.

La réponse à l'urgence psychiatrique repose sur l'accueil et l'orientation. Elle se complète par le travail de crise pour une durée brève, tant sur le plan hospitalier (lits d'hospitalisation de 24 à 72 heures) que sous forme ambulatoire, des

# ***INTRODUCTION***

---

consultations de post-urgence au sein du site des urgences ou, immédiatement en aval, au sein du dispositif psychiatrique.

Cette réponse graduée représente la condition impérative de la réussite de l'intervention d'urgence.

Les principes qui gouvernent les traitements médicamenteux reconnaissent plusieurs impératifs, très différents de ceux du traitement au long cours :

- Le traitement est d'abord symptomatique, soit que l'urgence comportementale l'exige, soit encore que l'on s'attache à la notion de symptôme cible, à défaut ou en complément des hypothèses diagnostiques ;
- Il tient compte de l'antériorité des traitements administrés, dans le cours d'une pathologie connue, ou plus récemment depuis que l'urgence s'est déclenchée, ce qui nécessite un travail de liaison pour les préciser ;
- Il est souhaitable de reconduire un traitement interrompu, initié par un médecin ou un psychiatre traitant sauf exception justifiée et indiquée dans le dossier (effets secondaires, refus absolu du patient de telle molécule sans refus de soins par ailleurs) ;
- Le raisonnement thérapeutique est à plusieurs étages et une solution de recours est à prévoir dès la première prescription élaborée, c'est-à-dire une stratégie de remplacement quand l'intervention initiale est inadaptée.

Les médicaments d'usage courants aux urgences sont les benzodiazépines et les antipsychotiques pour contrer l'agitation, l'anxiété et l'insomnie.

Le médecin résident doit posséder les connaissances scientifiques sur les médicaments qu'il prescrit aux urgences et un certain savoir-faire à ce propos.

Dans cette perspective, les travaux de la présente thèse s'articulent autour des différentes classes thérapeutiques prescrites en cas d'urgence psychiatriques.

L'objectif principal est d'observer la prise en charge pharmacologique des différents cas rencontrés au sein des urgences psychiatriques.

Ces pratiques seront ensuite comparées aux référentiels actuels et à la littérature scientifique, notamment sur le choix de la classe pharmacologique et de la molécule, la voie d'administration et la posologie, ainsi que sur la surveillance.

*Donc quels sont les différentes molécules prescrites en situation d'urgence psychiatrique ?*

Le premier chapitre de notre travail sera consacré à l'exposé théorique des données de la littérature concernant l'urgence psychiatrique, les types d'urgences et les différentes situations cliniques rencontrées.

# ***INTRODUCTION***

---

Dans le deuxième chapitre nous nous proposons de faire le point sur l'utilisation des traitements antipsychotiques dans ces situations cliniques.

Nous centrerons notre propos aux antipsychotiques dits « atypiques » ou de nouvelle génération, les neuroleptiques classiques d'action sédatrice et les benzodiazépines.

Le 3eme chapitre est consacré aux données bibliographiques sur le traitement sédatif en urgence psychiatrique.

La seconde partie, la pratique, est une étude statistique réalisée au niveau de l'EHS de psychiatrie de blida, au sein du service des urgences psychiatriques A.

Ces différents chapitres nous permettent de mettre au point les différents médicaments qui font partie de l'arsenal thérapeutique à disposition des psychiatres urgentistes ?

# *Chapitre I : Les urgences psychiatriques*

## 1. PREAMBULE

### 1.1. Définition du trouble psychiatrique :

Selon l’OMS, une maladie est « une entité clinique qui est parfaitement définie par son étiologie et sa physiopathologie ainsi que par sa présentation symptomatique et clinique ou par une combinaison bien identifiée de signes cliniques ».

En psychiatrie, les maladies sont appelées des troubles mentaux (synonyme de troubles psychiatriques).

Le terme trouble plutôt que maladie est utilisé car il n’existe pas une définition parfaite de l’étiologie ou de la physiopathologie du trouble.

Un trouble mental peut cependant être défini par des critères cliniques. Ces critères cliniques associent des critères séméiologiques (signes, symptômes et syndromes), des critères temporels (de début ou de durée d’évolution de la symptomatologie), des critères de répercussion fonctionnelle (psychologique et/ou sociale) et des diagnostiques.

### 1.2. Définition de l’urgence étymologie

C’est, par définition, ce qui ne peut attendre. Il n’y a pas de définition clinique au sens propre du terme de l’urgence : L’urgence se définit comme une situation engageant un patient, un médecin, et aussi tout un environnement qui pèse autant sur le développement de la crise qui a conduit à l’urgence que sur sa résolution.

Ce sont des situations caractérisées par leur soudaineté, leur évolution aiguë, et leur gravité particulière (potentielle ou avérée).

Et des situations qui engagent la responsabilité du médecin parce qu’elles nécessitent un diagnostic hâtif, une intervention immédiate et des décisions médicales rapides.

Le mot urgence vient du latin « urgeo » signifiant pressant, au sens d’exercer une pression physique sur quelque chose ou sur quelqu’un et, par extension, de pousser quelqu’un, s’acharner, accabler, s’obstiner, s’empresser...

Au-delà du sens figuratif premier, ce terme laisse entendre l’exercice d’une modalité relationnelle. D’ailleurs, les expressions telles que « il/elle m’a mis la pression » ou « j’ai la pression », souvent utilisées par les adolescents, évoquent cette acception.

### 1.3. Santé mentale et trouble psychique

La santé est définie comme « l'ensemble des ressources sociales, personnelles et physiques permettant à l'individu de réaliser ses aspirations et de satisfaire ses besoins.

La santé mentale est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté ».

L'OMS rappelle par ailleurs, que comme dans le reste de la médecine, quatre faits principaux qui sont relatifs à la santé mentale :

- La santé mentale fait partie intégrante de la santé, en effet, il n'y a pas de santé sans santé mentale ;
- La santé mentale est plus que l'absence de troubles mentaux ;
- La santé mentale est déterminée par des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques
- La santé mentale peut bénéficier de stratégies et d'interventions d'un bon rapport coût/efficacité pour la promouvoir et la protéger.

Les troubles psychiatriques sont d'origine multifactorielle. Au même titre que pour toute pathologie médicale complexe des facteurs de risque peuvent être.

### 1.4. Les facteurs de risque liés à la maladie psychiatrique

Il existe plusieurs types de facteurs de risque :

➤ **Sociaux :**

Tout environnement social (familial, professionnel, etc.) source de stress : maltraitance, carence affective, négligence, violences physiques et psychologiques, abus sexuel, conditions de travail difficile, deuil, isolement et précarité, discrimination et stigmatisation, guerre, catastrophes naturelles.

➤ **Psychologiques :**

Toute dimension de personnalité (tempérament et caractère) ou altération des capacités cognitives et niveau intellectuel qui diminueraient les capacités d'ajustement à un facteur de stress.

➤ **Biologiques :**

Antécédents personnels ou familiaux de pathologies médicales chroniques (psychiatriques ou non) comme l'exposition à des facteurs de risque perturbant le neurodéveloppement et l'usage de substances psychoactives.

Certains facteurs de risque sont plus spécifiquement liés à l'âge de l'individu :

- L'environnement social au cours de l'enfance et de l'adolescence ;
- Le stress et les situations socio-économiques et culturelles à l'âge adulte ;
- Sujet âgé : toute diminution des capacités perceptuelles ou cognitives, toute situation d'isolement social et familial (deuil, veuvage) et tout environnement social source de stress.

### 1.5. Les facteurs protecteurs :

Les facteurs de protection sont aussi à envisager ; on peut citer :

- Du point de vue individuel : la résilience individuelle qui peut se définir comme la capacité à fonctionner de manière adaptée en présence d'événements stressants et de faire face à l'adversité, à continuer à se développer et à augmenter ses compétences dans une situation adverse ;
- Du point de vue psychosocial : le soutien socio-familial effectif et un accompagnement familial indéfectible ;
- Les croyances culturelles et religieuses peuvent apporter des comportements immunogènes.

## 2. PSYCHIATRIE ET URGENCE :

### 2.1. La situation d'urgence psychiatrique :

L'urgence psychiatrique se compose d'un vaste ensemble de situations et de pathologies ayant en commun la nécessité d'une réponse urgente.

En effet, comme le souligne De Clerc « l'urgence psychiatrique ne se résume pas aux seules urgences de la psychiatrie, à savoir les moments de décompensation de maladies psychiatriques repérées comme telles ».

La communauté psychiatrique définit l'urgence psychiatrique comme une demande dont la réponse ne peut être différée. Il y a urgence à partir du moment où quelqu'un se pose la question, qu'il s'agisse du patient, de l'entourage ou du



médecin : elle nécessite une réponse rapide et adéquate de l'équipe soignante, afin d'atténuer le caractère aigu de la souffrance psychiatrique.

L'urgence psychiatrique n'a longtemps été représentée que par l'hospitalisation psychiatrique du patient, sous contrainte.

Se résumant généralement à un aspect médico-légal de l'histoire de la maladie du patient.

L'évolution des soins psychiatriques tant sur le plan de la pharmacothérapie que sur le plan des dispositifs de prise en charge. L'abord des soins d'urgence psychiatriques a subi des changements en fonction de la nouvelle politique en santé mentale.

Dans le même temps, la demande de soins psychiatriques en urgence n'a fait que s'accroître.

Ces deux évolutions conjointes ont obligé les psychiatres à définir l'urgence psychiatrique et à se préoccuper de sa prise en charge. L'organisation de l'urgence psychiatrique repose sur la mise en place de différents dispositifs d'accueil et sur une prise en charge spécifique.

Les grands cadres cliniques de cette pratique sont repérés et peuvent être déclinés en fonction des particularités de leurs soins.

L'urgence psychiatrique se répartit ainsi en trois groupes :

➤ **Urgences psychiatriques pures :**

Décompensation aiguë d'une affection psychiatrique (épisode dépressif majeur, bouffée délirante aiguë, schizophrénie délirante et hallucinatoire...).

➤ **Urgences intriquées, médico-psychiatriques :**

Comme l'intoxication éthylique aiguë, gestion d'une tentative d'autolyse, encéphalopathie alcoolique.

➤ **Situations de crise ou de détresse psychosociale :**

- Crises aiguës transitoires ;
- A expression émotionnelle intense ;
- Troubles de l'adaptation liés à une situation de crise ou de détresse psychosociale ;
- D'ordre réactionnel : deuil, pertes, chômage, problèmes financiers, professionnels, judiciaires...
- Ou relationnel : conflit conjugal, sentimental ou familial...

## 2.2. Psychiatrie en urgence :

La psychiatrie en urgence désigne les décompensations de pathologies psychiatriques telles que les psychoses, les troubles de l'humeur, les troubles de la personnalité et les perversions (une perversion désigne, dans un sens général, une inclination à des conduites considérées comme « déviantes » par rapport aux règles et croyances morales d'une société).

Lorsqu'une pathologie psychiatrique a déjà été diagnostiquée auparavant, les antécédents du patient sont retrouvés soit directement auprès du patient, soit auprès de son entourage, des équipes des urgences ou des équipes psychiatriques.

Le diagnostic d'épisode aigu d'une pathologie psychiatrique repose sur les signes cliniques actuelles ainsi qu'aux antécédents.

Il faut alors tenir compte du processus de soins dans lequel le patient est engagé ou en rupture, afin d'assurer une continuité et une cohérence de soins.

S'il s'agit de la première décompensation d'une pathologie psychiatrique, le clinicien explore :

- Les antécédents familiaux ;
- L'anamnèse du trouble présenté, et recherche les éléments cliniques en faveur d'une pathologie psychiatrique.

Il doit alors orienter le patient mais aussi son entourage dans le dispositif de soins psychiatriques en place.

Par ailleurs, sont retrouvées dans ce cadre certaines urgences particulières comme la confusion mentale, l'intuition d'une affection somatique avec des manifestations psychiatriques, nécessitant une prise en charge médicale adéquate.

Enfin, il faut se méfier des tableaux cliniques où règne une inhibition psychomotrice, car le pronostic vital du patient peut être engagé de manière impulsive.

Il s'agit de ne pas méconnaître ces situations où le patient est apparemment « calme » et de les orienter le plus efficacement possible dans le dispositif de soins psychiatriques en place.

## 3. CARACTERISTIQUES GENERAUX :

### 3.1. Responsabilité du praticien :

La responsabilité du praticien est engagée pour administrer au patient, dans les conditions de l'urgence, les soins nécessaires, et en orientant vers la filière de soins adaptée, soit en intra hospitalier « hospitalisations sous contrainte » mais pas toujours car il existe des cas où on a le consentement du patient, soit en ambulatoire.

Le praticien n'est pas tenu à une évaluation exhaustive mais il doit cadrer la prise en charge pour éviter soit l'aggravation, soit les risques pour le patient ou pour les tiers si cela relève d'un état clinique explosif.

La négligence, le défaut de surveillance (fugue) qui seraient à l'origine de dommages survenus chez le patient, incombent à la responsabilité du praticien et de son équipe soignante ou des autres personnels de l'hôpital.

La prise en charge des patients présentant une pathologie psychiatrique aux urgences est un défi quotidien et pose de multiples problèmes humains (présence de personnels qualifiés en psychiatrie aux urgences), organisationnels (accueil des patients dans une structure ouverte, hospitalisations sous contrainte, filières de soins) et sécuritaires (violence, évasion, refus de soins).

### 3.2. Cadre de travail dans l'UP « Aspects organisationnelles ; les lieux de PEC de l'UP »

L'urgence psychiatrique peut se présenter au niveau de 3 structures :

#### 3.2.1. Le Service d'accueil des urgences, au niveau des hôpitaux généraux

Le code de la santé publique prévoit que l'équipe médicale des urgences puisse faire venir un psychiatre à tout moment.

Ceci impose l'organisation d'un service d'astreinte concernant les psychiatres de l'établissement, ce psychiatre ne pouvant intervenir à distance de l'établissement, par exemple au sein d'une cellule médicopsychologique, si cette intervention ne lui laisse pas la possibilité de rejoindre les urgences à tout moment dans un délai bref.

L'organisation actuelle des services d'urgences au sein des hôpitaux généraux, ne prévoyant pas un psychiatre présent en permanence mais d'astreinte, la prise en

charge initiale de l'urgence psychiatrique revient à l'équipe médicale du service d'urgence.

Son intervention ne peut se limiter à attendre l'arrivée du psychiatre.

Si les urgences psychiatriques majeures, comme une crise suicidaire ou un état psychotique aigu sont en général immédiatement bien prises en charge, les problèmes se posent plus volontiers pour des sujets présentant une urgence psychosociale ou une situation de détresse réactionnelle.

Pourtant, le premier contact, l'accueil du sujet demeure un moment essentiel, qui détermine parfois l'efficacité et l'observance de la prise en charge ultérieure.

D'autre part, certains troubles pouvant être à la frontière entre la pathologie somatique, notamment la neurologie, et la psychiatrie peuvent être volontiers orientés vers une hospitalisation en psychiatrie afin de rapidement résoudre le problème.

Il convient de rappeler que lorsqu'un doute persiste sur le diagnostic, on ne peut pas faire l'économie d'un bilan complémentaire et que la majorité des syndromes confusionnels, y compris chez le sujet âgé, ont le plus souvent une cause organique parfois iatrogène.

Le travail du psychiatre est aussi de sensibiliser l'équipe médicale des urgences à l'accueil des patients présentant des troubles psychiatriques ainsi qu'à leur prise en charge, qui est parfois complexe, la consultation du psychiatre n'étant pas la panacée universelle.

### **3.2.2. Le service d'accueil des urgences psychiatriques au sein des hôpitaux psychiatriques**

- Si l'hôpital général dispose d'un service de psychiatrie hospitalisation : le médecin d'urgence doit faire une évaluation initiale clinique de l'UP et puis l'adresser du SAU au service d'hospitalisation psychiatrique.
- Si l'hôpital général ne dispose pas d'un service de psychiatrie hospitalisation : il faut donc mettre en route le transfert du patient vers le SAUP de l'hôpital psychiatriques.

### **3.2.3. Les Services d'hospitalisation :**

Certains patients qui sont hospitalisés pour divers pathologie peuvent présenter une urgence psychiatrique. Par exemple : un trouble de comportement, des crises suicidaires ou des conduites à risques.

## 4. CLASSIFICATION DES URGENCES PSYCHIATRIQUES :

Les urgences psychiatriques sont regroupées en quatre situations bien répertoriées :

1. Les crises situationnelles, ou réactionnelles à un événement ;
2. Les moments aigus d'une pathologie psychiatrique, connue ou inaugurale ;
3. Les pathologies mixtes ou intriquées comportant un aspect somatique non stable ;
4. Les demandes urgentes de l'entourage pour une situation ancienne, plus ou moins enkystée, nécessitant brutalement un placement, un certificat et dues à une modification du contexte, parfois appelées urgences surajoutées

## 5. PSYCHOPATHOLOGIE DE L'URGENCE :

Elle comprend trois axes qui sont d'abord les défaillances des mécanismes d'adaptation, associées à une pathologie catégorielle éventuelle, avec un environnement qui peut être étayant ou aggravant.

L'urgence se caractérise par :

- La présence des facteurs déclenchants ;
- Le mode de manifestations symptomatiques (souvent inhabituelles) ;
- Un contexte de rupture des soins ;
- Les modalités même du traitement en urgence (qui doit à la fois rétablir la continuité et innover).

### 5.1. État d'agitation

#### 5.1.1. Définition

Il est défini comme un trouble du comportement caractérisé par une augmentation désordonnée de l'activité motrice qui peut ou non être contrôlable, des manifestations émotionnelles et somatiques, et une intentionnalité auto- ou hétéroagressive.

Un état d'agitation se définit aussi selon le DSMV comme « une activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure ». L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, l'impossibilité de tenir en place, des frottements des mains,

le fait de tirailler ses vêtements, l'incapacité de rester assis ». Il s'agit donc d'un état de tension et d'hyperactivité physique et/ou psychique.

La plupart du temps, la demande de soins dans le cadre de l'agitation aiguë n'émane pas du sujet mais de son entourage, qui fait alors souvent appel à des services d'urgence. Cette demande peut aussi émaner des forces de l'ordre intervenues à domicile ou sur la voie publique.

L'agitation, qui représente 10 à 15 % des consultations psychiatriques aux urgences, est une situation complexe à gérer car le praticien doit l'apaiser tout en laissant la possibilité de préciser le diagnostic étiologique.

### 5.1.2. Les étiologies

Il peut être d'origine organique ou psychiatrique. Les différentes étiologies psychiatriques et somatiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Il est primordial de ne pas conclure d'emblée à une étiologie psychiatrique et de rechercher en priorité une étiologie somatique, notamment parmi les pathologies à l'origine d'une souffrance cérébrale.

<b>Etiologies organiques</b>	<b>Etiologies psychiatriques</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Intoxications aiguës (alcool, médicaments, monoxyde de carbone, toxiques, etc.)</li><li>• Métaboliques et endocriniennes : hypoglycémie, hypo-/hypernatrémie, hyperthyroïdie, etc.</li><li>• Neurologiques : démence, hématome sous-dural, épilepsie, méningite, etc.</li><li>• Cardiovasculaires et pulmonaires : Infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, pneumothorax, etc.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Décompensation aiguë d'un trouble de l'humeur (manie, mélancolie)</li><li>• Épisode psychotique aigu</li><li>• Décompensation aiguë d'un trouble psychotique chronique</li><li>• Agitation anxieuse</li><li>• Crise clastique dans le cadre d'un trouble de la personnalité (histrionique, borderline, antisocial, etc.)</li></ul>

**TABLEAU 1 - ÉTIOLOGIES ORGANIQUES ET PSYCHIATRIQUES DES ETATS D'AGITATION.**

### 5.1.3. Evaluation

L'état d'agitation nécessite des soins rapides. La rencontre de l'entourage du patient permet de recueillir des éléments anamnestiques importants qui permettent d'orienter la prise en charge, en particulier concernant les antécédents psychiatriques

et somatiques du patient, le mode d'apparition de l'agitation, les traitements en cours et une éventuelle prise de toxiques.

Il est également important que le médecin traitant puisse être contacté pour recueillir des données complémentaires. Les éléments prédictifs d'un passage à l'acte violent ont pu être identifiés ; ceux-ci sont résumés dans le **Tableau 2**

<b>Éléments prédictifs d'un passage à l'acte violent lors d'une agitation</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antécédents de comportements violents</li><li>• Port d'armes</li><li>• Facteurs sociaux</li><li>• Sexe masculin, jeunesse</li><li>• Toxicomanie</li><li>• Refus de s'asseoir</li><li>• Incapacité à rester en place</li><li>• Sursauts et immobilisation avec ébauche de gestes de menace ou de défense</li><li>• Changements brutaux inexplicables d'activité</li><li>• Menaces, insultes</li><li>• Voix modifiée (timbre, rythme)</li><li>• Tension musculaire</li></ul>

**TABLEAU 2- ÉLÉMENTS PRÉDICTIONNELS D'UN PASSAGE À L'ACTE VIOLENT LORS D'UNE AGITATION**

#### 5.1.4. La conduite à tenir devant une agitation

Selon le degré et la nature de l'agitation, ainsi que la présence d'éléments de dangerosité, le type de prise en charge proposé va différer.

Ainsi, dans les cas d'agitation s'inscrivant dans un trouble anxieux, la présence d'un nombre minimal de soignants dans un endroit calme a un effet apaisant.

L'approche relationnelle est un des points déterminants de la prise en charge du sujet agité.

Dans certains cas, lorsque l'agitation est modérée, l'examen somatique du patient agité peut être effectué d'emblée et permettre une amélioration du contact avec le patient.

Dans d'autres situations, lorsque l'agitation est trop importante et empêche la réalisation de l'examen physique, des mesures de sédation plus ou moins associées à une contention physique peuvent être entreprises.

L'examen clinique, indispensable dans les états d'agitation en raison de la fréquence des étiologies somatiques, est alors réalisé lorsque le traitement symptomatique aura produit un effet sédatif.

Cet examen a deux objectifs : établir un diagnostic étiologique (somatique, psychiatrique, toxique) et évaluer le retentissement somatique de l'agitation en recherchant une déshydratation et un retentissement cardiovasculaire (hypertension artérielle, tachycardie, etc.).

## 5.2. La crise suicidaire

### 5.2.1. Définition

La crise suicidaire est une crise psychique dans un contexte de vulnérabilité avec émergence et expression d'idées suicidaires, dont le risque majeur est le suicide.

Il s'agit d'un état réversible et temporaire, à un moment donné (avec un début et une fin), dans la vie d'un individu, où ses ressources adaptatives sont épuisées.

L'individu, dont les mécanismes d'ajustement sont dépassés, se sent dans une impasse.

Les idées suicidaires s'intensifient et se précisent, parallèlement à l'échec des différentes alternatives envisagées.

Le suicide va progressivement apparaître à l'individu comme l'unique solution permettant de sortir de l'état de crise dans lequel il se trouve.

Les idées suicidaires correspondent aux pensées concernant le désir et la méthode de se donner la mort.

Elles constituent un continuum allant des idées morbides vagues et floues jusqu'à une planification élevée avec un scénario établi.

Quand ces idées sont exprimées en suggérant que le passage à l'acte est imminent, on parle de menaces suicidaires.



La tentative de suicide (TS) est un comportement auto-infligé avec intention de mourir (d'évidence implicite ou explicite) sans issue fatale.

Les comportements les plus fréquents sont l'intoxication médicamenteuse volontaire, la phlébotomie, le saut de hauteur, la pendaison et l'intoxication au gaz.

La TS est à différencier des conduites d'automutilation, des prises de risque, d'une mauvaise observance à un traitement ou d'un refus de soins en cas de maladie grave du fait de l'absence apparente de l'intention de mourir.

Le suicidant est l'individu survivant à sa tentative de suicide, alors que le suicidaire est l'individu ayant et/ou exprimant verbalement ou non verbalement des idées suicidaires.

### 5.2.2. Évaluation

L'évaluation psychiatrique aux urgences a deux objectifs : évaluer le risque de passage à l'acte auto agressif ou de récurrence du geste suicidaire et déterminer la prise en charge adaptée en évaluant la nécessité ou non d'une hospitalisation au décours de la consultation aux urgences.

Il est indispensable de rechercher l'existence d'une pathologie psychiatrique sous-jacente, en particulier de nature dépressive, car le taux de suicides avérés chez les sujets souffrants de dépression est 30 fois plus élevé que dans la population générale.

De même, le risque suicidaire est 20 à 120 fois plus élevé chez les sujets souffrant d'un trouble psychique que dans la population générale.

Il est également indispensable de rechercher des antécédents de tentatives de suicide car ceux-ci sont le facteur prédictif le plus significatif du risque de décès par suicide à l'occasion d'une récurrence facteurs de risque de passage à l'acte.

<b>Facteurs primaires</b>	<b>Facteurs secondaires</b>	<b>Facteurs tertiaires</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles psychiatriques</li><li>• Antécédents personnels et familiaux de suicide</li><li>• Communication d'une intention suicidaire ou d'une impulsivité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pertes parentales précoces</li><li>• Isolement social</li><li>• Chômage</li><li>• Difficultés financières et professionnelles</li><li>• Événements de vie négatifs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sexe masculin</li><li>• Sujet jeune ou âgé</li><li>• Période de vulnérabilité (phase prémenstruelle)</li></ul>

**TABLEAU 3-FACTEURS DE RISQUES DE PASSAGE A L'ACTE SUICIDAIRE**

### 5.2.3. La prise en charge

Après réévaluation initiale, la prise en charge thérapeutique repose sur :

- Un éventuel traitement symptomatique de l'anxiété ou de l'agitation.
- L'orientation vers un lieu de prise en charge :
  - Soit une hospitalisation ;
  - Soit un suivi ambulatoire.

Un suivi psychologique et la prise en charge des facteurs de risque accessibles à un traitement.

## 5.3 Le délire

### 5.3.1 Définition

Le délire se définit comme une perte de contact avec la réalité.

Il peut se manifester par différents mécanismes (les hallucinations [auditives, cénesthésiques, intrapsychiques, etc., l'intuition, l'interprétation, l'imagination) et différents thèmes (la persécution, la mégalomanie, les thématiques mystiques ou messianiques, l'hypocondrie, etc.).

Il peut évoluer de manière aiguë ou sur un mode chronique.

### 5.3.2 Étiologies

Le sujet délirant peut consulter de lui-même aux urgences ou dans le cabinet de son médecin.

Il peut également être conduit aux urgences par la police ou les pompiers à la suite de troubles du comportement. Dans certains cas, il peut s'agir d'un « voyage pathologique », c'est-à-dire d'un voyage initié par le patient secondaire à la présence d'éléments délirants qui vont motiver le voyage et peut conduire celui-ci aux urgences.

Le délire peut être d'origines diverses : il peut être secondaire à une pathologie somatique, dont les principales causes sont résumées dans le **Tableau**, qu'il convient d'éliminer avant toute orientation vers une cause psychiatrique ; ou secondaire à une prise de toxiques ou à une pathologie psychiatrique.

Les pathologies psychiatriques qui peuvent comporter un délire sont les troubles psychotiques aigus (autrefois nommés bouffée délirante aiguë), les troubles psychotiques chroniques lors des phases de décompensation aiguë (schizophrénie, délires paranoïaques, psychose hallucinatoire chronique et paraphrénie) et les troubles de l'humeur dans la phase aiguë (manie délirante, mélancolie délirante).

<b>Etiologies organiques du délire</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Intoxications aiguës (alcool, psychostimulants, médicaments, etc.)</li><li>• Syndrome de sevrage (alcool, etc.)</li><li>• Causes neurologiques : hypertension intracrânienne, épilepsie, démence, encéphalopathie, etc.</li><li>• Causes métaboliques : hypoglycémie, troubles hydroélectrolytiques, etc.</li><li>• Causes endocriniennes : hyperthyroïdie, etc.</li><li>• Causes infectieuses : méningite, encéphalite, paludisme, etc.</li><li>• Fécalome, rétention aiguë d'urine, infections chez le sujet âgé</li></ul>

**TABLEAU 4- ETIOLOGIES ORGANIQUE DU DELIRE**

### 5.3.3. Évaluation

L'évaluation somatique est indispensable avant toute évaluation psychiatrique afin d'éliminer une cause organique.

Le sujet présentant un état délirant nécessite une prise en charge rapide en raison du caractère imprévisible du comportement du patient dû au délire.

Dès l'arrivée aux urgences du patient, le délire peut être associé à des troubles du comportement ou un état d'agitation mais ceux-ci peuvent également apparaître secondairement chez un patient présentant initialement un état de sidération ou de perplexité avec mutisme.

Des troubles du comportement avec risque de passage à l'acte auto- ou hétéroagressif peuvent survenir à tout moment en lien avec le délire sous-jacent, notamment lorsqu'il existe une thématique persécutive.

Un contact avec le secteur psychiatrique lorsque le patient a déjà été hospitalisé ou suivi est indispensable pour connaître les antécédents du patient, les traitements reçus et orienter la suite de la prise en charge.

### 5.3.4. Prise en charge

La prise en charge repose dans un premier temps sur un traitement sédatif si une agitation est associée ou un traitement anxiolytique si une angoisse massive est associée.

Dans un second temps, lorsque l'origine du délire est psychiatrique, le patient sera, dans la majorité des cas, hospitalisé en hospitalisation libre ou sous contrainte.

## 5.4. Attaque de panique

### 5.4.1. Définition

« L'attaque de panique » ou « La crise d'angoisse aiguë » désignent la même entité diagnostique. L'AP est un épisode aigu d'anxiété, bien délimité dans le temps.

Il s'agit d'une situation fréquente en pratique clinique (ceci dans toutes les spécialités).

L'AP peut survenir chez un sujet en dehors de toute pathologie psychiatrique sous-jacente et demeurer unique. Elle peut également être secondaire à un trouble psychiatrique, particulièrement (mais non exclusivement) le trouble panique caractérisé par la répétition de ces attaques de panique (supérieur ou égale à 4 des AP).

Il s'agit d'un tableau clinique fréquemment rencontré dans les services d'urgence, compte tenu des symptômes physiques qui peuvent faire évoquer une urgence non-psychiatrique médicale ou chirurgicale.

L'AP est fréquente puisqu'on estime qu'une personne sur vingt fera une crise d'angoisse aiguë au cours de sa vie (prévalence vie entière : 3 à 5 %). Le terrain le plus fréquent est l'adulte jeune avec une prédominance féminine (la sex-ratio est de deux femmes pour un homme).

Différents facteurs sont impliqués dans l'attaque de panique : des facteurs biologiques avec dysfonctionnement dans la régulation de certains neurotransmetteurs (Certaines substances comme la cholécystokinines ou le lactate de sodium sont capables de provoquer de véritables attaques de panique, des facteurs psychologiques (Auto- renforcement des cognitions catastrophistes par la survenue des symptômes physiques, et environnementaux (Inquiétudes de l'entourage renforçant les cognitions catastrophiques).

### 5.4.2. Etiologie

Etiologies organiques	Etiologies psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"><li>• Causes cardio-vasculaires : angor, DM, trouble du rythme, poussée d'insuffisance cardiaque</li><li>• Causes respiratoires : asthme, embolie pulmonaire</li><li>• Causes neurologiques : épilepsie, crise migraineuse</li><li>• Causes endocriniennes : hypoglycémie,</li><li>• Phéochromocytome, hyperthyroïdie,</li><li>• Syndrome de cushing</li><li>• La prise des toxiques (alcool ; cannabis)</li><li>• Causes iatrogènes (surdosage des corticoïdes, hormones thyroïdiennes)</li><li>• Sevrage (alcool, BZD)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• État de stress post-traumatique</li><li>• Trouble d'anxiété généralisée épisode dépressif</li></ul>

TABLEAU 5-LES ETIOLOGIES DE L'ATTAQUE DE PANIQUE

### 5.4.3. Prise en charge

Devant une AP, un certain nombre de mesures (pharmacologiques et non Pharmacologiques) s'imposent.

La prise en charge doit être rapide afin de soulager dans les plus brefs délais le patient.

Elle repose en premier lieu sur un examen somatique, complété d'un bilan paraclinique si nécessaire, afin d'éliminer une étiologie organique (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, etc.).

Le patient doit être installé dans un box, au calme.

Le médecin doit être empathique, à l'écoute et rassurer le patient.

Un traitement anxiolytique peut être administré.

La prise en charge est ambulatoire, auprès du psychiatre traitant habituel, ou bien, si le patient n'est pas suivi, les coordonnées du centre médicopsychologique du secteur du patient lui sont remises, afin qu'il puisse bénéficier d'une prise en charge ambulatoire en cas de récurrence des attaques de panique.

## 5.5. États psychotiques aigus

### 5.5.1. Définitions

Les états psychotiques aigus d'origine psychiatrique correspondent soit à des décompensations de pathologies psychiatriques connues (essentiellement troubles bipolaires, schizophrénie et psychose chronique non schizophrénique), soit à des premiers épisodes psychotiques, qui peuvent ou non inaugurer l'entrée dans une pathologie psychiatrique chronique.

Le terme de « bouffée délirante aiguë » ne figure pas dans les deux classifications psychiatriques actuelles reconnues au plan international, mais ce concept peut garder une certaine pertinence, notamment devant la difficulté d'établir un pronostic devant un premier épisode psychotique aigu.

Il s'agit d'un syndrome clinique caractérisé par un début aigu, l'intensité et le polymorphisme du délire, ainsi que l'évolution favorable avec une durée inférieure à 2 mois.

### 5.5.2. Evolution

25%	25%	50%		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résolution complete</li> <li>• Episode unique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récidives à ± long terme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évolution après un ou plusieurs épisodes vers une pathologie psychiatrique constituée :</li> </ul>		
		1/3 Schizophrénie	1/3 Psychose chronique non schizophrénique	1/3 Trouble bipolaire

**TABLEAU 6- L'ÉVOLUTION DE LA PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE**

### 5.5.3. Etiologies

#### **Causes toxiques**

- Étiologies iatrogènes : corticoïdes, anesthésiants, morphiniques...
- Étiologies toxiques, prise ou sevrage : THC, alcool, psychodysléptiques, amphétamines, cocaïne...

#### **Causes psychiatriques**

- Accès délirant d'une pathologie psychiatrique connue
- Recherche de facteurs déclenchants (postpartum, traumatisme, incarcération, etc.)

#### **Causes organiques**

- Neurologique : épilepsie (temporale ++), hémorragie cérébroméningée, accident ischémique transitoire, tumeur, méningite...
- Endocrinienne : hypoglycémie
- Phéochromocytome, hyperthyroïdie...
- Maladies de système et métaboliques : neuro
- Behçet, neuro lupus, Wilson...

### 5.5.4. Prise en charge

La prise en charge repose dans un premier temps sur un traitement sédatif si une agitation est associée ou un traitement anxiolytique si une angoisse massive est associée.

# *Chapitre II : Les médicaments en psychiatrie d'urgence.*



## 1. Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope ?

Le terme psychotrope signifie littéralement « qui agit, qui donne une direction » (trope) « à l'esprit ou au comportement ».

Selon Jean Delay en **1957** « On appelle psychotrope, une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Les médicaments psychotropes agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau. Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses (neurones).

Les neurones synthétisent des substances appelées neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement des neurones.

On observe une perturbation de ces neuromédiateurs dans certains troubles, comme les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les troubles anxieux ou les troubles schizophréniques.

Les médicaments psychotropes agissent sur les effets des neuromédiateurs. Ils sont utilisés pour lutter contre les troubles psychiques.

Ils ont aussi des effets autres psychiques, ce qui explique certains de leurs effets indésirables.

## 2. Historique

Avant **1950** il n'y avait pas de médicaments dans le sens moderne du terme. Certaines substances naturelles, dont beaucoup sont connus depuis des siècles, ont été utilisées dans le traitement des humeurs négatives : par exemple Saint-John ont été utilisés pour les extraits de moût dans le traitement de l'anxiété et la dépression ; alcool aussi, des extraits d'opium et de cannabis ont été utilisés à cet effet, ainsi que des animations ; la caféine a été utilisée comme un stimulant.

Vers **1850**, il a été isolé de la cocaïne à partir de feuilles de coca, qui a atteint bientôt une certaine popularité pour ses effets contre la fatigue et la restauration (Sigmund Freud utilisé pour l'utiliser, à des doses faibles, comme antidépresseur); dans les mêmes années, ils ont été synthétisés analogues synthétiques de l'opium,

comme la morphine et de l'héroïne, qui ont été commercialisés par plusieurs sociétés pharmaceutiques à des fins différentes; également commencé à se répandre en Europe et en Amérique du cannabis. Dans les années **1800** la fin il est devenu populaire et les amphétamines certains de ses dérivés pour leurs propriétés énergisantes, stimulantes et antidépressive (certains étaient disponibles en vente libre jusqu'à 70 ans). Au début des années 900, ils ont été vendus le premier barbiturique sédatif utilisé comme sédatif pour calmer états d'agitation psychotiques et maniaques, l'anxiété et favoriser le sommeil.

Résérpine était encore cette fois utilisée à cet effet.

**L'histoire de la psychopharmacologie moderne** a commencé dans les années 50 lorsque les propriétés apaisantes ont été observées mais pas chlorpromazine sédatif (le fondateur de neuroleptiques) qui à l'époque était utilisé comme un antihistaminique et contre certaines complications opératoires.

Dans un court laps de temps, il est devenu évident ses propriétés neuroleptiques. Presque en même temps, de manière causale, ils ont reconnu les propriétés de l'iproniazide euphorique, utilisé à l'époque comme la tuberculose, qui est devenu le précurseur des antidépresseurs inhibiteurs de la MAO.

Dans les mêmes années ont été observées au hasard imipramine antidépresseur qui était à l'époque vécue comme antipsychotique et qui est devenu le fondateur des antidépresseurs tricycliques ; Ils ont également été commercialisés anxiolytique-sédatif dérivé de carbamates (dont le développement a débuté au milieu des années 40) comme méprobamate.

Dans les années 60, ils ont été commercialisés après l'halopéridol (L'un des plus antipsychotiques bien connus), des stabilisateurs de l'humeur tels que le valproate et carbamazépine, les sels de lithium et synthétisé chlordiazépoxyde, le fondateur de benzodiazépines. Dans les années 70, avec l'intention de créer des antidépresseurs qui préserveraient l'efficacité des antidépresseurs tricycliques, mais avec moins d'effets secondaires, ont été étudiés puis vendus (depuis le milieu des années 80 jusqu'au début des années 2000) les antidépresseurs **SSRI**. Pendant ce temps, de nouveaux composés antidépresseurs liés à tricycliques (Tel que amineptine ou tianeptine) Et non (comme nomifensine, clonidine), Le antipsychotiques atypiques (Ou deuxième génération) et d'autres composés psychoactifs (tels que le méthylphénidate) ont été progressivement synthétisés et commercialisés.

Avec l'approfondissement de la biologie de la dépression, sur la même période et jusqu'à les plus récents ont été commercialisés dits antidépresseurs de deuxième génération tels que bupropion (1989), la trazodone (1981), la mirtazapine (1996) et SNRI\NRI, d'autres composés tels que psychoactives agonistes de la dopamine, les anxiolytiques tels que buspirone (1986), stimulants pour le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (comme atomoxétine).

Nouveaux antidépresseurs avec un mécanisme intégré au cours des dernières années ont été approuvés (comme vilazodone et vortioxétine) Et neuroleptiques troisième génération (également appelés modulateurs activité dopaminergique comme l'aripiprazole).

### 3. Comment agissent les médicaments psychotropes :

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d'améliorer la neurotransmission.

Bien qu'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme d'action de ces médicaments, on sait identifier leurs effets et les utiliser pour soulager les troubles psychiques.

On sait quel type de médicament sera efficace pour un trouble donné et quelles précautions sont à prendre avec chaque médicament.

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

La mise au point d'une nouvelle molécule nécessite au moins dix ans de recherches cliniques, pendant lesquelles toutes les informations sont recensées et font l'objet de nombreuses expertises et essais cliniques, avant la mise sur le marché.

Après sa commercialisation, un nouveau médicament fait l'objet d'une surveillance continue par les centres régionaux de Pharmacovigilance.

Tout effet grave ou inattendu causé par un médicament doit être signalé rapidement par tout personnel soignant.

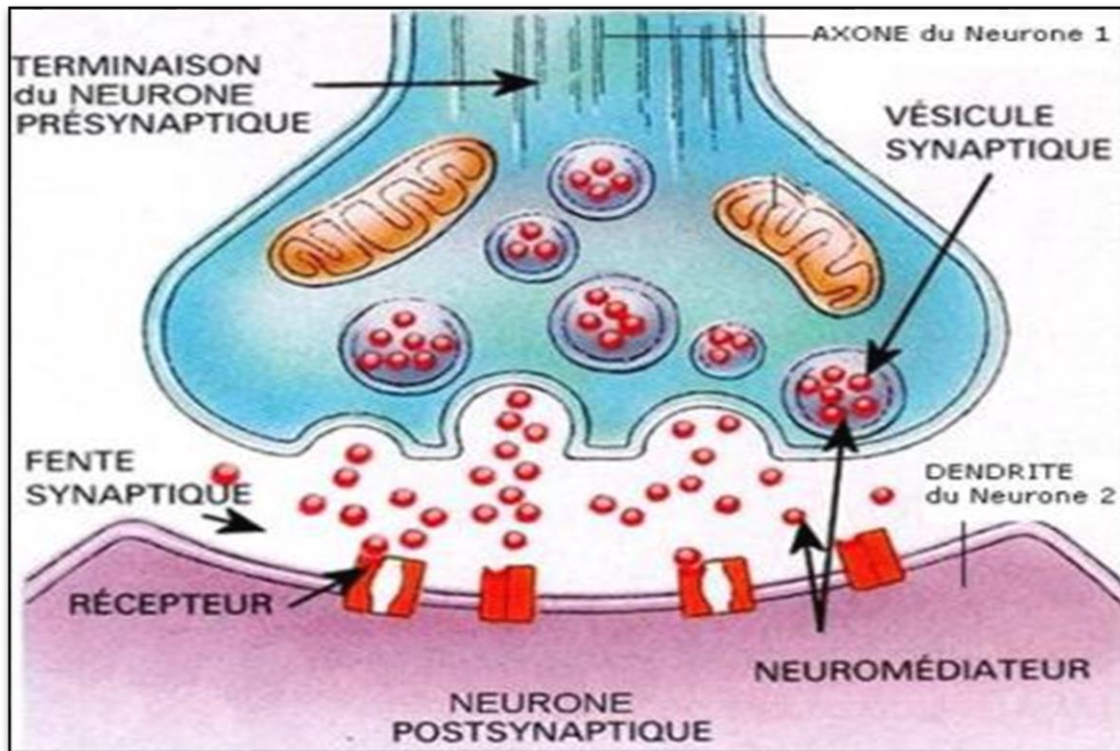


FIGURE 1— SCHEMA FONCTIONNEL D'UNE SYNAPSE

#### 4. Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope :

On classe les psychotropes en fonction de leur action sur le système nerveux central.

➤ **Psycholeptiques** : substances ayant une action dépressive sur l'humeur.

Ex : hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques

➤ **Psychoanaleptiques** : substances qui excitent l'activité mentale. On peut distinguer deux groupes de psychoanaleptiques :

- Psychostimulants : substances qui augmentent les performances cérébrales.
- Thymoanaleptiques : substances qui régulent l'humeur. Ex-amphétamines, antidépresseurs, caféine.

➤ **Psychodysleptiques** : substances qui entraînent des troubles mentaux

Ex : hallucinogènes, stupéfiants, alcool

➤ **Thymorégulateurs** : médicaments utilisés dans les troubles de l'humeur.

Ex : lithium, carbamazépine

## 5. Les neuroleptiques

### 5.1. Historique

Jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques).

Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes.

Certaines méthodes de chocs (coma insulinaire, électrochocs) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique.

Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement, mais sans réel succès thérapeutique.

Dès 1952, Laborit et al. ont utilisé la chlorpromazine (une phénothiazine sans propriétés antihistaminiques) en anesthésie et dans l'hibernation artificielle, sous la forme de cocktails lytiques (associant chlorpromazine, prométhazine et péthidine).

Ils avaient remarqué que ce médicament (utilisé seul ou en association) produisait un effet psychique de désintéressement et ils en avaient conclu qu'il pourrait être appelé à des applications psychiatriques. Hamon, Paraire et Velluz ont tenté dès 1952, au Val de Grâce, de traiter un cas de manie par la chlorpromazine associée à du pentothal et de la péthidine et suivie de séances d'électrochocs, avec une efficacité modeste.

Peu après, dans une série de communications effectuées de mai à juillet 1952, Delay et Deniker ont posé les principes de la cure neuroleptique et ont précisé les indications de la chlorpromazine utilisée seule dans les principaux types de psychoses aiguës ou en phase processuelle aiguë, en insistant sur la valeur de ce nouveau traitement chez les malades mentaux.

Dès 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs effets secondaires décrits.

Dès les premières observations relatives à la chlorpromazine, on avait remarqué que la réduction des phénomènes aigus et de l'agitation s'accompagnait d'une amélioration du contact avec les malades.

Mais il faudra attendre l'expérience des traitements prolongés et surtout, la découverte de substances douées d'une action désinhibitrice plus importante, pour

préciser les indications des neuroleptiques sur l'apragmatisme et l'autisme des schizophrènes.

Le terme neuroleptique a été proposé en 1955 ; il signifie littéralement « qui prend le nerf ». Les premiers essais thérapeutiques de ces médicaments dans les psychoses aux États-Unis et au Canada datent de 1953.

Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck a observé que la réserpine, de structure chimique très différente (alcaloïde), et possédant des propriétés thérapeutiques proches de celles de la chlorpromazine dans les psychoses, induisait des effets secondaires neurologiques similaires à ceux de la chlorpromazine (parkinsonisme et akathisie).

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésies tardives ont été signalés par H.Ey dès 1956, puis décrits par Sigwald en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker avec l'halopéridol dès 1961.

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie de la définition du terme de neuroleptique par Delay et Deniker en 1957. Ce n'est qu'à partir de 1963 que Carlsson a découvert les propriétés antidopaminergiques qui ont ensuite permis de définir les neuroleptiques.

Les neuroleptiques vont alors devenir un instrument d'investigation privilégié pour tester les hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie.

Le débat sur le nécessaire survenu des effets secondaires neurologiques comme corollaire inévitable de l'activité antipsychotique a persisté jusqu'à la découverte des neuroleptiques dits atypiques (sulpiride, puis clozapine).

La découverte des neuroleptiques a bouleversé la prise en charge des sujets psychotiques, il y a un peu plus de 50 ans. Ces médicaments ont en effet transformé les relations entre patients et soignants : ils ont permis à ces derniers d'établir des liens avec des sujets délivrés de leur vécu psychotique et des troubles du comportement secondaires (bizarreries, agressivité, violence).

Ils ont permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et de réinsérer dans la société des patients psychotiques chroniques, hospitalisés depuis de nombreuses années.

Le pronostic évolutif de la schizophrénie a ainsi été considérablement modifié par l'introduction des neuroleptiques.

Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptiques a été mise à la disposition des psychiatres.

Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique.

Étant donné que les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme neuroleptique, on considère ces produits comme des neuroleptiques atypiques. Cependant des produits dotés de propriétés antipsychotiques et mieux tolérés sur le plan neurologique que les neuroleptiques traditionnels existaient déjà depuis de nombreuses années (sulpiride, thioridazine).

## 5.2. Caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker

1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice
2. Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
3. Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
4. Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs
5. Effets sous-corticaux prédominants

## 5.3. Classification

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique.

La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques.

En fait, les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs.

Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

### 5.3.1. Classification selon les effets cliniques

Il existe plusieurs classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques. Fritz Freyhan avait tenté, dès 1958 aux États-Unis, d'évaluer les résultats obtenus avec un neuroleptique selon la modification des symptômes observés

(hallucinations, délire, angoisse, agressivité). En 1960, Lambert et Revol ont opposé les effets sédatif et incisif (ou antipsychotique) de ces médicaments.

Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont ainsi situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs, c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (en particulier l'halopéridol). Le terme « incisif » employé par Lambert signifie littéralement que ces médicaments sont capables de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire.

Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres neuroleptiques en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques.

Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir les indications préférentielles des neuroleptiques et elle fut à l'origine de la traditionnelle association d'un neuroleptique sédatif (lévomépromazine par exemple) à un neuroleptique incisif (halopéridol par exemple) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués.

Dès 1957, Delay et Deniker ont décrit des indications nuancées selon les formes de schizophrénie : dans les formes agitées et délirantes, la chlorpromazine était envisagée en première intention ; dans les formes avec adynamie et/ou indifférence, la réserpine ou tout autre traitement susceptible de déclencher des manifestations excitomotrices était utilisée en première intention.

En 1961, ils ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des neuroleptiques : sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire : hyperkinésie). H. Lôo a rapporté la première observation de l'effet désinhibiteur du sulpiride en 1970.

Deniker et Ginestet, en 1971, ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur.

Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :



- Les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- Les moyens (type thioridazine, propérialazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- Les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
- Les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

La classification de Petit et Colonna, fondée sur les travaux précliniques de Puech concernant les interactions entre l'apomorphine et les neuroleptiques, introduit le paramètre posologique et a ainsi distingué des neuroleptiques monopolaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (exemple cyamémazine), et des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu'ils sont réducteurs et sédatifs à fortes doses (exemples halopéridol, fluphénazine, pipotiazine).

Une chronologie dans l'apparition des effets cliniques au cours du temps a été décrite avec les neuroleptiques classiques.

Le premier effet clinique observé, souvent recherché, est la sédation. Avec les neuroleptiques bipolaires à petite doses, une stimulation motrice indésirable peut être observée en début de traitement.

Secondairement, apparaissent les effets antipsychotiques (après quelques jours ou semaines de traitement). L'effet anti-autistique est plus difficile et plus long à obtenir.

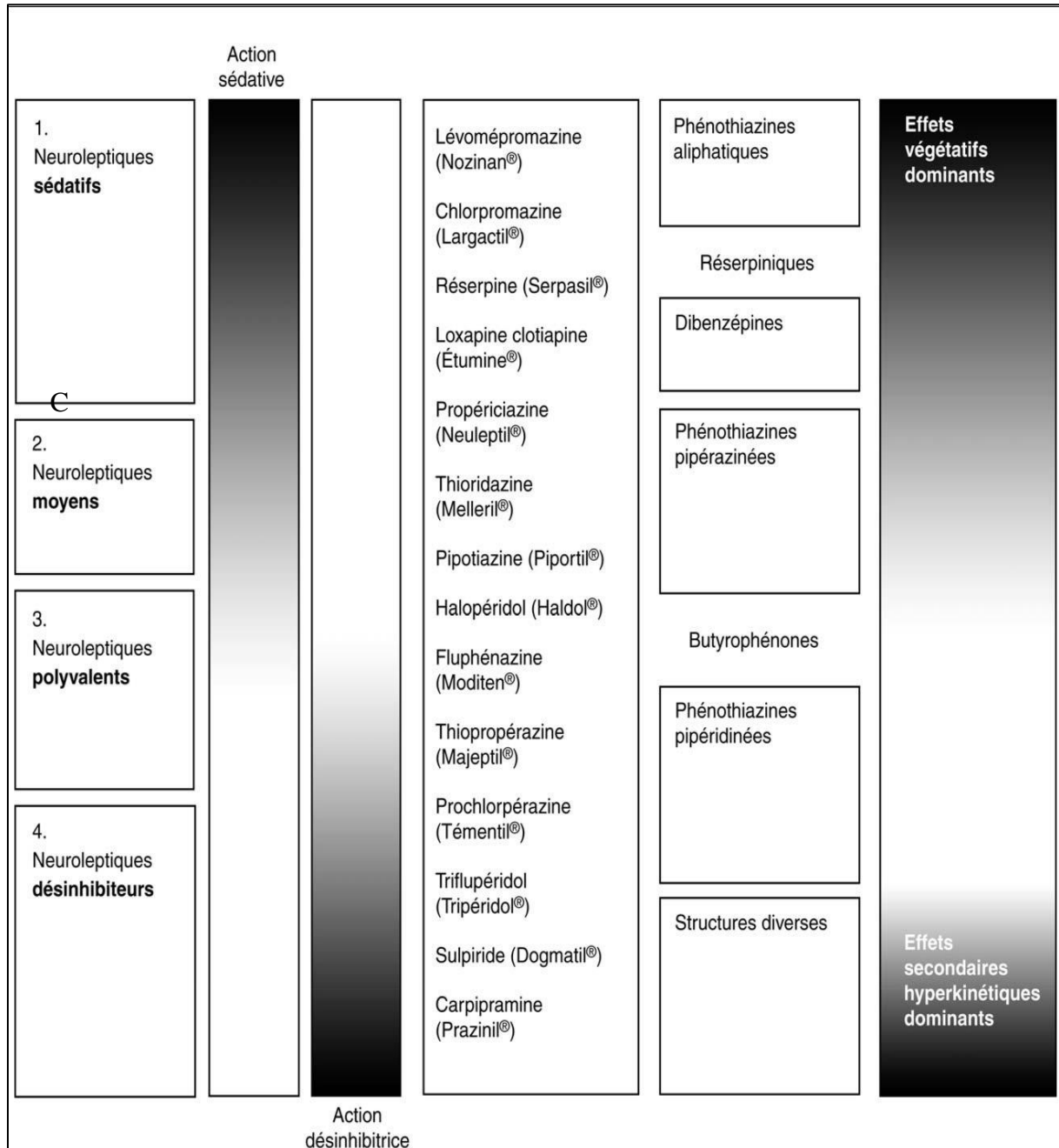
Les effets secondaires varient également en fonction des étapes chronologiques du traitement :

- À l'effet sédatif initial s'associe parfois l'akinésie ;
- À l'effet antipsychotique s'associent les effets extrapyramidaux ;
- À un effet désinhibiteur éventuel s'associent parfois les dyskinésies tardives.

Selon l'approche de certains auteurs nord-américains, on peut aboutir au même effet thérapeutique avec tous les neuroleptiques à condition de moduler leurs doses et il serait donc possible de déterminer le rapport entre la dose d'un neuroleptique quelconque et la dose de chlorpromazine permettant d'aboutir à cet effet.

Ainsi, 2 mg d'halopéridol sont considérés comme équivalent à 100 mg de chlorpromazine. Des équivalences existent pour tous les neuroleptiques de première génération.

Néanmoins, elles ont souvent été calculées en se basant sur les données cliniques des dossiers d'enregistrement des médicaments, sur d'autres méthodes parfois peu explicites, ou encore, en utilisant des indications différentes ne permettant pas de comparaison de doses.



**FIGURE 2- CLASSIFICATION CLINIQUE DES NEUROLEPTIQUES**

### 5.3.2. Classification selon la structure chimique

La structure chimique des molécules permet de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

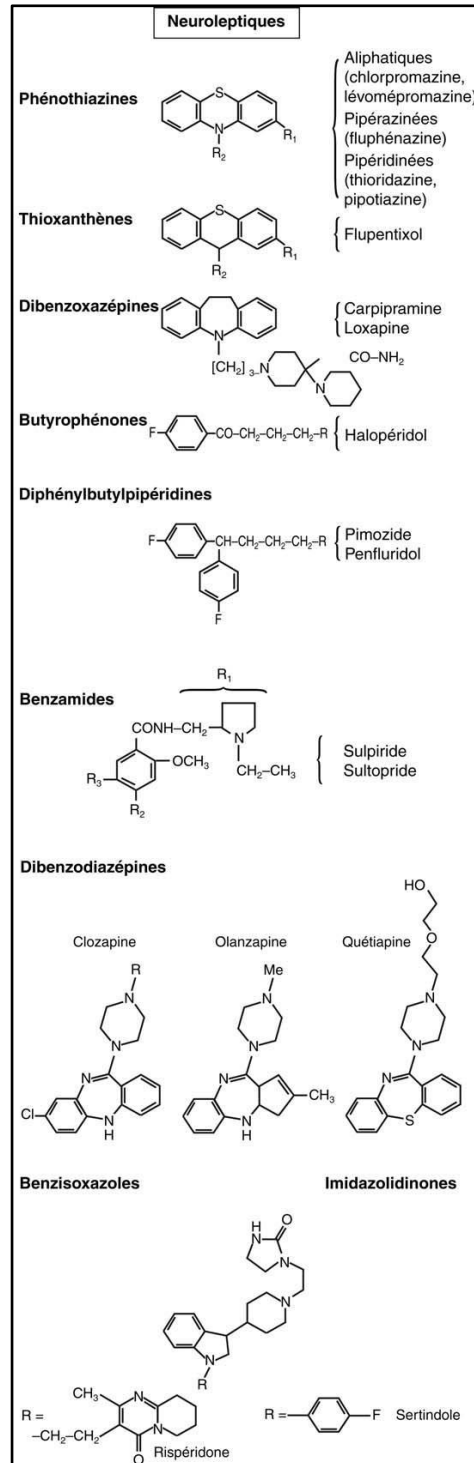


FIGURE 3- STRUCTURE CHIMIQUE DES NEUROLEPTIQUES

## 6. Neuroleptiques de première génération

Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération :

- Les *phénothiazines* (différentes structures tricycliques ont été obtenues par modification de la chaîne latérale)
- Les *butyrophénones* (dont le chef de file est l'halopéridol, introduit en 1958, remarquable par son activité anti hallucinatoire) ;
- D'autres composés tricycliques, comme les *thioxanthes*, résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines ;
- Et enfin, les *benzamides* (chef de file : le sulpiride introduit en 1965, parfois considéré comme le premier atypique, bien que la thioridazine ait également un profil pharmacologique atypique).

Les *phénothiazines* se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central.

La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance.

Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique - ou linéaire - (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipotiazine et thioridazine, ce dernier composé présentant un risque de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT) ou pipérazinée (fluphénazine). Les phénothiazines aliphatiques sont avant tout sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants (hypotension artérielle), du fait de leur action sur les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, alors que les dérivés pipérazines ont des effets incisifs et neurologiques puissants.

Les *butyrophénones* sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques.

Certaines de ces substances sont pipéridinées (halopéridol, dropéridol).

Les diphénylbutylpipéri-dines (pimozide et penfluridol, ce dernier médicament étant un neuroleptique à action prolongée, du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D<sub>2</sub>.

Les *benzamides*, dérivées du métoclopramide ou Primpéran® (sulpiride, tiapride, sultopride, amisulpride), possèdent une structure à part, et se caractérisent par leurs propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires à faible posologie, et leurs effets prévalents sur la voie dopaminergique mésolimbique. L'amisulpride aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles.

D'autres structures tricycliques proches des phénothiazines ont été synthétisées : les *thioxanthènes* (structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone, les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopenthixol) ; les *dibenzoxazépines* (loxapine ou carpipramine).

**Tableau 4** Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération.<sup>39</sup>

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
<b>Phénothiazines aliphatiques</b>				
Chlorpromazine	Orale ou IM	2-4 h (orale) 15-30 min (IM)	15-30	25-600 < 150
Lévomépromazine	Orale ou IM	1-3 h (orale) 30-90 min (IM)	15-80	25-200 75-250
Cyamémazine	Orale ou IM			25-300 25-200
<b>Phénothiazines pipéridinées</b>				
Pipotiazine	Orale ou IM	1 h 30	7-12	5-30 10-20
Thioridazine*	Orale	2-4 h	10-17	10-400 Risque cardiaque > 300
<b>Phénothiazines pipérazinées</b>				
Fluphénazine	Orale	3 h	15	25- 500
<b>Butyrophénones et substances apparentées</b>				
Halopéridol	Orale ou IM	2-6 h (orale) 30 min (IM)	12-38	1-20 5-20
Pimozide	Orale	8 h	53-55	1-10 Risque cardiaque (< 4 mg antidéficit)
<b>Thioxanthènes</b>				
Flupentixol	Orale	3-8 h	24-35	15-200

**FIGURE 4-PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES NEUROLEPTIQUES D'ACTION IMMEDIATE DE PREMIERE GENERATION.**

## 7. Neuroleptiques de seconde génération

Les neuroleptiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

- Celle des *dibenzodiazépines* et dérivés qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine et qué-tiapine) ;
- Celle des *benzisoaxazoles* (rispéridone) (structures bicycliques) ;
- Celle des *imidazolidinones* (sertindole).

Les di benzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal.

Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables, ainsi qu'à des effets secondaires métaboliques.

La clozapine a été introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose, puis réhabilitée en 1988 par les travaux de Kane sur la schizophrénie résistante. La structure de la loxapine est proche de celle de la clozapine.

Quant aux benzisoaxazoles, elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol.

Elles ont des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative.

Des effets neurologiques apparaissent lorsque les produits sont employés à doses importantes.

Un médicament appartenant à la classe des quinolinones (l'aripiprazole), proche de celle des diphenyl-butylpipérazines, vient d'être commercialisé.

La ziprasidone est une benzothiazolylpipérazine (structure bicyclique) ; elle n'est apparentée à aucune structure chimique neuroleptique connue.

Les neuroleptiques à action prolongée sont composés de deux groupes : d'une part, des substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (exemple penfluridol) et, d'autre part, des substances qui sont administrées sous la forme d'une prodrogue qui va libérer progressivement la molécule active après l'injection.

Dans ce cas, le groupe hydroxyle des neuroleptiques est estérifié par un acide gras : décanoate, énantate ou palmitate (halopéridol décanoate ou Haldol Décanoas®).

Le produit est ensuite injecté par voie intramusculaire dans une solution huileuse.

Un effet pic du premier jour est parfois décrit (lié à la présence de substances actives hydrolysées dans le liquide d'injection, entraînant un accroissement rapide du taux sanguin de neuroleptique lors de l'injection).

Une découverte plus récente consiste à injecter dans une solution aqueuse un neuroleptique contenu dans un polymère, qui est dégradé progressivement par hydratation (rispéridone à action prolongée, Risperdal Consta®).

L'administration par voie intramusculaire offre un taux plasmatique plus fiable et permettrait d'administrer des doses moindres. La diffusion est lente et le neuroleptique peut parfois être retrouvé dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection.

<b>Tableau 2</b> Caractéristiques pharmacocinétiques et taux d'occupation des récepteurs D <sub>2</sub> des neuroleptiques de seconde génération.					
	Délai d'obtention du taux sérique maximal pour une administration orale	Posologie quotidienne (mg)	Demi-vie (h)	Liaison Pi (%)	Taux d'occupation des récepteurs D <sub>2</sub> aux doses utilisées (%)
<b>Benzamides</b>					
Amisulpride	1-4 h	100-1 100	18	17	14-85
Tiapride	1 h (IM : 30 min)	200-800	3	-	-
<b>Dibenzodiazépines et dibenzo-oxazépines</b>					
Clozapine	1/2 -4 h	125-600	6-33	90-95	20-67
Olanzapine	5-8 h (IM : 30 min)	5-20	20-70	93	60-80
Loxapine	1-4 h (IM : 1 h)	75-600	8	-	-
Quétiapine	1-2h	50-80	3-7	83	< 30 (à 12 h) 45-60 (à 2 h)
<b>Benzisoxazoles</b>					
Rispéridone	1 h	3-6	4 (24 h pour métabolite actif)	77-88	60-80
<b>Sertindole</b>					
Sertindole	7-10 h	4-20	80-100	99	6 à 70
<b>Benzothiazolylpipérazines</b>					
Ziprasidone	4-5h (IM : 30 min)	20-160	4-10	99	45-75
<b>Quinolines</b>					
Aripiprazole	3 h	15-30	75	-	-

Pi : protéine ; IM : intramusculaire ; h : heure.

**FIGURE 5-CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES ET TAUX D'OCCUPATION DES RECEPTEURS D<sub>2</sub> DES NEUROLEPTIQUES DE SECONDE GENERATION.**

## 8. Modes d'action

### 8.1. Effets biochimiques des neuroleptiques

Une action antagoniste des récepteurs de type D<sub>2</sub> est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération.

À côté de l'effet sur les récepteurs de type D<sub>2</sub>, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux.

#### *Système dopaminergique*

La dopamine interagit avec les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G.

Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D<sub>1</sub> à D<sub>5</sub>) qu'on peut regrouper en deux familles : celle des D<sub>1</sub> (comprenant les récepteurs D<sub>1</sub> et les récepteurs D<sub>5</sub>), qui sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et qui aboutissent à la production d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique, et celle des D<sub>2</sub> (comprenant les récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et qui diminuent la production d'AMP cyclique.

Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau.

Les récepteurs D<sub>1</sub> sont postsynaptiques et présents dans tout le cerveau.

Les récepteurs D<sub>1</sub> interagissent de façon fonctionnelle avec les D<sub>2</sub>, en facilitant la stimulation des récepteurs D<sub>2</sub>. Ils jouent un rôle dans la motricité et la cognition (mémoire de travail), mais leur contribution à l'action antipsychotique des neuroleptiques n'est pas prouvée.

Les antagonistes D<sub>1</sub> sélectifs n'ont en effet pas d'activité antipsychotique. Leur implication dans la survenue des dyskinésies a été soulevée.

L'antagonisme des récepteurs D<sub>1</sub> permettrait une meilleure tolérance neurologique des neuroleptiques. Les récepteurs D<sub>5</sub> sont présents dans les régions corticolimbiques.

Le rôle des récepteurs D<sub>5</sub> n'est pas très connu.

À faibles doses, le sulpiride et l'amisulpride pourraient avoir une action prédominante sur les autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques, tandis que, à



doses plus élevées, leur effet préférentiel serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.

Cet effet différencié aurait pour conséquence, à faibles doses, une augmentation de la transmission dopaminergique dans certaines structures cérébrales et, peut-être, un effet anti déficitaire.

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D<sub>2</sub> postsynaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique.

L'antagonisme des récepteurs D<sub>2</sub> postsynaptiques est également responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine.

Une diminution de l'activité dopaminergique nigrostriée, sous l'influence des neuroleptiques classiques, se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs D<sub>2</sub> striataux.

Les agonistes dopaminergiques postsynaptiques D<sub>2</sub> partiels pourraient se comporter tantôt comme des antagonistes D<sub>2</sub>, dans les situations où le tonus dopaminergique est élevé, tantôt comme des agonistes à activité modérée, dans les situations où le tonus est faible.

Ainsi, l'aripiprazole exerce au niveau des récepteurs D<sub>2</sub> un effet agoniste partiel à faibles doses. Il a également un effet antagoniste modeste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Alors que les D<sub>2</sub> sont essentiellement présents dans le striatum et le noyau accumbens (et presque inexistant au niveau préfrontal), les D<sub>3</sub> ne sont pratiquement retrouvés que dans les régions qui reçoivent des afférences en provenant de A10 (noyau accumbens, noyau de la strie terminale) et les D<sub>4</sub> sont présents dans les aires limbiques et striatales.

L'existence d'autorécepteurs de type D<sub>3</sub> dans l'aire tegmentale ventrale ou la substance noire est très controversée. Les récepteurs D<sub>3</sub> pourraient intervenir dans les interactions fonctionnelles entre récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> et leur rôle à ce niveau pourrait dépendre du niveau d'activité du système dopaminergique. Il n'existe pas de ligand spécifique des récepteurs D<sub>3</sub>, mais les benzamides, telle que le sulpiride ou l'amisulpride, agissent à la fois sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>.

L'affinité de l'amisulpride pour les récepteurs D<sub>3</sub> est deux fois plus élevée que pour les récepteurs D<sub>2</sub>, son affinité pour les autres récepteurs étant faible.

Elle se lierait ainsi de façon préférentielle aux récepteurs dopaminergiques de la voie mésolimbique. Les antagonistes D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub> plus ou moins sélectifs n'ont, en revanche, pas montré d'efficacité antipsychotique.

### *Système sérotoninergique*

Cet effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale.

Meltzer a proposé dès 1989 que le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sur celui des récepteurs D<sub>2</sub> soit utilisé pour classer un neuroleptique dans la première ou la seconde génération. Les neuroleptiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et un fort taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>, alors que les neuroleptiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> supérieur au taux d'occupation des D<sub>2</sub> (rapport de 25 pour la rispéridone, de 10 pour la ziprasidone et de 3 pour l'olanzapine).

Cet effet sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> augmenterait en particulier la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigrostriatal.

Certains neuroleptiques sont toutefois atypiques alors qu'ils ne répondent pas à ce critère.

C'est en particulier le cas de l'amisulpride qui n'entraîne pas d'effets neurologiques, alors qu'il n'agit que sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ; l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne constitue pas un facteur suffisant pour qu'un neuroleptique soit qualifié d'atypique.

À l'inverse, la chlorpromazine et la thioridazine ont également des effets inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, sans être des neuroleptiques atypiques ; le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'est donc pas en soi un facteur suffisant pour considérer qu'un neuroleptique est atypique.

Il pourrait cependant contribuer à l'augmentation de l'activité dopaminergique préfrontale observée lors de l'administration de certains neuroleptiques atypiques.

Enfin, l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> pourrait contribuer à la prise de poids fréquemment observée avec la chlorpromazine et l'olanzapine.

*Système glutamatergique et récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)*

À partir de l'hypothèse d'un hypofonctionnement glutamatergique dans la schizophrénie, des tentatives de stimulation des récepteurs NMDA, par l'intermédiaire de la glycine, ont été faites. Néanmoins, l'efficacité de la glycine, lorsqu'elle est associée à un traitement neuroleptique, n'est pas clairement établie.

## 9. Spécificités des neuroleptiques atypiques

Le taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> plus élevé que celui des récepteurs D<sub>2</sub> commun à un certain nombre de neuroleptiques de nouvelle génération et à des molécules plus anciennes, comme la loxapine ou la thioridazine, représente, pour certains auteurs, un élément constitutif de la définition de l'atypicité.

La clozapine occupe faiblement les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, en revanche, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>.

Le rôle des récepteurs D<sub>1</sub> dans le profil d'action atypique de la clozapine a été souligné. Cette action sur les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>, associée à des effets sur les récepteurs sérotoninergiques (de type 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>), ainsi qu'à des effets sur les récepteurs à l'acétylcholine (mus-cariniques), à l'histamine, à l'adrénaline ( $\alpha_1$  et 2) et à la noradrénaline (ceux-ci n'ayant néanmoins pas de rôle antipsychotique), pourrait expliquer l'efficacité de ce produit.

La rispéridone et l'olanzapine ont une action D<sub>4</sub> associée à d'autres actions, dont celle sur les récepteurs D<sub>2</sub>.

L'affinité pour le récepteur D<sub>4</sub> de l'olanzapine serait, selon certains auteurs, 2 à 4 fois plus importante que celle pour le récepteur D<sub>2</sub>.

Son affinité pour le récepteur D<sub>1</sub> est également importante.

Enfin l'influence de l'olanzapine et de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée.

Il est au total possible que l'occupation conjuguée de plusieurs types de récepteurs à la dopamine joue un rôle dans le mécanisme d'action antipsychotique des neuroleptiques.

Il faut cependant noter que l'halopéridol et la fluphé-nazine ont une bonne affinité pour les récepteurs D<sub>4</sub>, celle-ci est même supérieure à celle de la clozapine, ce qui pourrait signifier que la spécificité des neuroleptiques atypiques ne repose pas sur leur activité antagoniste D<sub>4</sub>.

Le faible taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> lors d'un traitement par la clozapine ou la brièveté de l'occupation de ceux-ci par la quétiapine ont conduit certains auteurs comme Kapur et Seeman à penser que des molécules dont l'affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub> est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient présenter une bonne efficacité antipsychotique, au prix d'une meilleure tolérance, en particulier neurologique.

On accorde ainsi actuellement une plus grande importance aux caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison du neuroleptique aux récepteurs dopaminergiques car les neuroleptiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les neuroleptiques classiques, dont l'affinité est plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux.

La rispéridone antagonise également les récepteurs α<sub>1</sub> et 2-adrénergiques et histaminiques H<sub>1</sub> mais n'a pas, en revanche, d'interaction significative avec les récepteurs muscariniques. L'olanzapine a également une affinité importante pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques, adrénérergiques α<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>.

La ziprasidone a également une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1a,1d,2c</sub>, son affinité pour les récepteurs α<sub>1</sub>-adrénérergiques et H<sub>1</sub>-histaminiques étant faible. Elle inhiberait également la recapture de sérotonine et noradrénaline.

La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> D<sub>2</sub>, sérotoninergiques 5-HT<sub>2a</sub> et 1a, les récepteurs histaminergiques et surtout α-adrénérergiques 1 et 2. Elle a un effet préférentiel sur la voie mésolimbique. L'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> est plus faible (45 %) et plus brève qu'avec les autres neuroleptiques.

## 10. Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs

Elle détermine leur profil d'effets secondaires.

### Effets sur les récepteurs à l'acétylcholine

Ces effets caractérisent aussi bien certains neuroleptiques de première génération que des médicaments de seconde génération.

Ils s'exercent sur les récepteurs muscariniques et sont de nature inhibitrice.

Ils concernent à la fois les récepteurs périphériques, avec production d'effets atropiniques tels qu'une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation, une rétention urinaire ; et les récepteurs centraux, avec pour conséquence des troubles de l'attention (à l'origine d'une amnésie antérograde), voire une sédation.

Par ailleurs les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D<sub>2</sub> au niveau de la voie nigrostriée. Cela explique que les phénothiazines aliphatiques, telles que la lévomépromazine, utilisée en tant que neuroleptique sédatif, n'entraînent pas d'effet extrapyramidal et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques. La forte activité anticholinergique de la clozapine, de la chlorpromazine ou de la thioridazine contribue à la meilleure tolérance neurologique de ces molécules.

***Effet sur les récepteurs 1-adrénergiques***

Cet effet est à l'origine d'effets secondaires tels qu'une baisse de la tension artérielle et une sédation, ou encore d'effets secondaires sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation).

**Effets sur les récepteurs à l'histamine**

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance. Cette dernière est parfois recherchée en tant que telle, en particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.

## **11. Étude du taux d'occupation des récepteurs**

Les études in vivo du taux d'occupation des récepteurs de type D<sub>2</sub> ont montré que la majorité des neuroleptiques classiques induisaient un taux d'occupation des récepteurs de type D<sub>2</sub> striataux de 65 à 80 %. Ce taux est directement corrélé au taux plasmatique du neuroleptique mais il ne reflète pas nécessairement l'efficacité clinique du produit. L'étude du taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> est importante puisque des symptômes extrapyramidaux apparaissent lorsqu'il dépasse 80 %. Cependant pour des taux comparables d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>, les effets secondaires pourraient varier selon le sexe et le niveau d'activité dopaminergique (exemple de l'hyperprolactinémie, qui est plus fréquente chez la femme, à taux d'occupation des D<sub>2</sub> similaire).

Les études, qui ont déterminé les concentrations plasmatiques en rapport avec les taux d'occupation des récepteurs, donnent des indications sur les posologies à ne pas dépasser pour prévenir l'apparition de ces effets indésirables. Certains auteurs ont proposé d'utiliser de façon plus large les concentrations plasmatiques comme le reflet des taux d'occupation des récepteurs.

Ceci permettrait de disposer de marqueurs objectifs pour déterminer les modalités d'utilisation des neuroleptiques, alors que les prescriptions sont habituellement uniquement fondées sur le jugement clinique.

La rispéridone à la posologie de 5 mg/j, et l'olanzapine à la posologie de 20 mg/j, ont des taux d'occupation des D<sub>2</sub> proches de 80 %. Les neuroleptiques de première génération prescrits à faibles doses ont des taux d'occupation comparables (l'halopéridol à la dose de 4 mg/j et la chlorpromazine à 100 mg/j).

À ces doses, l'occupation des récepteurs D<sub>1</sub> varie entre 0 et 45 %.

En revanche, la clozapine conserve, même à des doses atteignant 900 mg/j, un taux d'occupation des D<sub>2</sub> inférieur à celui de ces différents médicaments.

Cependant le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques est en règle générale mesuré dans le système nigro strié alors que l'activité antipsychotique est plutôt corrélée à l'action des neuroleptiques sur le système mésolimbique et/ou méso cortical.

En outre, le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> ne diffère pas significativement chez les patients résistants au traitement.

Il faut donc relativiser l'importance de l'antagonisme des seuls récepteurs D<sub>2</sub> dans l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques.

## 12. Pharmacocinétique

La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.

## 12.1. Pic plasmatique et biodisponibilité

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration. Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé.

Administrés sous forme intramusculaire, les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2 h).

Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat.

La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées.

Les phénothiazines sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures.

Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et, de plus, éminemment variable d'un sujet à l'autre, du fait d'un effet de premier passage hépatique.

De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque patient.

De plus, des facteurs alimentaires peuvent diminuer l'absorption de ces médicaments. En effet, les jus de fruits, le lait, le thé et le café peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide. Les produits laitiers entraînent également une diminution de résorption des phénothiazines par un autre mécanisme : l'alcalinisation qu'ils produisent diminue en elle-même la résorption de produits acides tels que ces médicaments.

Les butyrophénones sont elles aussi lipophiles. Elles sont soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie intramusculaire).

Elles sont soumises, comme les phénothiazines, à l'effet alcalinisant des produits laitiers.

Les thioxanthes ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique non par un effet de premier passage, qui est faible pour ces composés, mais par une faible absorption entérale. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures.

Les benzamides ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité. Leur clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale.

Les dibenzodiazépines et dérivés ont une biodisponibilité moyenne d'environ 50 à 60 %. Du fait d'un fort effet de premier passage hépatique, il existe une importante variabilité interindividuelle. Leur pic plasmatique est atteint en quelques heures.

Le sexe, l'âge, peuvent s'accompagner d'une augmentation des taux plasmatiques de clozapine ou d'olanzapine. Les benzisoxazoles sont absorbées rapidement (en 1 à 2h), mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82% en raison d'un effet de premier passage. La biodisponibilité de la ziprasi-done est de 60 %.

## 12.2. Demi-vie

Cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier d'une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle 4 à 5 demi-vies). Les valeurs des demi-vies des principaux neuroleptiques figurent dans les **Figures 4.5**. La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules.

Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclophentixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine).

A Titre d'exemple, des métabolites de la chlorpromazine (comme avec d'autres substances lipophiles) ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement.

## 12.3 Métabolisme

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Le cytochrome P450 (CYP450) est le nom général donné à une



famille d'isoenzymes permettant l'oxydation du substrat, et présentant une affinité plus ou moins spécifique pour certains sous-groupes de médicaments.

Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des neuroleptiques et dans certaines interactions médicamenteuses, car elles interviennent également dans le métabolisme de nombreux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et dans celui d'antiarythmiques et de bêtabloquants.

Certaines isoenzymes du CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique. Ainsi pour le CYP450-2D6 il existe 5 à 10 % de Caucasiens métaboliseurs lents et quelques sujets déficients en cette-enzyme.

Le dépistage de ces sujets est possible.

L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation.

Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques, on a l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur deux isoenzymes (1A2 et 3A4) responsable d'une augmentation des taux de clozapine, de quétiapine, d'olanzapine, et de ziprasidone.

Le tabac induit l'activité du cytochrome P450-1A2, entraînant une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine, qui sont métabolisées par cette isoenzyme.

Il est donc nécessaire d'employer des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs.

A contrario, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine comme la fluvoxamine, la paroxétine ou la fluoxétine et certains neuroleptiques (lévomépromazine et thioridazine) inhibent l'isoenzyme 2D6, ce qui a pour conséquence une augmentation des taux sanguins de nombreux neuroleptiques s'ils leur sont associés (rispéridone, clozapine, olanzapine, sertindole, aripiprazole, halopéridol, thioridazine, chlorpromazine). L'halopéridol, le sertindole et l'aripiprazole sont également métabolisés par l'isoenzyme 3A4, qui est aussi responsable du métabolisme de la quétiapine et de la ziprasidone.

Le CYP450-3A4 est inhibé par des antidépresseurs (paroxétine, fluvoxamine et sertraline), par la carbamazépine et certains macrolides et, au contraire, peut être induit par le phénobarbital et la phénytoïne.

Les antiarythmiques, certains antihistaminiques ou des antibiotiques comme les macrolides peuvent, en association avec certains neuroleptiques comme la thioridazine, le pimozide, le sertindole ou la ziprasidone, être responsables d'un allongement de l'espace QT et parfois de l'apparition de torsades de pointes.

Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères.

Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hy-droxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale.

Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs.

Les benzamides sont peu métabolisés (leurs métabolites étant inactifs) et principalement éliminées par voie urinaire.

Les métabolites des dibenzodiazépi-nes ont une incidence thérapeutique faible. Les benzisoxazoles sont éliminées par voie urinaire, certains métabolites étant actifs.

Le métabolite de la rispéridone est la 9-OH-rispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone, c'est la raison pour laquelle un polymorphisme enzymatique concernant le métabolisme enzymatique hépatique de la rispéridone a peu de conséquences cliniques.

Les métabolites du sertindole sont inactifs.

## 12.4 Liaison aux protéines plasmatiques

Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, plutôt élevé.

Cependant, les dosages plasmatiques des neuroleptiques ne permettent pas de distinguer la fraction libre, seule active, et la fraction liée.

## 12.5 Détermination des taux plasmatiques des neuroleptiques

Différentes techniques chromatographiques (en général en phase liquide à haute pression ou HPLC) ou radio-immunologiques peuvent être utilisées.

Une méthode de dosage par radiorécepteurs a été développée, sur la base de l'existence d'une corrélation entre la dose de neuroleptiques cliniquement efficace et la liaison du neuroleptique à du matériel biologique riche en récepteurs D<sub>2</sub>.

Les relations taux plasmatique/efficacité clinique n'ont été étudiées que pour quelques neuroleptiques.

Ces mesures peuvent être utilisées lors de la présence d'effets indésirables difficilement compréhensibles.

Les dosages sanguins de neuroleptiques sont peu utilisés en pratique courante car les valeurs seuils sont souvent très éloignées d'un sujet à l'autre (30 - 350 ng/ml pour la chlorpromazine, 10-100 ng/ml pour l'halopéridol).

La présence de métabolites actifs n'est pas prise en compte dans la détermination du taux plasmatique du neuroleptique.

## 12.6 Équivalence de doses forme orale/forme à action prolongée

Lors du passage de la forme orale à la forme retard, une diminution de 30 à 50 % de la dose quotidienne est requise.

Pour la fluphénazine, la variabilité est très importante et l'équivalence peut être par exemple de 10 à 25 mg/j pour la forme orale à 1 mg/j pour la forme retard

## 13. Les benzodiazépines

### 13.1. Introduction

Ce sont les molécules anxiolytiques les plus utilisés aux urgences et dans la pratique courante.

Elles possèdent des propriétés anxiolytiques, myorelaxantes sédatives, anticonvulsivants et amnésiantes.

Les benzodiazépines doivent leur nom à leur structure chimique commune : le noyau benzodiazépine.

Ce terme est l'appellation chimique d'une structure cyclique qui associe une molécule de benzène (benzo-) et une molécule contenant deux atomes d'azote(-diaz-).

Les noms des molécules de la classe des benzodiazépines (dénomination internationale commune ou DCI) comportent ailleurs tous le même suffixe -azépam.

En se fixant sur un récepteur spécifique ; les benzodiazépines facilitent l'action d'un neurotransmetteur, le GABA (acide gamma amino butyrique) sur

son récepteur dans le cerveau .

Le GABA diminue l'excitabilité du system nerveux central .cette réduction va avoir plusieurs conséquences illustrées par les nombreuses utilisations des benzodiazépines ( anxiété,insomnie,epilepsie ,contractures musculaires ).

Les benzodiazépines ont avantageusement remplacé les barbituriques, ils sont devenus le traitement principal d'insomnie et des étas anxieux, en effet ils sont nettement moins toxiques en cas de surdosage (il existe un antidote : flumazénil), moins toxicomanogènes et n'entraînent pas les interactions médicamenteuses des barbituriques.

De plus les effets résiduels de jour (sommolence) sont très faibles, mais il est vite apparu que leur efficacité était limitée dans le temps et qu'elles entraînent une dépendance et elles peuvent donner également des réactions paradoxales telles qu'un comportement agressif ou violent, de la confusion et des hallucinations. Cependant elles figurent toujours parmi les médicaments les plus souvent prescrits à l'échelle mondiale.

### 13.2. Historique :

Le chimiste américain d'origine polonaise sternbach fit la synthèse vers le milieu des années 50 des dérivés du 3-oxyde de quinnazoline, il nourrissait l'espoir que des dérivés de cette de substances puissent montrer une certaine activité pharmacologique intéressante.

En fait, á partir de la réaction chimique de Sternbach, une nouvelle substance prit naissance de façon inattendue par agrandissement du cycle benzodiazepinique .

En 1960, Le pharmacologue Randal découvrit que cette substance avait des propriétés relaxantes musculaires, sédatives et anti convulsivantes et qu'on a appelé le chlordiazépoxyde. Cette molécule se révéla largement dépourvue de toxicité.la puissance et l'index thérapeutique du chlordiazépoxyde étaient supérieurs à ceux des barbituriques, il se révéla très vite comme un anxiolytique, psycho sédative et anticonvulsivant efficace.

Le développement d'autres dérivés suivit rapidement.

Le diazépam puis l'oxazépam et le nitrazèpam apparaissent sur le marché, respectivement en 1963 et 1965.

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique comprend environ 50 dérivés y compris

le premier antagoniste spécifique des benzodiazépines, le flumazénil.

### 13.3 Considérations structurales :

Les benzodiazépines doivent leur nom à la structure chimique commune : le noyau benzodiazépine est une structure cyclique qui associe une molécule de benzène et une molécule contenant deux atomes azotes.

Les benzodiazépines sont les descendants d'une structure de base, la 1,4 - benzodiazépine représentée par le diazépam, le cycle benzène aromatique est condensé avec le cycle diazépine .

Les variations structurales les plus importantes sont les suivantes :

- Substitution en position 7 du cycle A (halogène, nitro-),
- Remplacement du benzène du cycle A par un hétérocycle aromatique (thiofène)
- Substitution sur l'azote en position 1, substituants en position 2 (cétométhylamino-),
- Condensation sur N1 et C2 d'un hétérocycle (thiazole ou imidazole),
- Substitution en C3,
- Substitution en N4(N- oxyde)
- Substitution en C5(phényle, pyridinyl, cèto-),
- Substitution par un halogène sur le cycle C en position ortho.
- La position des atomes d'azotes dans le cycle diazépine est permutable (ex:1,5benzodiazépine: clobazam.)

### 13.4. Propriétés physicochimiques :

Les benzodiazépines sont des médicaments liposolubles de faibles poids moléculaire expliquant leur passage rapide au niveau cérébral.

Les principales benzodiazépines sont des composés basiques, il s'agit pour les plus anciennes du diazépam conditionné en ampoules, en comprimés ou en sirop et du flunitrazépam conditionné en ampoules ou en comprimés.

Les formes intraveineuses sont diluées dans du propylène glycol, irritant pour l'endothélium veineux.

Cet excipient est à l'origine de la douleur à l'injection mais aussi des thromboses veineuses dans près de 40% des cas dans les 10 jours suivant l'injection du diazépam.

Le midazolam (Hypnovel) est actuellement la benzodiazépine la plus utilisée. Il s'agit d'une imidazobenzodiazépine synthétisée en 1976.

À pH inf ou = à 4 le cycle diazépine s'ouvre de façon réversible au niveau des positions 4 et 5 induisant la formation d'un dérivé stable hydrosoluble.

À pH physiologique, le cycle se referme et la molécule devient liposoluble. Ceci explique la rapidité d'absorption au niveau de la muqueuse digestive et le passage rapide dans le tissu cérébral.

Le caractère basique de la molécule ( $pK_a 6,15$ ) aboutit en milieu acide à la formation des sels tels que des chlorures hydrosolubles, expliquant la bonne tolérance intraveineuse ou intramusculaire, la stabilité en milieu aqueux et la durée d'action courte.

Les benzodiazépines sont fortement liées aux protéines plasmatiques particulièrement à l'albumine. La fraction libre, fraction active, est de 20% pour le midazolam et moins de 2% pour le diazépam.

Une baisse d'albuminémie associée à un mauvais état nutritionnel ou à une insuffisance hépatique ou rénale, est à l'origine d'une augmentation de la fraction libre des benzodiazépines et d'une potentialisation des effets cliniques.

Ceci impose de réduire les doses chez ces patients.

### 13.5. Mécanisme d'action des benzodiazépines :

Elles agissent sur des sites de liaison spécifiques aux benzodiazépines (BZD) qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA A.

Ce récepteur comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlorures dont l'ouverture est contrôlée par le GABA et modulée par différentes substances dont les barbituriques et les benzodiazépines.

En se fixant sur leurs sites, les benzodiazépines facilitent l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures (hyperpolarisation). Ce complexe récepteur GABA A-canal chlor est formé de cinq sous-unités (deux chaînes alpha, deux chaînes beta et une chaîne gamma), mais il existe plusieurs sous-types possibles pour chaque chaîne et donc de multiples combinaisons potentielles.

La sous-unité  $\alpha$  a été porteuse du site de liaison des benzodiazépines.

L'étude de la répartition topographique et fonctionnelle des récepteurs couplés aux BZD dans le système nerveux central montre l'existence de deux sous types de récepteurs centraux appelés Bz1 et Bz2 ou W1 et W2. Les récepteurs W1 sont localisés dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe, et sont associés au complexe GABA A<sub>1</sub> canal chlor

Les récepteurs W2 se concentrent dans l'hippocampe, le striatum ainsi que dans la moëlle épinière.

Ces sites de liaison des BZD sont associés à un hétérodimère de récepteurs couplés aux protéines G: le récepteur GABA B qui en plus des BZD reconnaît la baclofène.

On retiendra que les actions anxiolytiques, sédatives et anti convulsivantes dépendent des sites BZ1 alors que l'action myorelaxante s'exerce préférentiellement par les sites BZ2.

La fixation de la benzodiazépine va induire un effet GABA A inhibiteur, l'intensité de l'effet clinique est corrélée au degré d'affinité de la molécule pour ses récepteurs et à la dose administrée.

Un effet anxiolytique et anticonvulsivant est obtenu pour un pourcentage de fixation sur les récepteurs inférieur à 20%. Un taux d'occupation compris entre 30% et 50% entraîne un effet sédatif et amnésiant.

L'effet hypnotique est obtenu pour des valeurs supérieures à 60%. Ceci souligne l'importance d'administrer les benzodiazépines par titration afin d'avoir l'effet sédatif désiré tout en limitant le risque de surdosage

### **13.6. Pharmacocinétique :**

Les benzodiazépines ont des vitesses Ces de résorption et des demi-vies variables en fonction des molécules.

Il convient de prendre en compte ces critères lors du choix de la benzodiazépine, notamment en situation d'urgence.

La liaison protéique des benzodiazépines est forte (75%-95%) et se fait principalement sur albumine.

Le métabolisme est principalement hépatique et certaines molécules ont des métabolites actifs L'oxazépam est privilégié chez les patients insuffisants hépatiques du fait de sa demi-vie courte et de l'absence de métabolite actif.

L'élimination est rénale.

Les benzodiazépines traversent la barrière hématoencéphalique ainsi que la barrière placentaire et elles sont aussi retrouvées dans le lait maternel.

Elles n'entraînent toutefois pas de risque d'interaction majeure sur les sites de fixation du fait du volume de distribution élevée.

### 13.6.1. Données pharmacocinétique :

#### 13.6.1.1. Absorption :

Après administration per os effet sédatif du midazolam peut être observé dès la 15ème min avec un effet maximum à 30 min. le pic de concentration plasmatique est atteint 60 min après ingestion.

La biodisponibilité, qui varie en fonction de l'effet de premier passage hépatique, est de 80% pour le diazépam, et de seulement 40% à 50% pour le midazolam.

Pour le diazépam, l'existence d'un cycle entérohépatique peut contribuer à une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques et l'apparition retardée d'une sédation.

#### 13.6.1.2. Distribution :

En raison de leur liposolubilité à PH physiologique, les benzodiazépines sont caractérisées par une distribution rapide et un large volume de distribution à l'équilibre.

Chez le sujet sain, la demi-vie de distribution du midazolam est comprise entre 5 et 30 min soit deux fois plus courte que celle du diazépam.

Le franchissement de la barrière hématoencéphalique est en fait un processus passif qui dépend entre autres de la liposolubilité intrinsèque des molécules considérées au PH physiologique.

Chez la femme enceinte, le passage placentaire est rapide après injection intraveineuse de diazépam et le seuil de concentration optimal mesuré au niveau ombilical est atteint en 5 min.

Les paramètres pharmacocinétique chez le fœtus, après administration intraveineuse du midazolam, seraient comparables à ceux observés chez la mère.



### 13.6.1.3. Métabolisme :

Les benzodiazépines sont métabolisées au niveau des microsomes hépatiques. L'altération de la fonction hépatique (débit ou activité enzymatique) est à l'origine d'une augmentation de leur demi-vie d'élimination par diminution de la clairance hépatique.

La biotransformation hépatique du diazépam aboutit principalement à la production d'un métabolite actif, le des méthyls\_ diazépam.

### 13.6.2. Facteurs modifiant la pharmacocinétique :

#### ➤ **Âge :**

Les modifications observées en fonction de l'âge seraient en partie liées à une altération de la diminution de l'oxydation microsomial hépatique. Cette biotransformation hépatique des benzodiazépines serait surtout observée chez le patient âgé de sexe masculin.

Un âge avancé est aussi associé à une augmentation de volume de distribution, de la demi-vie d'élimination et à une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques. Certains auteurs rapportent une augmentation de la sensibilité du système nerveux central aux benzodiazépines chez un vieillard.

Le mécanisme n'est pas encore élucidé. Donc, chez les patients âgés, il est recommandé de diminuer les doses aux moitiés ou encore de réaliser une titration prudente lors d'une administration intraveineuse. Chez les prématurés et les nouveau-nés, il a été rapporté une diminution de la clairance métabolique, une augmentation de la demi-vie et une diminution de l'élimination du midazolam.

Ces modifications seraient liées à l'immatunité hépatique et rénale à la naissance, elle-même dépendante de l'âge gestationnel.

#### ➤ **Sexe :**

Le volume de distribution est la clairance des benzodiazépines seraient plus élevés chez la femme. L'influence du sexe sur le paramètre pharmacologique reste controversée.

#### ➤ **Obésité :**

La pharmacocinétique des benzodiazépines est significativement modifiée chez la personne obèse morbide, en raison de leur accumulation dans le tissu adipeux.

La demi-vie d'élimination chez les patients obèses est très significativement prolongée par rapport à des patients de poids normal avec un volume de distribution lui aussi augmenté. la clairance n'est cependant pas modifiée.

➤ **Rythme circadien :**

Certains auteurs ont observé une variation de la demi-vie d'élimination et une sensibilité du system nerveux central au midazolam au cours du nyctémère. Ces modifications seraient la conséquence d'une variation elle aussi nyctémérale du débit sanguin et de l'activité enzymatique hépatique.

### 13.7. Pharmacodynamique des effets utiles en clinique :

Les benzodiazépines possèdent de propriétés pharmacologiques communes : anxiolytique, sédatif, amnésiant, myorelaxant, anticonvulsivant et orexigène. Le profil pharmacodynamique de ces produits est loin d'être sélectif et expliquent que ces substances entraînent également des effets latéraux dont l'intensité sera variable et interindividuelle

**Leur activité anxiolytique** est réelle et puissante.

Elle se traduit par l'amélioration des manifestation psychique (sensation de crainte irraisonnée, tension, états d'alerte) et somatique (hyperactivité neurovégétative).

Cette action est rapide et vécue comme très confortable et reproductible par le sujet anxieux.

**L'effet sédatif** est à l'origine de la somnolence provoquée par les benzodiazépines et sous-tend leur action hypnotique.

Contrairement à l'effet anxiolytique, la sédation est soumise à une tolérance rapide puisqu'elle s'atténue en quelque jours.

L'effet sédatif est d'autant plus puissant que la demi-vie d'élimination du produit est courte. Pour une action purement anxiolytique on choisira donc préférentiellement des benzodiazépines de T<sub>1/2</sub> élevée.

**L'action amnésiant** est une caractéristique bien établie des benzodiazépines bien que sa découverte ne fût pas immédiate. En effet cette propriété a été mise en évidence par les anesthésistes qui constatèrent que les patients ayant reçu des benzodiazépines ne gardaient aucun souvenir de leur jour d'opération.

Elle continue à avoir un intérêt clinique dans ces situations inconfortables et

désagréables (utilisation comme prémédication en anesthésie ou lors d'examen endoscopiques).

Les benzodiazépines n'altèrent que certaines formes de mémoires.

La mémoire à court terme, procédurale et somatique ne sont pas altérées.

En revanche la mémoire épisodique est perturbée notamment celle portant sur l'étape d'acquisition d'information. Ces altérations peuvent être accentuées chez le sujet âgé et en cas de sédation importante.

**L'action anticonvulsivant** empêche l'apparition ou augmente les seuils d'apparition des convulsions cloniques et toniques induites par des convulsivants chimiques (ex: picrotoxine, fluoroquinolones).

Elle peut entraîner la survenue paradoxale de crises convulsives en cas de servage trop rapide après imprégnation chronique à forte dose.

**L'action myorelaxante**, les benzodiazépines diminuent le tonus des fibres striées, par action centrale (inhibition des réflexes polysynaptiques facilitateurs sur les motoneurons contrôlant le tonus musculaire) sans perturber la transmission au niveau neuromusculaire.

À forte dose les benzodiazépines entraînent une incoordination motrice (maladresse, voire syndrome cérébelleux ou ébriété) qui contre-indiquent la conduite automobile ou de machines. Elles sont des antispasmodiques diminuant le tonus pathologiquement élevé de la musculature squelettique (comme par exemple dans la spasticité provoquée par la décérébration, les lésions médullaires, traumatiques, vasculaires).

**L'effet orexigène** est également décrit avec les benzodiazépines même s'il s'agit d'un effet documenté surtout chez l'animal.

Les benzodiazépines ont également des effets dépresseurs respiratoires, effets peu marqués chez le sujet sain mais plus préjudiciables chez les patients insuffisants respiratoires.

Benzodiazépines	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Forme pharmaceutique	Demi-vie moyenne (heures)
Anxiolytiques	<b>Demi-vie courte (&lt;20 heures)</b> Clotiazépam Oxazépam Alprazolam Lorazépam Bromazépam	Véatran® Séresta® Xanax® + G Témesta® + G Lexomil® + G	Cp 5 mg et cp séc 10 mg Cp 10 mg et cp séc 50 mg Cp séc 0.25 mg, 0.50 mg Cp séc 1 et 2.5 mg Cp quadriséc 6 mg	4 8 15 15 20
<b>Demi-vie longue (&gt;20 heures)</b>	Clobazam Urbanyl® Diazépam Valium®Roche Nordazépam Nordaz® Prazépam Lysanxia® + G Loflazépate d'éthyle Victan® Clorazépate dipotassique Tranxène®		Gél 5 mg, cp séc 10 mg, cp 20 mg Susb buv 1 mg/ml Cp séc 2, 5 et 10 mg Cp séc 7,5 mg et cp quadriséc 15 mg Cp 10 mg, cp séc 40 mg, sol buv 15 mg/ml Cp Pell séc 2 mg Gél 5, 10 et 20 mg Lyophilisat et sol pour usage parentéral par voie intramusculaire et intraveineuse 20 mg/2 ml	40 40 65 65 77 80
Hypnotiques et sédatives	<b>Demi-vie longue (&lt;20 heures)</b> Loprazolam Lormétazépam Estazolam	Havlane® Noctamide® + G Nuctation®	Cp 1 mg Cp séc 1 et 2 mg Cp 2 mg	8 10 17
<b>Demi-vie longue (&gt;20 heures)</b>	Nitrazépam Mogadon®		Cp séc 5 mg	25
Anticonvulsivantes	<b>Demi-vie longue (&lt;20 heures)</b> Clonazépam	Rivotril®	Sol bucc 2.5 mg, 5 mg et 10 mg	2.5
<b>Demi-vie longue (&gt;20 heures)</b>			Cp quadriséc 2 mg, sol buv 2.5 mg/ml Sol inject à diluer 1 mg/ml	34
Anesthésique	<b>Demi-vie longue (&lt;20 heures)</b> Midazolam	Midazolam®	Sol inject ou rect 1 et 5 mg/ml	2.5

TABLEAU 7-CLASSIFICATION DES BENZODIAZEPINES

### 13.8. Indication : quand en prendre ?

Grace à leurs actions pharmacologiques à des proportions variables anxiolytiques sédatives, anticonvulsivants et myorelaxantes, les benzodiazépines sont indiquées dans le traitement de l'anxiété, du stress, de l'angoisse, de l'insomnie, de l'épilepsie et des contractures musculaires (torticolis, lombalgies..).

Elles doivent être prescrites sur ordonnance pour une durée limitée à 12 semaines afin d'éviter qu'une dépendance s'installe .

Les benzodiazépines sont des médicaments de l'anxiété, utilisés pour soulager le malade et favoriser son adaptation à une situation difficile.

Elles sont employées dans l'anxiété primitive (anxiété généralisée, angoisse aiguë) l'anxiété symptomatique d'un autre trouble (trouble névrotique, phobie, psychose, dépression) situations dans lesquelles elles constituent un appoint aux neuroleptiques et aux antidépresseurs en début de traitement permettant de réduire la composante anxieuse, le trouble de l'adaptation réactionnels ,le stress post traumatique (événement traumatisant comme un accident ou un deuil).

Les troubles obsessionnels compulsifs sont également des indications de traitement par les benzodiazépines et dans ces situations ils constituent pas un traitement de fond mais un traitement d'appoint .

Ces molécules sont aussi utilisées dans les affection organiques ou l'anxiété peut jouer un rôle étiologique ou aggravant. Indiquées dans les réactions anxieuses du sevrage alcoolique (pré délirium tremens, délirium tremens).

Les benzodiazépines favorisent l'endormissement en prolongeant en générale la durée du sommeil dont la qualité est proche de celle du sommeil naturel, les représentants sédatifs et hypnotiques sont : le nitrazépam, l'estazolam, loprazolam, flunitrazépam, lormétazépam témazépam et le triazolam.

Ils ont avantageusement remplacé les barbituriques dans le traitement des insomnies. Toutefois, leur effet hypnotique s'atténue.

Leurs Propriétés sédatives sont utilisées en anesthésiologie et dans le cadre d'une prémédication pour certaines explorations paracliniques, endoscopiques notamment.

Le midazolam est indiqué en anesthésie générale comme inducteur de la narcose.

Son effet instantané est de courte durée. Leurs propriétés myorelaxantes justifient leur utilisation.

Dans les pathologies neuromusculaire: les convulsions, les états de contractures musculaires importantes notamment celles de l'épilepsie et du tétanos (les benzodiazépines contenant du tétrazépam (Myolastan) ont été retirées du marché en France en juillet 2013).

Le clonazépam (urbanyl) et le diazépam (valium) ont un effet anticonvulsivant prédominant mis au profit; par voie orale dans le traitement de certaines épilepsies rebelles aux autres médicaments et par voie injectable pour lutter contre les états de mal convulsif.

### 13.9. Contre-indication :

De façon générale les benzodiazépines sont contre indiquées en cas d'insuffisance respiratoire, d'allergie à une molécule benzodiazépine, d'insuffisance hépatique d'apnée du sommeil et de myasthénie.

### 13.10. Effets secondaires :

Dans les heures suivants la prise, les benzodiazépines peuvent altérer les fonctions psychomotrices en provoquant des troubles du comportement et de la mémoire et une altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'à la perte de la connaissance, leur prise est donc incompatible avec la conduite des engins car elle peut augmenter le risque d'accident.

La prise régulière peut provoquer des effets secondaires handicapants quotidiens comme une amnésie antérograde correspondant à une perte de la mémoire de faits récents.

Ce risque augmente proportionnellement avec la dose. On peut aussi constater des troubles de concentration, une aggravation de l'insomnie, une agitation, une névrosisme, des idées délirantes, des hallucinations, un état confus-onirique, des symptômes de type psychotiques et une récurrence de l'anxiété pouvant s'accompagner d'un comportement violent inhabituel pour le patient pouvant le mettre en danger lui et les autres.

La prise régulière de bzd a un effet non négligeable sur le risque de survenue de démence et en particulier la maladie d'Alzheimer puisqu'il augmenterait de 30% le risque en cas de prise quotidienne pendant plus de 3 mois et de 60% à 80% si on dépasse les 6 mois.

Enfin la consommation à long terme de bzd pendant plus de 3 à 4 semaines provoque l'apparition d'une dépendance et d'une accoutumance( c'est à dire le besoin d'augmenter les doses pour obtenir le même effet),d'autre part un syndrome de sevrage fait son apparition lors de l'arrêt d'un traitement de bzd au long cours.

**Le trouble amnésique** : comme nous avons vu, les benzodiazépines ont un effet amnésique en aigu, effet utilisé en thérapeutique dans la prémédication.

Cet effet peut cependant devenir gênant en dehors de ces situations.

Il s'agit essentiellement d'une amnésie antérograde qui survient surtout à des doses élevées dans les heures qui suivent la prise du médicament.

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles à cet effet des cas de complication médico-légales (problèmes de soumission médicamenteuse) de ces amnésies ont été signalés

**La dépendance** : le recours aux benzodiazépines peut provoquer une tolérance et une dépendance.

Une tolérance caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines.

Cette situation entraîne souvent le consommateur à augmenter les doses du médicament afin d'obtenir les effets recherchés.

La dépendance physique et psychique aux bzd notamment lors d'une utilisation prolongée, peut être observée(anxiété, agitation trouble du sommeil, tremblement convulsions vertige, céphalées palpitation).

Cet état est lié à la dose(la prise de fortes doses),la durée de traitement(supérieure à 3 mois) ,le profil de personnalité du sujet tel sujet névrotique et l'existence ou non d'antécédant d'autres dépendances médicamenteuse ou alcoolique pouvant aggraver le risque.

L'apparition de ce phénomène nécessite l'arrêt du traitement ou une diminution des doses en cas d'impossibilité d'arrêt complet du traitement d'autre anxiolytique non benzodiazepiniques peuvent être alors prescrits.

### 13.11. Surdosage ou intoxication aux benzodiazépines :

Une intoxication aiguë aux benzodiazépines peut être observée en cas de consommation importante de médicament en une seule fois.

L'intoxication peut être accidentelle mais aussi volontaire en cas de tentative de suicide.

Elle provoque une perte de conscience pouvant aller jusqu'au coma et même à la mort ce qui nécessite une prise en charge hospitalière le plus rapidement possible pour administrer un antidote : Flumazénil.

### 13.12. Le sevrage :

Le diagnostic du syndrome de sevrage aux BZD n'est pas toujours facile à porter car les manifestations observées peuvent ressembler à celles qui sont à l'origine de la prescription provoquant ainsi des erreurs de diagnostic et poussant les patients à reprendre le traitement.

Les manifestations sont : des maux de tête, douleurs, tremblements, faiblesse musculaire, des cauchemars, un rebond de l'insomnie ou de l'angoisse et une agitation qui apparaissent à l'arrêt du traitement.

La survenue d'un délirium ou de convulsions peut s'observer chez les personnes consommant de fortes doses du médicament.

Plus la durée de prise et la dose sont importantes, plus le risque de sevrage augmente en particulier si l'arrêt a été brutal et rapide.

Ces manifestations disparaissent en 2 à 6 semaines, mais elles peuvent parfois se prolonger sur plus de 6 mois avec des fluctuations d'intensité.

#### **Réponses des populations particulières :**

Chez le sujet de plus de 65 ans, l'utilisation de ces médicaments nécessite des précautions compte tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamique (sensibilité des récepteurs).

Ainsi il est recommandé de diminuer la posologie des bzd car leurs demi-vies s'allonge de manière progressive et homogène, exposant le patient à des risques d'accumulation et de surdosage si la fréquence des prises et les doses ne sont pas réduites par rapport à celle administrée à l'adulte plus jeune.

Chez la femme enceinte, les effets tératogènes ne sont pas démontrés.



Des malformations, essentiellement des fentes palatines ont été signalées expliquant que l'usage des bzd soit évité au cours du premier trimestre, la même prudence est mise en fin de grossesse du fait d'un risque de syndrome d'imprégnation à la naissance (troubles respiratoires, apnée hypothermie et difficultés de succion « syndrome de l'enfant mou »).

Du fait de son passage dans le lait, il convient d'arrêter l'allaitement si leur prescription est indispensable

### 13.13. Les interactions médicamenteuses des benzodiazépines :

Elles ont été mises en évidence avec les molécules suivantes :

- **La clozapine** : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- **La cimétidine** : risque de somnolence (diazépam).
- **La phénytoïne** : variations imprévisibles, les concentrations de phénytoïne peuvent augmenter avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables (diazépam).

### 13.14. Les précautions d'emploi :

Tout d'abord, il faut noter que les BZD sont disponibles uniquement sur ordonnance depuis plusieurs dizaines d'années. Les conditions de prescriptions de tous les hypnotiques ont été durcies par les pouvoirs publics dans les années 90.

Le potentiel de pharmacodépendance de ces produits justifie le respect rigoureux de la durée du traitement, ne devant pas excéder 12 semaines en générale y compris la période de réduction de la posologie, nécessaire afin d'éviter les phénomènes de rebond.

La durée de prescription des BZD utilisées dans l'anxiété ne devrait, sauf exception, excéder 8 à 12 semaines, délai incluant le temps nécessaire à la diminution progressive des doses.

Cependant, les BZD hypnotiques doivent être administrées 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle et 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire.

C'est la raison pour laquelle la réglementation prévoit une durée maximale de prescription de 4 semaines pour les molécules hypnotiques et de 12 semaines pour les molécules anxiolytiques.

Le traitement doit être débuté à la dose minimale efficace, qui peut être augmentée par la suite si nécessaire sans dépasser la dose maximale.

Les modalités d'arrêt du traitement doivent être décidées avec le patient au moment de la prescription (un contrat thérapeutique) notamment les sujets à risque (antécédents alcoolisme ou autres dépendances).

Ce dernier doit être informé qu'une décroissance progressive des doses est nécessaire et qu'un phénomène de rebond, potentiellement inconfortable, est susceptible de survenir.

Ne jamais arrêter le traitement d'une façon brutale.

Les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être informés et sensibilisés au risque possible de somnolence.

La consommation d'alcool est formellement déconseillée au cours du traitement (potentialisation de l'effet sédatif).

### 13.15. Surveillance des effets :

Le suivi de patient reposera sur interrogatoire et permettre de déceler :

- L'apparition de l'effet recherché avec disparition de l'anxiété après avoir vérifié l'observance.
- L'apparition des effets indésirables (somnolence, amnésie) qui nécessitent une réévaluation de la posologie.

La justification ou non de la poursuite du traitement.

Dans le cas d'une inefficacité après un délai d'évaluation suffisant, une augmentation de la posologie (sans dépasser la dose prescrite) ou le recours à une molécule plus puissante pourront être envisagés.

En aucun cas, l'association de deux médicaments anxiolytiques serait être justifiée.

La durée du traitement sera limitée au strict minimum et la nécessité de la poursuivre sera régulièrement réévaluée.

Ceci nécessite une coopération étroite entre le médecin et son patient.

L'arrêt du traitement (progressive, par paliers, sur une période de plusieurs semaines) fait objet d'une surveillance particulière. Lors d'un arrêt d'un traitement prolongé par BZD, 3 types d'événement peuvent survenir :

**Le rebond** : le plus précoce, est défini par la réapparition des symptômes

initiaux qualitativement identiques à ceux présentés avant le traitement mais d'une intensité majorée. Il concerne aussi bien l'insomnie que l'anxiété, mais cette symptomatologie est le plus souvent transitoire (3 à 4 jours).

**La récurrence** : se définit par la reprise de la symptomatologie ayant motivé la prescription initiale (anxiété ou insomnie) elle est d'apparition plus tardive (2 à 3 semaines).

## 14. Autres anxiolytiques :

### 14.1. Hydroxyzine (Atarax):

L'hydroxyzine est un antihistaminique ayant des propriétés anxiolytiques. Il est intéressant pour les patients avec une anxiété mineure présentant des contre-indications aux benzodiazépines.

Il n'y a pas de phénomène de tolérance, de dépendance ni de sevrage avec cette molécule.

Les effets indésirables sont liés à l'action anticholinergique, certaines contre-indications en découlent : le risque de glaucome par fermeture de l'angle, le risque de rétention urinaire en cas de troubles urétrorostatiques. Mais on trouve aussi : l'hypersensibilité au principe actif ou à un excipient, la porphyrie, allongement congénital ou acquis du QT à l'ECG.

### 14.2. Buspirone :

La buspirone est un anxiolytique qui agit par le biais du système sérotoninergique. En effet, il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1A</sub> et d'un antagoniste de récepteurs dopaminergique D<sub>2</sub>. L'effet anxiolytique de la buspirone ne s'accompagne pas d'un effet sédatif, myorelaxant ni anticonvulsivant.

Il n'y a pas de phénomène de tolérance, ni de dépendance ni de sevrage avec cette molécule.

La buspirone est métabolisée par CYP450 au niveau hépatique.

L'effet thérapeutique peut ne survenir qu'après 2 à 3 semaines de traitement.

Ce qui le rend moins immédiat que celui des benzodiazépines. Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité ainsi que chez l'insuffisant hépatique ou rénale.

### 14.3 Étifoxine (Stresam) :

L'étifoxine est indiquée pour la prise en charge des manifestations psychosomatiques de l'anxiété. Elle agit de même que les BZD, par le biais des récepteurs GABA-A.

Cependant, il n'y a pas de phénomène de tolérance, de dépendance ni de sevrage.

C'est une molécule qui est bien tolérée. Ses contre-indications comportent : état de choc, insuffisance hépatique et rénale, myasthénie.

### 14.4. Propranolol (Avlocardyl) :

Il peut être prescrit pour la prise en charge des manifestations fonctionnelles cardiaques (tachycardie palpitations) au cours des situations émotionnelles transitoires.

Il s'agit d'un  $\beta$  bloquant. Il n'agit pas sur l'anxiété elle-même, mais sur ses manifestations somatiques dont on sait qu'elles peuvent renforcer le symptôme psychique initial.

Il peut être prescrit en cas d'anxiété de performance avant une situation anxiogène.

Il convient en premier lieu d'éliminer toute contre-indication, notamment cardiaque et pulmonaire, puis en évaluer la tolérance.

# *Chapitre III : Le traitement sédatif d'urgence.*

## 1. L'analyse pré thérapeutique : les questions avant la sédation

### *Quel est le contexte organique ?*

L'une des premières questions qui doit être posée est de savoir si l'on a déjà administré au patient des traitements psychotropes, s'il a pris des toxiques exogènes ou des boissons alcoolisées (risque de potentialisation d'effets

Pharmacologiques avec la mise en route d'une éventuelle sédation médicamenteuse).

Il faut souligner l'importance et le caractère sécuritaire d'une fiche de liaison thérapeutique avec les praticiens d'amont et d'aval des urgences psychiatriques : s'écrire et se parler, surtout dans les prises en charge séquentielles ou clivées en termes de lieux et d'équipes, demeurent essentiels dans un parcours de soins.

Le terrain somatique doit être repéré afin d'écartier des risques spécifiques (insuffisance respiratoire, hypotension artérielle, troubles cardiovasculaires ou coronariens, décompensation neurologique ou métabolique. . .).

Un bilan pré thérapeutique est nécessaire (glycémie, saturation artérielle O<sub>2</sub>, éventuel ECG. . .).

### *Quels sont les éléments de terrain individuel à prendre en compte ?*

Une vigilance est de mise en regard de l'âge du patient ; cela concerne en particulier les grands enfants ou adolescents, les personnes âgées chez lesquels les effets indésirables de la sédation peuvent avoir une plus grande incidence.

### *Quelle est la cible symptomatique (type et intensité) ?*

Est-ce l'agitation, l'anxiété, l'agressivité ? La définition d'une cible symptomatique permet d'affiner le choix d'un psychotrope, sa posologie, sa voie d'administration.

### *Quelles sont les attentes du patient, de la famille, des professionnels de santé?*

Elles sont les suivantes :

- Pour le patient, il s'agit d'atténuer sa souffrance, et en tous cas de s'abstenir de le mettre dans une attente de prise en charge ;
- Pour les proches, il importe de rendre acceptable ou tolérable la situation, de respecter la vigilance du patient et ses fonctions relationnelles avec l'entourage ;

- En ce qui concerne le professionnel de santé, il lui revient d'être efficace sur les symptômes débordants, de permettre l'entretien, de rétablir la sérénité du service.

#### *Quand sédater et combien de temps ?*

Plusieurs paramètres conditionnent ce choix : le seuil de tolérance de l'équipe soignante, le niveau de souffrance du sujet, l'organisation des soins (et en particulier l'existence ou non d'un espace dédié à la psychiatrie d'urgence) permettant de comprendre, accepter ou tolérer un débordement plus souvent ou plus longtemps.

En fonction de ces critères, certains sédatent tôt, d'autres isolent, observent, tentent de contenir, quitte à sédater plus tard.

La mise en route d'une sédation médicamenteuse fait l'objet d'une discussion préalable, d'un consensus de l'équipe soignante, dès que les moyens d'une surveillance adéquate sont efficaces.

La question de l'isolement thérapeutique est soulevée, permettant parfois d'éviter la contention pharmacologique.

La temporisation de certaines équipes avant d'initier la sédation chimique, est sous tendue par la volonté de comprendre le trouble, d'écarter un diagnostic d'organicité.

La sédation comportementale est un traitement adjuvant utile, pendant quelques heures (12 à 24 heures le plus habituellement), le temps d'atteindre les objectifs fixés, donc de répondre à une attente et à un besoin ; c'est un traitement symptomatique, à interrompre.

#### *Quelles sont les attentes spécifiques du psychiatre, vis-à-vis du traitement médicamenteux à visée sédatif ?*

Le psychiatre recherche une efficacité symptomatique, de moindres effets indésirables, un maintien des capacités cognitives, un traitement qui facilite l'examen clinique ou l'écoute, et qui limite le caractère impératif d'une contention physique.

De fait, la sédation comportementale qui dure ne le permet pas, la sédation compromettant d'emblée la qualité du relationnel soignant—patient, par l'altération du degré de vigilance du patient.

## 2. Le choix de la sédation : des repères et des habitudes

La stratégie mise en place dans le cadre d'une sédation médicamenteuse correspond autant à un choix raisonné qu'à des habitudes d'utilisation de tel ou tel type de psychotrope ou de posologie ; celles-ci priment notamment sur la pharmacocinétique, dans l'utilisation des benzodiazépines par voie injectable.

Les équipes thérapeutiques savent, de fait, que « le médicament idéal » est illusoire dès lors qu'il doit allier outre son efficacité, une rapidité d'action, une durée brève et un caractère sûr, bien toléré et maniable.

L'intérêt d'utiliser l'association d'un médicament sédatif (neuroleptique ou benzodiazépine) à un traitement de fond (antipsychotique atypique) prend alors toute sa dimension, étant à la fois efficace, plus maniable et pouvant être modifié, dès que jugé utile, dans l'optique d'un traitement au long terme centré sur l'antipsychotique.

### 2.2. Le choix de la sédation

#### 2.2.2. L'environnement thérapeutique

Avant les années 1980, l'environnement thérapeutique était caractérisé par « l'hospitalocentrisme », l'absence de service dédié aux urgences psychiatriques, l'habitude de séjours prolongés en milieu psychiatrique, pour des patients pour lesquels la sédation était peu dérangement.

La politique de resocialisation était soit peu structurée, soit non priorisée. Cette période a été l'ère des neuroleptiques, en particulier du droperidol ou de cocktails lytiques (tels que chlorhydrate de péthidine, chlorhydrate de prométhazine, chlorhydrate de chlorpromazine).

#### 2.2.3. L'usage des neuroleptiques conventionnels

En France, dans les années 1980 à 1990, les praticiens ont dû prendre en considération les restrictions de l'usage des neuroleptiques conventionnels, avec particulièrement l'allongement de l'intervalle ondeQ-ondeT à l'électrocardiogramme comme effet indésirable et la crainte des troubles ventriculaires à type de torsades de pointe ; ils ont été également confrontés à l'image défavorable des benzodiazépines, avec la mise en avant des risques de dépendance et d'accoutumance.



Les centres médico-psychologiques (CMP) sont apparus avec les diverses alternatives à l'hospitalisation, le développement du service spécialisé d'urgences psychiatriques ou des unités de psychiatrie d'urgence dans les services d'accueil d'urgence (SAU).

La loi du 27 juin 1990 a mis en exergue les droits et les libertés individuelles.

La réduction des lits d'hospitalisation a modifié les pratiques de l'accueil (du « tout pour le mieux du patient » au « tout pour éviter de l'hospitaliser »).

#### 2.2.4. Les trois types de sédation

##### 2.2.4.1. La sédation de la vigilance : « le patient dort »

La perturbation marquée des fonctions relationnelles et cognitives a longtemps été une pratique fréquente dans les soins préhospitaliers, notamment dans les pratiques SMUR, ou à l'admission dans certains établissements de soins.

Cette sédation a souvent été obtenue par l'utilisation de neuroleptiques sédatifs seuls ou associés.

Nous constatons aujourd'hui qu'il s'agit d'une pratique réservée aux anesthésistes, qui n'a aucune indication dans l'urgence psychiatrique de l'état d'agitation du patient psychotique, ne reposant sur aucun objectif thérapeutique adéquat : cette sédation est un obstacle aux soins ultérieurs, induit chez le patient une habituelle absence de souvenir, anxiogène dans la période post immédiate ou source d'interrogation négative, péjorant l'observance ultérieure au traitement proposé et la compliance aux soins. Le patient a une amnésie lacunaire, pire parfois que le mauvais souvenir de son arrivée aux urgences.

Les contre-indications de l'usage de certains neuroleptiques, ou de posologies conséquentes de certaines molécules, ont participé à l'abandon progressif de telles stratégies de soins, induisant un véritable « jet lag hospitalier ».

##### 2.2.4.2. La sédation comportementale : « le patient ne s'agite plus, n'agresse plus, mais ne dort pas »

Réservée au temps de l'urgence, instaurée à domicile ou en milieu hospitalier, l'objectif est de réduire une dimension symptomatique sans neutraliser le patient (réduction du trouble du comportement agressif par exemple).

L'objectif thérapeutique de ce mode de sédation est essentiellement la réduction du comportement moteur et le risque de passage à l'acte lié à l'agitation ou à l'agressivité.

La sédation comportementale maintient ou suspend brièvement les capacités relationnelles ou cognitives, n'a d'indication que ciblée ou brève (la sédation comportementale qui dure se justifie assez peu).

Après avoir toujours tenté une approche relationnelle, elle peut trouver sa place pour rétablir le calme et fait l'objet d'un protocole de surveillance (traçabilité), dès le recours chimique.

La sédation comportementale est habituellement instaurée par l'utilisation d'un neuroleptique sédatif, associé ou non à une benzodiazépine.

Elle peut être réalisée à l'aide d'une monothérapie par benzodiazépines.

Certaines équipes préconisent l'utilisation d'une benzodiazépine associée à un antipsychotique atypique, le plus souvent par voie intramusculaire.

#### 2.2.4.3. La sédation psychique : « la souffrance s'atténue »

L'objectif est de rétablir le contact ou le dialogue, dans la post urgence, dans les soins aigus.

Cette modalité thérapeutique a un impact sur les symptômes positifs, l'angoisse psychotique, sans aucune perturbation de la vigilance.

La sédation psychique facilite l'apaisement du sujet, dans son discours, ses pensées et cognitions, ses émotions.

Elle a pour cible la souffrance psychique, le malade est plus calme ou plus serein et ses cibles thérapeutiques répondent bien à ses attentes et à celles de la famille.

La sédation psychique n'est pas rationalisée par une approche symptomatique mais étiologique : « on aborde la cause et non la conséquence du trouble qui a favorisé ou déclenché l'agitation psychomotrice ».

Même si l'anxiété est souvent bien moins abrasée que dans la sédation comportementale, le patient peut exprimer sa plainte (« le faire parler plutôt que de le faire taire »), et peut exprimer des symptômes qu'il n'aurait pu dire s'il avait dormi. . . (idées suicidaires).

La sédation psychique s'inscrit dans la continuité thérapeutique dans la mesure où elle propose le traitement médicamenteux qui est le plus souvent relayé dans les soins ultérieurs, dans le temps hospitalier ou dans la prise en charge ambulatoire.

Ce sont essentiellement les antipsychotiques de seconde génération, parfois associés à de faibles posologies de neuroleptiques conventionnels ou associés à des benzodiazépines en début de traitement qui sont en adéquation avec cette troisième modalité sédative.

### 3. Les psychotropes dans la gestion de l'agitation

#### 3.1. Les classes médicamenteuses utilisées

Les psychotropes prescrits sont essentiellement les neuroleptiques conventionnels (NLc) sédatifs, les benzodiazépines à forte dose, à demi-vie courte si possible, mais aussi les antipsychotiques de seconde génération.

Ces substances sont utilisées en monothérapie ou en association.

La sédation comportementale est d'assez courte durée, le plus souvent inférieure à 24 ou 48 heures, par voie injectable ou voie orale.

La sédation psychique repose essentiellement sur l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération (APA), initiée parfois pendant quelques jours, en association, puis en monothérapie.

Le **Tableau 8** suivant propose, à titre indicatif, diverses options de choix thérapeutiques

Anxiété—agitation agressivité		
Faible	Moyenne	Sévère
<p>Traitement per os ou abstention Augmentation de posologie du traitement antérieur</p> <p>BZD, hydroxyzine. . . Méprobamate chez l'alcoolique uniquement (2<sup>ème</sup> indication) NLc à faible posologie si agitation ou agressivité APA chez le psychotique Pas de contention</p> <p>Hospitalisation à discuter</p>	<p>Traitement per os ou IM Augmentation de posologie du Traitement antérieur, ou changement de traitement</p> <p>BZD ou NLc Si IM : 1 ampoule ou 1/2 ampoule de chaque si association APA chez psychotique (per os ou IM)</p> <p>Contention à discuter</p> <p>Hospitalisation</p>	<p>Voie per os ou perfusion si anxiété sans agitation ni agressivité : voie IM si agitation, agressivité Introduction d'un nouveau médicament et arrêt du traitement antérieur BZD + NLc : une ampoule de chaque si association, ou NLc seul Perfusion IV de BZD APA en IM en association différée avec BZD ou NLc</p> <p>Contention impérative sauf angoisse sévère isolée Hospitalisation</p>

**TABLEAU 8-STRATEGIE THERAPEUTIQUE SELON LE NIVEAU D'ANXIETE, D'AGITATION, D'AGRESSIVITE.**

## 3.2. Critères de choix théoriques

Selon les recommandations internationales de Garriga et al, la molécule idéale pour le traitement aigu du patient agité devrait posséder les propriétés suivantes :

- Facile à administrer
- Non traumatique
- Tranquillisation rapide sans excès de sédation
- Début d'action rapide
- Durée d'action suffisante
- Faible risque d'EI et d'interactions médicamenteuses

A ce jour, aucune molécule sur le marché ne répond à tous ces critères (5). Le but est de trouver une ou des molécules qui remplissent le maximum de ces critères.

## 3.3. Points forts et limites de différentes classes pharmacologiques

### 3.3.1. Les benzodiazépines

Selon la littérature, l'utilisation des BZD a depuis longtemps montré son efficacité dans l'agitation avec une bonne tolérance globale, une facilité d'utilisation et une action relativement rapide.

L'utilisation d'une BZD en monothérapie peut soulager temporairement l'agitation mais n'a pas d'action sur les hallucinations et sur les symptômes psychotiques à l'origine de l'agitation.

Elle ne permet donc pas de traiter la pathologie sous-jacente du patient schizophrène ou atteint de troubles bipolaires dont les symptômes psychotiques persistent. L'agitation risque de réapparaître rapidement au réveil du patient

Même s'ils sont peu fréquents, les BZD peuvent présenter certains EI:

- Dépression respiratoire notamment en cas de surdosage, d'affections respiratoires, d'utilisation de BZD à demi vie longue, d'administration parentérale et en cas d'association à des dépresseurs du système nerveux central (SNC)

- Hypotension artérielle pouvant être majorée par l'association à d'autres médicaments hypotenseurs et une administration parentérale augmentant le risque de chutes.

- Réactions paradoxales pouvant majorer l'agitation.

- Sédation excessive et somnolence.

Cependant, il existe un antidote antagoniste des BZD qui agit par blocage compétitif au niveau des récepteurs des BZD : le flumazénil.

Il est capable de neutraliser les effets sédatifs exercés par les BZD, notamment en cas de surdosage et d'EI. Lors de la prescription de BZD dans l'agitation, un accès facile à cet antidote est recommandé en particulier lorsque la voie parentérale est utilisée.

Les BZD à demi-vie d'élimination longue sont plus à risque de s'accumuler dans l'organisme majorant le risque de mauvaise tolérance et d'effets indésirables.

La SFMU recommande de privilégier l'utilisation de molécule à demi-vie d'élimination courte.

Dans la littérature traitant de la prise en charge médicamenteuse de l'agitation psychomotrice, les BZD évoquées sont : le lorazépam, le midazolam, le diazépam, le clorazépate et le clonazépam.

Les intérêts et les limites de l'utilisation de chacune de ces molécules dans cette indication sont détaillés ci-dessous :

- **Le lorazépam** par VO est la molécule la plus fréquemment utilisée dans les services d'urgences en raison de sa demi-vie courte, son action rapide et la présence de peu d'EI. La forme IM constitue le traitement de référence dans l'agitation.

Son efficacité est similaire aux AP de 1<sup>e</sup> génération, et plus particulièrement à l'halopéridol IM, dans la majorité des études.

De plus, le lorazépam est la seule BZD par voie IM parfaitement résorbée avec un début d'action en 2 à 3 minutes et un Tmax de 0,5 à 4h et elle présente une très bonne tolérance.

- **Le midazolam** est suggéré par certains auteurs pour traiter l'agitation psychomotrice par voie IM ou par voie intranasale.

En effet, cette molécule utilisée par voie IM s'est avérée plus efficace que l'halpéridol IM et le lorazépam IM.

Elle a l'avantage de présenter un délai d'action très rapide (<1 min) et une demi-vie courte.

Cependant, en France, selon le RCP, le midazolam n'a pas l'AMM dans le traitement de la prise en charge de l'épisode d'agitation aiguë et doit être utilisé par des médecins expérimentés dans un lieu permettant une surveillance

hémodynamique et respiratoire (molécule très sédatif et risque de dépression respiratoire).

Bien que le **clorazépate dipotassique** et le **diazépam** utilisé par voie IM aient

L'AMM dans la crise d'agitation, ces molécules ne sont pas citées dans les recommandations de consensus d'experts.

Leur résorption par voie IM n'est pas rapide voire imprévisible pour le diazépam et leurs demi-vies d'élimination sont longues.

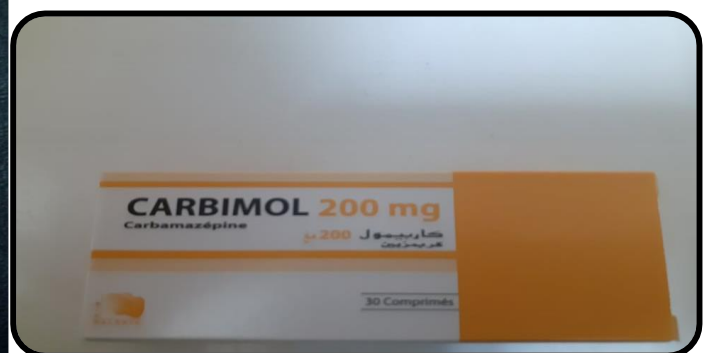
De plus, le clorazépate dipotassique se présente sous forme de lyophilisat à reconstituer avant l'injection, pouvant être un inconvénient en situation d'urgence.

Ces arguments rendent ces molécules peu adaptées dans le traitement de l'agitation.

Quelques études ont montré que le **clonazépam** IM est aussi efficace que l'halopéridol IM sa demi-vie d'élimination est plus courte que le clorazépate dipotassique et le diazépam mais plus longue que le lorazépam.

Le clonazépam est plutôt bien toléré avec un risque de somnolence comme EI le plus fréquent.

Selon le RCP, cette molécule est indiquée dans le traitement de l'état de mal épileptique et non dans l'agitation. Cependant, au vu des BZD par voie IM disponibles en France, le clonazépam semble être la meilleure alternative au lorazépam IM dans le traitement de l'agitation, bien qu'il s'agisse dans ce cas d'une prescription hors AMM.



### 3.3.2. Les antipsychotiques

Les AP ont prouvé leur efficacité dans l'agitation psychomotrice principalement pour leurs propriétés sédatives et constituent un traitement de référence depuis des années.

Cependant, l'activité antipsychotique peut être intéressante pour traiter en parallèle la pathologie psychotique sous-jacente à l'origine de l'agitation.

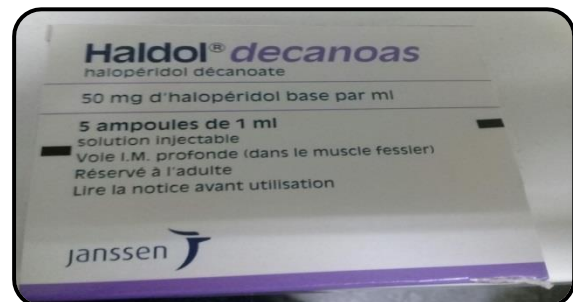
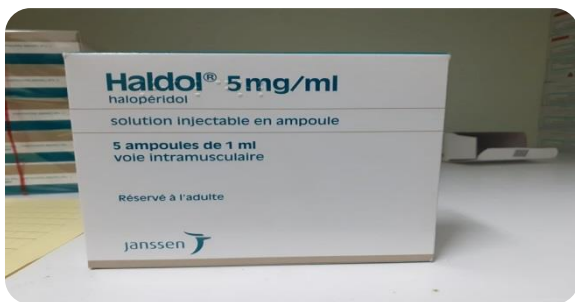
Les EI communs aux AP sont les effets extrapyramidaux (dystonies et dyskinésies aiguës et tardives, akathisie), les effets anticholinergiques (qui peuvent exacerber l'agitation), une diminution du seuil épiléptogène, le risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe, l'hypotension et, à une fréquence plus rare, le syndrome malin des neuroleptiques.

Les antipsychotiques de 1<sup>e</sup> génération (halopéridol, dropéridol, chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, loxapine...) sont utilisés depuis longtemps dans l'agitation psychomotrice. Ces molécules sont donc bien connues par les praticiens.

**L'halopéridol** est historiquement l'AP de 1<sup>e</sup> génération le plus utilisé dans l'agitation et le plus cité dans la bibliographie, notamment dans les pays anglosaxons.

Il s'agit d'une molécule de référence qui a montré son efficacité dans l'agitation, notamment chez les patients atteints d'une pathologie psychotique, avec une longue expérience sur le terrain. L'halopéridol est disponible par VO et voie IM.

La molécule entraîne des effets minimes sur les signes vitaux et une activité cholinergique négligeable. Cependant, il existe des EI importants : allongement de l'espace QT et risque de torsades de pointe, EI extrapyramidaux et risque de réactions catatoniques à doses élevées.



**Le dropéridol** sous forme IM a prouvé son efficacité (supérieure à l'halopéridol) dans l'agitation. Mais, cette molécule a fait l'objet d'alertes de pharmacovigilance à cause du risque d'allongement de l'espace QT, du risque de torsades de pointe et de troubles du rythme graves pouvant déclencher une mort subite chez le patient. Bien que le dropéridol IM ait l'AMM dans l'agitation au cours des psychoses, son utilisation pour un usage psychiatrique n'est pas approuvée par la FDA et plusieurs auteurs proscrivent son usage dans cette indication.

Bien que les AP dits sédatifs (cyamémazine, loxapine, lévomépromazine, zuclophenthixol, chlorpromazine...)

Soient couramment utilisés dans l'agitation psychomotrice en France, ils font l'objet de peu ou pas d'études cliniques et ne sont pas toujours cités par les recommandations de consensus d'experts.

**La cyamémazine** est une molécule commercialisée presque exclusivement en France et n'est donc pas étudiée dans les études nord-américaines.

Elle est l'une des molécules les plus prescrites dans l'agitation en France, notamment pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques et un bon profil de tolérance (peu d'EI extrapyramidaux, bonne tolérance neurologique).

Il s'agit d'un traitement de référence de l'agitation en France par VO et par voie IM. Cependant, il faut rappeler le risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointes avec la cyamémazine.

**La loxapine** est aussi fréquemment prescrite en France, que ce soit par VO ou par voie IM, mais seuls quelques essais de faible effectif ont pu démontrer son efficacité dans l'agitation chez des patients présentant des troubles psychiatriques chroniques.

Elle est peu suggérée par les comités d'experts. Il semblerait que certains praticiens ne recommandent pas son utilisation en pratique à cause des EI principalement extrapyramidaux.

La loxapine est citée par les consensus d'experts uniquement pour sa nouvelle formulation galénique par inhalation qui a montré son efficacité et sa bonne tolérance (dysgueusie de courte durée).

L'indication dans l'AMM est la prise en charge de l'agitation légère à modérée chez le patient schizophrène ou souffrant de troubles bipolaires.

La loxapine inhalée est cependant contre indiquée en cas d'asthme ou de BPCO (risque de bronchospasme).

**La lévomépromazine** est aussi une molécule couramment prescrite en France, par voie IM ou par VO elle est susceptible d'allonger l'espace QT et d'entraîner des torsades de pointe.





La **chlorpromazine**, par VO ou voie IM, possède l'AMM dans l'agitation mais elle est peu citée dans la littérature.

Le risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe doit être signalé, c'est une molécule de troisième intention.



L'AAEP ne recommande pas l'utilisation des phénothiazines en 1e intention (cyamémazine, chlorpromazine, lévomépromazine...) car il existe plus de risque d'hypotension et d'effets anticholinergiques, par rapport aux autres AP de 1e génération comme l'halopéridol.

Les antipsychotiques de 2e génération (olanzapine, aripiprazole, rispéridone, quétiapine, clozapine...) présentent un meilleur profil de tolérance que les AP de 1e génération notamment une fréquence moins importante d'EI moteurs. Certaines molécules ont une efficacité équivalente aux AP de 1e génération (halopéridol) dans l'agitation avec une sécurité d'emploi satisfaisante et sont recommandées en 1e ligne devant les AP de 1e génération par plusieurs consensus d'experts.

L'**olanzapine** possède le plus grand nombre d'essais cliniques, parmi les AP de 2e génération par VO, démontrant la même efficacité que l'halopéridol. Plusieurs essais cliniques ont montré que l'olanzapine IM est autant voire plus efficace que l'halopéridol IM avec moins d'EI moteurs.

L'administration par voie IM est cependant associée à un risque d'hypotension orthostatique et de dépression respiratoire.



La **rispéridone** par VO a montré la même efficacité dans l'agitation que l'halopéridol IM dans certaines études.

La rispéridone VO et l'olanzapine VO ont fait l'objet d'une évaluation similaire avec pour l'olanzapine VO une évaluation supérieure dans certaines situations (schizophrénie, troubles bipolaires) ou inférieure dans d'autres.



L'**aripiprazole** est considérée comme légèrement moins efficace dans l'agitation que les autres AP de 2e génération par certains auteurs alors que pour d'autres, la forme IM semble aussi efficace que l'halopéridol IM avec moins d'EI moteurs et la forme orale aussi efficace que l'olanzapine VO.

Cependant, la voie IM présente un délai d'actions plus tardives (1 à 3h) et une longue demi-vie d'élimination (75h). Certains auteurs recommandent donc l'aripiprazole IM dans l'agitation aiguë chez le patient schizophrène ou atteint de troubles bipolaires devant les AP de 1e génération (17) alors que pour d'autres, il s'agit d'une molécule de 2e intention.



- **La quétiapine** par VO entraîne un risque important d'hypotension orthostatique.  
Il s'agit plutôt d'une molécule de 2<sup>e</sup> intention.
- **La clozapine** par VO est réservée au traitement de la schizophrénie résistante et ne constitue pas un traitement de référence de l'agitation.

### 3.3.3. Associations médicamenteuses pertinentes et à éviter

Le recours à l'association d'un AP et d'une BZD est fréquent en pratique dans la prise en charge de l'agitation.

Certaines associations ont prouvé leur efficacité et permettent une sédation renforcée chez le patient.

Cependant, le risque iatrogène est majoré en cas d'association, avec une augmentation des EI combinés qui peuvent être imprévisibles.

L'association de l'halopéridol et du lorazépam est fréquemment citée dans la littérature, particulièrement par voie IM. Plusieurs études ont montré que l'association des deux molécules est plus efficace que chaque molécule prescrite en monothérapie.

Selon l'ensemble de la littérature, l'association de l'olanzapine IM et d'une BZD n'est pas recommandée de façon unanime et doit être évitée. Il existe un risque de majoration des EI : dépression respiratoire, hypotension, bradycardie et risque de mort subite. La BAP et la NAPICU recommandent de respecter un délai d'une heure entre les deux.

D'autres associations possibles d'AP et de BZD sont citées dans la littérature comme intéressantes :

- Risperidone VO associée à une BZD (lorazépam)
- Cyamémazine associée à une BZD

Si l'administration initiale de la rispéridone ou de l'halopéridol en monothérapie est insuffisante, il est préférable d'ajouter une BZD plutôt que d'augmenter les doses de l'AP de départ ou d'associer un deuxième AP. En revanche, en cas d'efficacité incomplète de l'olanzapine ou de la quétiapine en monothérapie, il est recommandé d'augmenter les doses de l'AP plutôt que d'ajouter une BZD.

### 3.3.4. Choix de la classe pharmacologique et de la molécule en fonction de la situation clinique

Ci-dessous les différentes recommandations émises par les consensus d'experts portant sur le choix de la classe pharmacologique et de la molécule pour traiter l'agitation en fonction de sa présentation clinique.

Situation Clinique	Stratégie thérapeutique recommandée par le comité d'experts
Sevrage alcoolique	BZD(DiazepamIV ou Lorazepam ou Flunitrazepam)
Sevrage en BZD	BZD(Lorazepam VO/IM ou Diazepam VO)
Intoxication alcoolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BZD à éviter (risque de dépression centrale)</li> <li>• AP (Halopéridol VO/IM en 1e intention ou Olanzapine ou Risperidone en 2e intention)</li> </ul>
Intoxication drogues Stimulantes du SNC	AP déconseillés (risque d'hyperthermie) BZD
Troubles bipolaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VO :olanzapine ou Risperidone seul ou associé a une BZD ou Halopéridol</li> <li>• IM : Olanzapine en 1e intention ou Halopéridol + BZD en 2e intention</li> <li>• En cas de réponse clinique insuffisante, une BZD peut être ajoutée</li> </ul>
Schizophrénie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VO : Risperidone ou Olanzapine en 1e intention ou Halopéridol + BZD en 2e intention</li> <li>• IM : Olanzapine en 1e intention ou Halopéridol + BZD en 2e intention</li> <li>• En cas de réponse clinique insuffisante, une BZD peut être ajoutée</li> </ul>
Symptomatologie psychiatrique	Lorazepam+AP
Origine psychiatrique (pathologie non précisée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AP 1e ou 2e génération en monothérapie dans pathologie psychiatrique où les AP sont Indiqués</li> <li>• BZD IM +Halopéridol si le patient est tres agité</li> </ul>
Agitation indifférenciée, d'étiologie inconnue et manque d'informations	BZD (Lorazepam ou Midazolam) ou AP 1e génération (Dropéridol ou Halopéridol)
Agitation avec délires (hors sevrage alcoolique ou en BZD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BZD à éviter (risque d'exacerbation du délire)</li> <li>• VO □ Risperidone ou Olanzapine en 1e intention ou Halopéridol à faible dose en 2e intention</li> <li>• IM □ Olanzapine en 1e intention ou Halopéridol à faible dose en 2e intention</li> </ul>

TABLEAU 9-REPREND LES DIFFERENTES RECOMMANDATIONS EMISES PAR LES CONSENSUS D'EXPERT

### 3.3.5. Choix de la posologie

Il est recommandé d'administrer la dose minimale efficace et d'augmenter les doses progressivement si nécessaire, en respectant les posologies maximales de l'AMM.

La dose maximale journalière de l'AMM peut uniquement être dépassée si cela est prévu pour atteindre un objectif thérapeutique défini, documenté et réalisé sur décision d'un psychiatre sénior.

Il faut prendre en compte les doses administrées dans le cadre du traitement de fond systématique, des prescriptions « si besoin » et du traitement de l'agitation.

La prescription initiale pour traiter l'agitation commence avec une dose unique.

Cette dose peut être répétée en cas de réponse partielle à la première dose.

Mais en l'absence de réponse à la première dose, il n'y a pas d'intérêt à répéter la dose.

Concernant la prescription de BZD à des posologies supra-thérapeutiques, il manque des données scientifiques validées.

Cependant, certains cas cliniques rapportent une bonne tolérance des BZD à des posologies élevées notamment dans le syndrome de sevrage alcoolique.

Selon l'AMM, la posologie maximale journalière du lorazépam par VO est de 7,5 mg. Aux Etats-Unis, l'AAEP propose une dose initiale de lorazépam par voie orale de 2 mg pouvant être répétée toutes les deux heures jusqu'à une posologie maximale journalière de 12 mg.

### 3.3.6. Choix de la voie d'administration

Selon la littérature, la voie d'administration idéale devrait être non invasive et non traumatique afin de maintenir la relation thérapeutique entre le patient et le soignant.

Le patient devrait être impliqué dans le choix de la voie d'administration si cela est possible.

Les voies d'administrations abordées dans la littérature sont principalement la VO (comprimés, gélules, solution buvable, formes orodispersibles) et la voie IM mais aussi la voie inhalée, la voie intraveineuse (IV) et la voie intranasale.

Voie d'administration	Avantages	Inconvénients
<b>VO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie moins invasive que la voie parentérale</li> <li>• Amélioration de l'expérience pour le patient</li> <li>• Patient actif dans sa prise en charge.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite la coopération du patient</li> <li>• Irréalisable si agitation trop Importante</li> <li>• Début d'action lent (Tmax = 1h à plusieurs heures)</li> <li>• Possible effet de premier passage hépatique</li> </ul>
<b>IM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapide passage au niveau systémique</li> <li>• effet rapide (Tmax = 20 à 90 min)</li> <li>• Ne nécessite pas la coopération du patient</li> <li>• Compatible avec une agitation importante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie invasive</li> <li>• Peut endommager la relation thérapeutique entre le patient et le soignant</li> <li>• Injections pouvant être douloureuses</li> <li>• Résorption aléatoire</li> <li>• Augmentation des EI</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effet rapide (Tmax = 2 min)</li> <li>• Titration possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie invasive</li> <li>• Peut endommager la relation thérapeutique entre le patient et le soignant</li> <li>• Irréalisable si agitation importante</li> <li>• Augmentation des EI : nécessite un monitoring cardiaque</li> </ul>
<b>Inhalée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie moins invasive que la voie parentérale</li> <li>• Amélioration de l'expérience pour le patient</li> <li>• Effet rapide (Tmax = 2 min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite la coopération du patient</li> <li>• Risque de bronchospasme</li> <li>• Agitation légère à modérée</li> </ul>
<b>Intranasale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie moins invasive que la voie parentérale</li> <li>Amélioration de l'expérience pour le patient</li> <li>- Effet rapide (Tmax = 10 min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite la coopération du patient</li> <li>• Hors AMM : reste à évaluer</li> </ul>

TABLEAU 10- AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION

Selon la littérature, la VO est la voie d'administration privilégiée et recommandée en première intention de façon unanime lorsque le patient est coopérant.

Elle doit toujours être privilégiée à la voie parentérale lorsque la situation le permet.

La voie inhalée peut être une alternative à la VO lorsque le patient est coopérant. Lorsque le patient n'est pas coopérant et refuse le traitement par VO, la voie IM est la plus indiquée.

La voie IV est à éviter. A titre exceptionnel, lorsque la voie IV est choisie, un monitoring cardiaque est nécessaire, rendant son utilisation non compatible avec un service de psychiatrie.

#### 3.3.6.1. Le traitement psychotrope intramusculaire

Même si la voie orale est toujours privilégiée, tout au moins quand le patient la revendique, ou qu'elle est mieux acceptée que la forme intramusculaire, le traitement injectable garde son utilité pour proposer une sédation comportementale brève, ou permettre la sédation psychique.

L'information préalable indispensable est dispensée au patient avec le souci de la clarté et de l'adhésion aux soins.

Au-delà de l'acte technique d'une injection, la dimension relationnelle et psychothérapique est essentielle.

Le choix symbolique de la voie intramusculaire peut participer à la reconnaissance du trouble ou de sa gravité, témoigne ainsi de l'importance qui est donnée au patient et à sa souffrance.

L'intérêt de cette galénique ne se limite de fait pas à la suppression des risques de mauvaise absorption liée au premier passage hépatique.

Un paradoxe culturel de l'usage de la voie injectable est aussi lié à l'assimilation fréquente entre la sédation par voie injectable, le caractère urgent de la situation, la faible compliance aux soins, avec des représentations plutôt négatives.

L'injection intramusculaire d'un médicament neuroleptique conventionnel, d'une benzodiazépine, représente un traitement précoce, véritable pierre angulaire de la prise en charge de l'agitation chez le patient psychotique dans les services d'urgence psychiatrique, ou dans les contextes d'urgence et de crise.

Par leurs qualités pharmacologiques et pharmacocinétiques dans les contextes où la certitude de la prise et la rapidité d'action sont les options immédiates de la prise

en charge, l'introduction d'un antipsychotique de deuxième génération, permettra au plus tôt de dépasser une efficacité symptomatique (utile), pour s'engager vers une recherche d'efficacité étiologique (indispensable), curative et préventive.

Après l'injection intramusculaire de l'antipsychotique de deuxième génération, le patient plus calme, apaisé, reste apte à exprimer son vécu émotionnel, ses besoins.

Le dernier APA mis à disposition des équipes de soins, l'aripiprazole par voie intramusculaire est efficace et bien toléré pour des patients schizophrènes et les affections schizophréniformes, comme dans les troubles bipolaires I.

En pratique, un changement dans le comportement est noté dans les 30 à 60 minutes après l'injection, mais la sédation psychique obtenue en monothérapie, sera complétée d'une sédation comportementale si l'APA est associé à une benzodiazépine, injectable ou orale ou à un traitement neuroleptique sédatif, brièvement prescrits.

Les antipsychotiques atypiques, notamment dans leur forme intramusculaire d'action immédiate, représentent une alternative thérapeutique intéressante chez des patients en état d'agitation chez lesquels il est nécessaire de (re)initier rapidement un traitement antipsychotique atypique.

En pratique, l'expérience clinique montre que l'injection intramusculaire de l'antipsychotique de deuxième génération confère une amélioration de l'observance aux soins, elle rend possible la continuité du choix thérapeutique : la même molécule est prescrite pendant les soins urgents et aigus par voie injectable, puis orale, et la posologie minimale efficace per os peut être maintenue dans le suivi thérapeutique ultérieur.

Une stratégie de soin soucieuse d'éviter ou de réduire les situations de nouvelle décompensation, notamment dans le cadre de l'urgence, aura pour visée la qualité de vie du patient psychotique en post urgence, qui repose aussi sur une prise en compte précoce de la cause du trouble.

La forme intramusculaire d'un antipsychotique de deuxième génération n'est plus uniquement une voie pour la sédation, mais représente une autre voie, celle de l'initiation d'un soin au long cours.



## 4. Conduite à tenir au décours de la sédation médicamenteuse

Quel que soit le choix médicamenteux, l'indication d'une sédation doit être rapidement réévaluée, notamment vis-à-vis des objectifs initiaux (persistance ou non de l'agitation, de l'agressivité, niveau d'anxiété), car les symptômes ont un potentiel évolutif.

La question du relais thérapeutique doit être précocement posée ainsi que la programmation du suivi basée sur des liens fonctionnels avec les équipes d'aval.

Le souci des équipes psychiatriques reste l'observance ultérieure, la confiance aux soins.

De fait, les praticiens urgentistes s'imposent une vision de la post urgence, car nombreux sont les patients psychotiques qui ont arrêté les soins avant que ne survienne l'urgence. . . et risquent de réitérer leurs conduites.

L'idée prévalente est la continuité du traitement médicamenteux, nécessitée par la prise en charge globale du patient psychotique, schizophrène ou bipolaire, aux côtés des autres stratégies non médicamenteuses.

### 4.1. La sédation : un obstacle thérapeutique ?

La pratique de la sédation médicamenteuse peut être risquée lorsqu'elle devient source d'effets secondaires ou d'obstacle thérapeutique susceptible de compromettre le suivi ultérieur du patient.

#### 4.1.1 La sédation risquée (pour le patient, pour le psychiatre)

Elle est comme suit :

- la sédation de la vigilance lorsqu'elle est excessive, dépasse l'objectif thérapeutique fixé ;
- la sédation comportementale prolongée, non réévaluée, est une situation souvent inappropriée ;
- le risque de chute, notamment chez la personne âgée est un effet délétère à craindre, si les moyens de surveillance sont insuffisants (comme lors de soins sur place après une intervention Samu/Smur avec sédation comportementale, à domicile ou dans un établissement médicosocial) ;
- un effet sédatif procuré par le neuroleptique peut engendrer des effets secondaires aggravants, anxiogènes ou encore majorer l'agitation dans le cas de la survenue d'une dystonie ou d'une akathisie) ;

- l'akathisie est autant un phénomène moteur qu'une sensation d'agitation interne.

Elle est fréquente lors de la prescription d'un traitement neuroleptique conventionnel.

Cet effet secondaire est moins fréquent lors de la prescription des antipsychotiques atypiques. Lorsque le patient est agité du fait de son akathisie, la diminution du traitement médicamenteux antipsychotique peut améliorer l'état clinique ; toutefois, l'utilisation d'une benzodiazépine est la stratégie thérapeutique la plus souvent indiquée, en particulier lorsque l'agitation est en lien avec l'état psychotique, une réduction de posologie de l'antipsychotique pouvant aggraver la symptomatologie

- il convient également de soulever le fait que les effets collatéraux secondaires à un traitement neuroleptique négatif par le patient et une perception négative du patient par ses proches.

Certaines sédations par benzodiazépines peuvent aussi s'accompagner d'un effet paradoxal avec désinhibition ou recrudescence de l'agitation (avec une forte composante impulsive, une relation effet—dose et une amnésie secondaire).

#### **4.1.2. La sédation qui diminue l'adhésion aux soins**

Elle est comme suit :

- les benzodiazépines à forte dose occasionnent fréquemment des troubles de l'attention et de la mémoire de fixation, altèrent le souvenir, avec une mémoire parcellaire pouvant durer plusieurs jours et à l'origine d'une anxiété secondaire (peur du médicament ou questionnement autour du traitement, pouvant compromettre le suivi ultérieur, avec des arrêts thérapeutiques précoces, une rupture de l'alliance relationnelle avec le clinicien).
- une somnolence, un trouble de la vigilance ou une note confusionnelle peuvent retarder ou empêcher un diagnostic d'urgence mixte ou d'urgence somatique à masque psychiatrique (par défaut de recueil de plainte du patient).

L'information est impossible à dispenser au patient, tout comme il est peu probable d'obtenir son adhésion ou de vérifier son opposition aux soins.

- la sédation qui calme ou qui apaise des tiers, sans aucune cible symptomatique précise chez le patient, restaure «la paix dans le service de soins », mais n'est en rien un facteur qui favorise la compliance, ou la confiance ;
- enfin, il faut souligner l'impact de la « sédation » sur la famille et l'entourage des patients : si les proches venant dans le service de soins sont souvent satisfaits de constater la réduction de l'agitation ou une moindre hostilité, ils sont aussi vite désemparés ou perçoivent de manière défavorable une sédation marquée par des échanges quasi-absents avec le patient, sa vigilance fluctuante, ou sa concentration défaillante.

# *La partie pratique*

## **Matériels et méthodes**

### **1. Objectifs de l'étude :**

Dans un premier temps, l'objectif de cette étude est d'observer à posteriori la prise en charge médicamenteuse des différents cas cliniques au sein du service des urgences psychiatriques, ainsi que la surveillance associée.

Dans un second temps, l'objectif est de comparer ces pratiques aux référentiels actuels et à la littérature scientifique, notamment sur le choix de la classe pharmacologique et de la molécule, la voie d'administration et la posologie, ainsi que sur la surveillance.

### **2. Conception de l'étude :**

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective réalisée au niveau de l'EHS de psychiatrie de blida, au sein du service des urgences psychiatriques A.

Les données ont été recueillies par les internes en pharmacie à partir du registre de prescriptions du service sur une période allant du 15 janvier 2020 au 06 mars 2020.

### **3. Fiche de recueil des données**

La fiche de recueil de données a été rédigée par les internes en pharmacie.

Elle se divise en 3 parties

- Caractéristiques du patient (sexe, age, wilaya, ATCD, motif de consultation)
- Prise en charge des différents états.
- Traitements médicamenteux et surveillance associée.

### **4. Analyse statistique**

L'analyse des données statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel Excel®

(Microsoft Office Excel 2016). Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues et en pourcentage et les valeurs quantitatives en moyenne avec [minimum ; maximum].

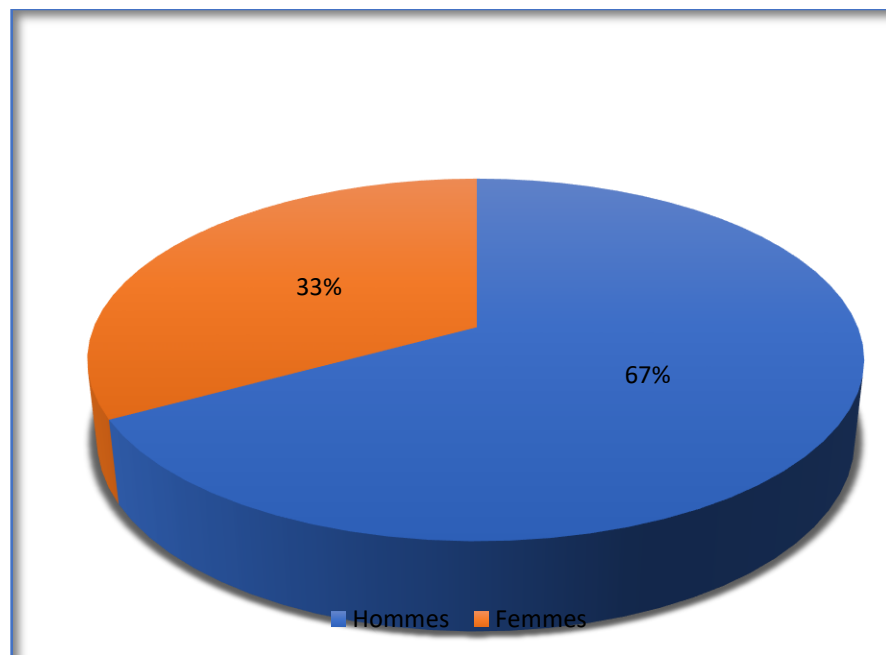
## 5. Résultats

Sur la période d'étude, 196 patients ont été inclus dans l'étude au sein du services des urgences psychiatriques.

### 5.1. Description de l'échantillon de population étudiée

#### 5.1.1. Profil général des patients

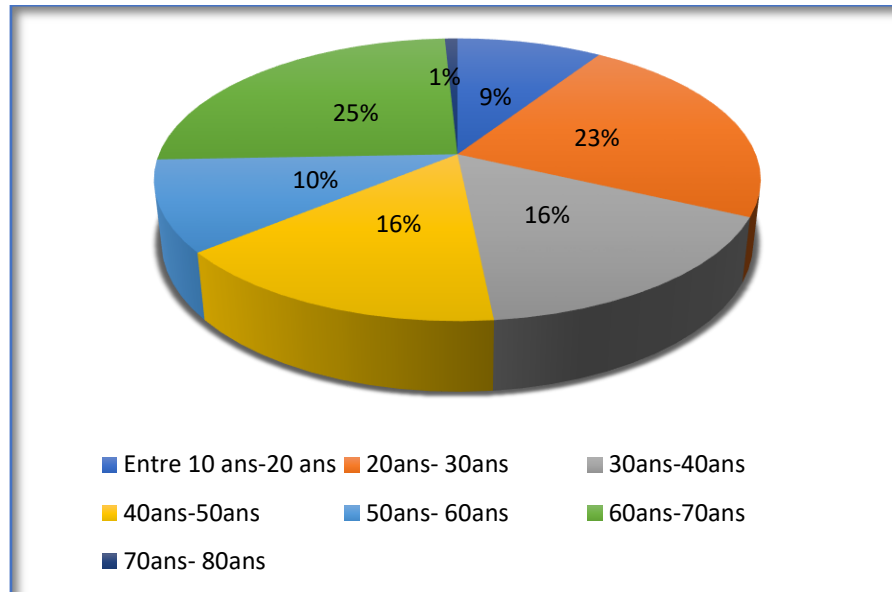
##### 5.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe



**FIGURE 6-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.**

*Au sein de l'échantillon, les femmes représentent 33% des patients (n=65) et les hommes 67% des patients (n=132) soit un sexe ratio H/F de 2,03 en faveur du sexe masculin.*

5.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge :

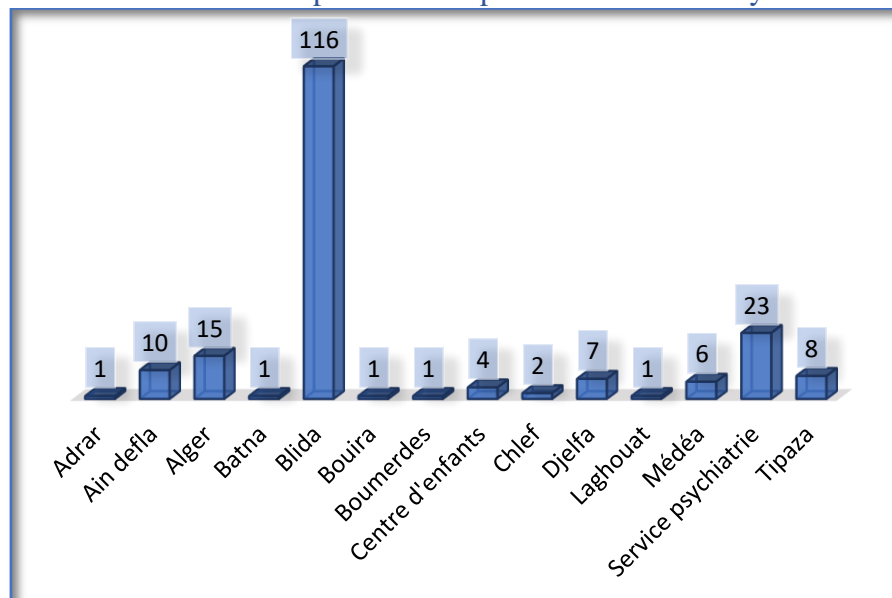


**FIGURE 7 - REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE.**

*L'âge moyen à l'admission est de 37,03 ans [15 ; 80 ans].*

*La tranche d'âge prédominante est :60a70ans (62cas).*

5.1.1.3. Répartition des patients selon la wilaya

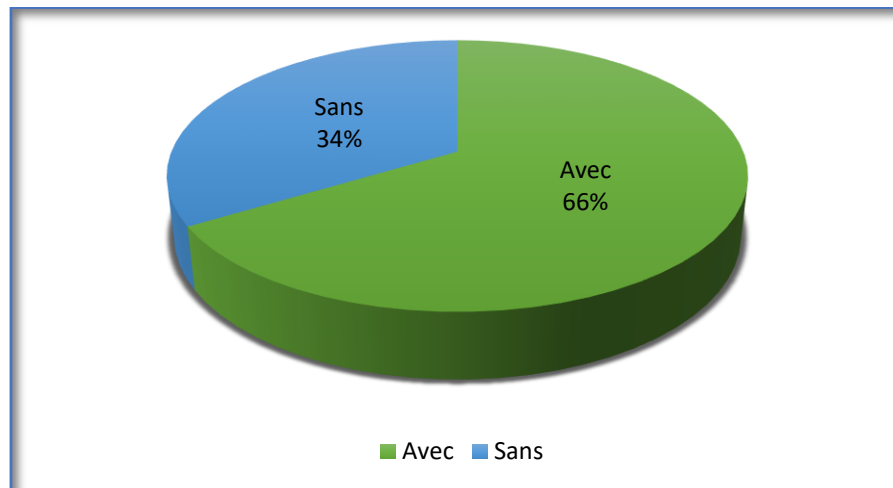


**FIGURE 8-REPARTITION DES PATIENTS SELON LA WILAYA**

*59% des patients sont issus de la wilaya de Blida(n=116)*

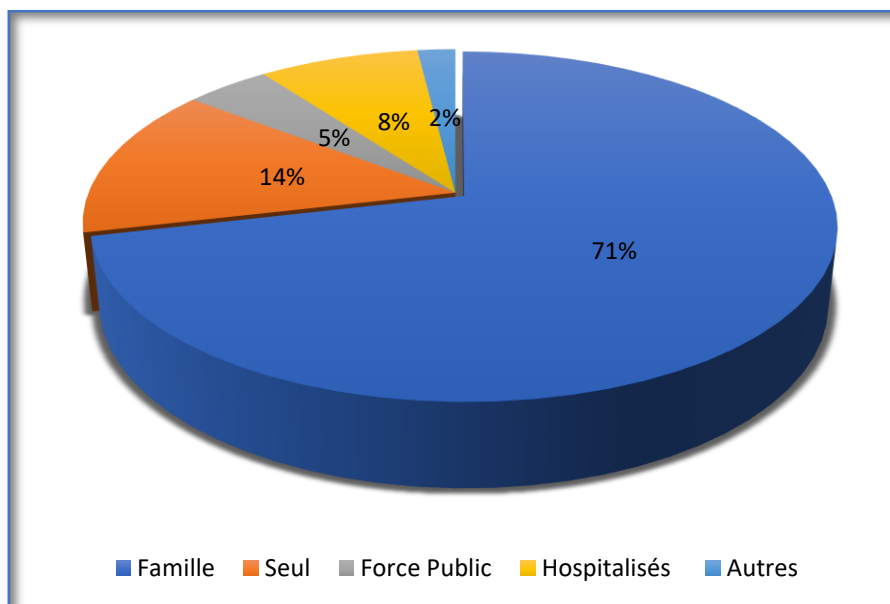
*12% des patients sont déjà hospitalisés dans les différents services de psychiatrie.*

5.1.1.4. Répartition des patients selon les antécédents psychiatriques



**FIGURE 9-REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES**  
*66% des patients ont des antécédents psychiatriques (dépression, paranoïa)*

5.1.1.5. Répartition des patients selon leur accompagnateur



**FIGURE 10- REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR ACCOMPAGNATEUR**



5.1.1.6. Répartition des patients selon le profil addictologique

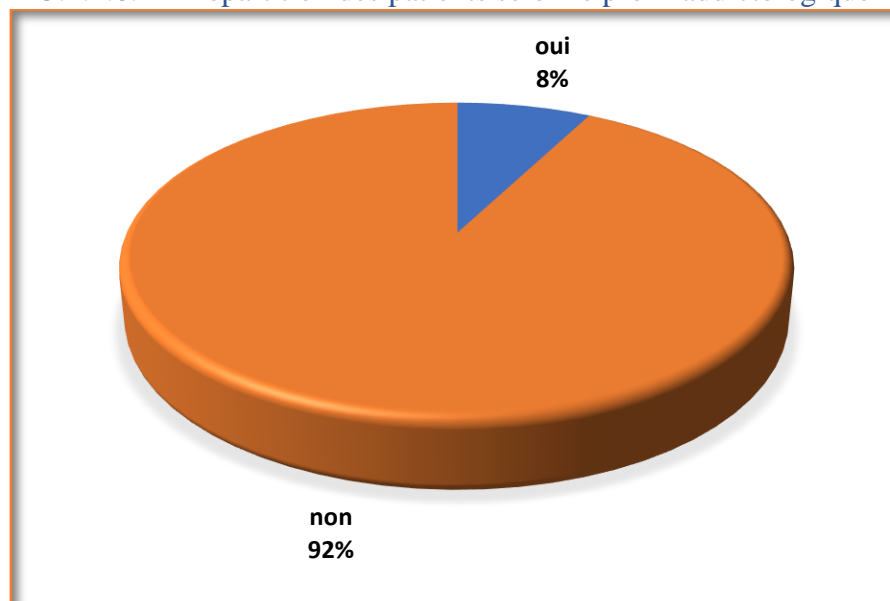


FIGURE 11-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE PROFIL ADDICTOLOGIQUE

*Sur l'ensemble de l'échantillon, 8% des patients présentent des addictions avérées à l'examen d'admission (n=15).*

5.1.1.7. Répartition des patients toxicomanes selon la substance consommée

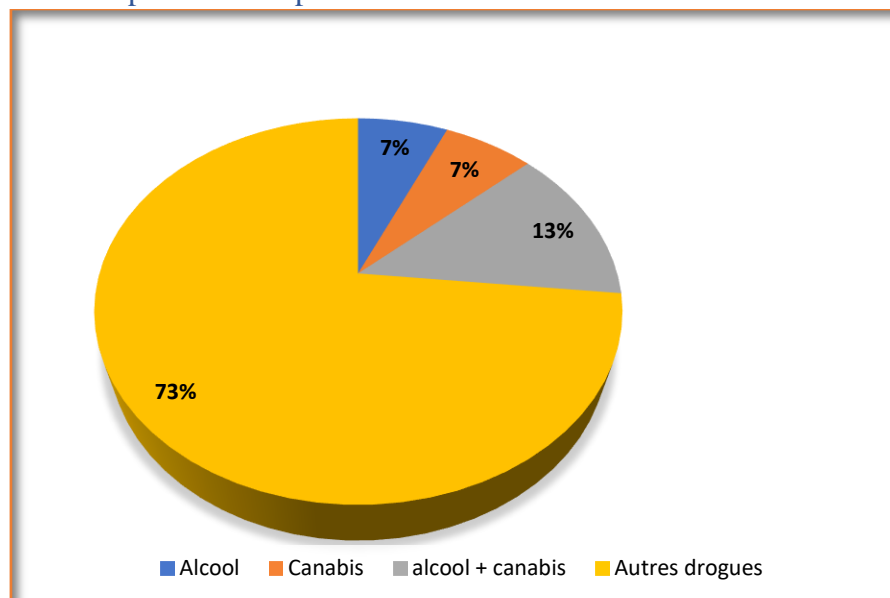


FIGURE 12-REPARTITION DES PATIENTS TOXICOMANES SELON LA SUBSTANCE CONSOMMEE

*Parmi les patients présentant des addictions, 7% des patients consomment du cannabis seul (n=1), 7% de l'alcool seul (n=1), 13% de l'alcool et cannabis et 73% des « autres drogues » (cocaïne, héroïne, opiacés, ecstasy, drogues non spécifiées) (n=11) de façon avérée ou fortement suspectée.*

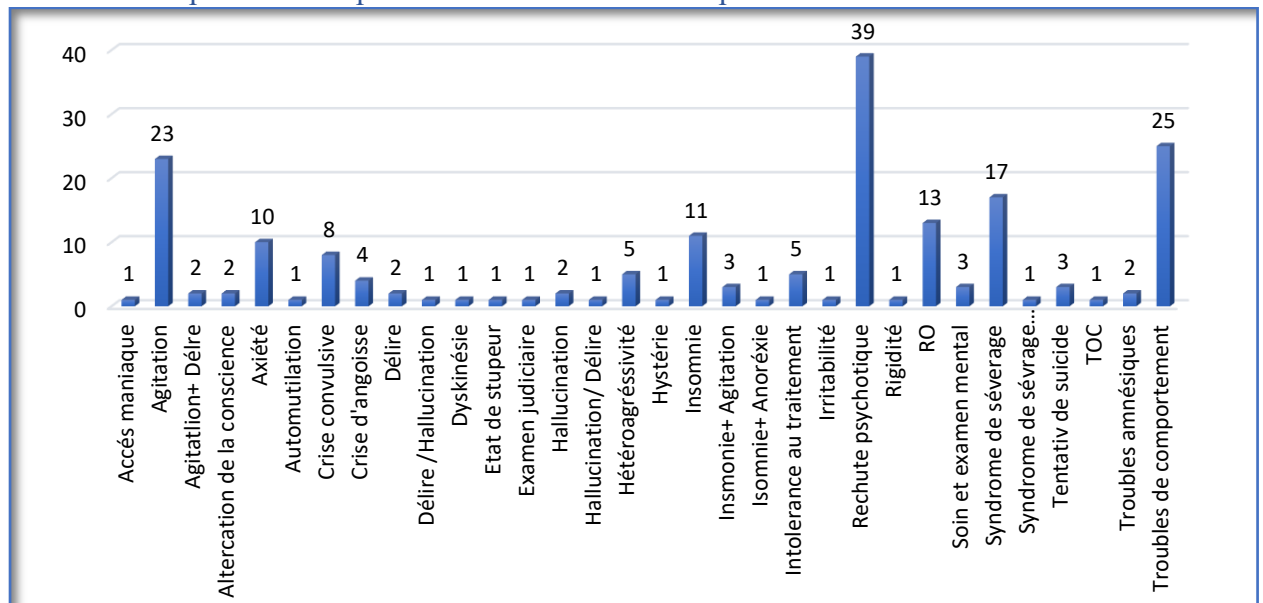
**5.1.1.8. Les facteurs de risque :**

Les facteurs de risque thromboembolique retrouvés dans l'échantillon sont des antécédents d'évènement thromboembolique veineux (ETEVE) (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) pour 1,02% des patients (n=2) et le cancer associé à une radiothérapie pour 1,02% des patients (n=2).

Les facteurs de risque de dépression respiratoire retrouvés dans l'échantillon sont l'asthme et/ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) pour 1,02% des patients (n=2) et le syndrome d'apnée du sommeil pour 0,5% des patients (n=1).

**5.1.2. Caractéristiques de l'hospitalisation en psychiatrie**

**5.1.2.1. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation**

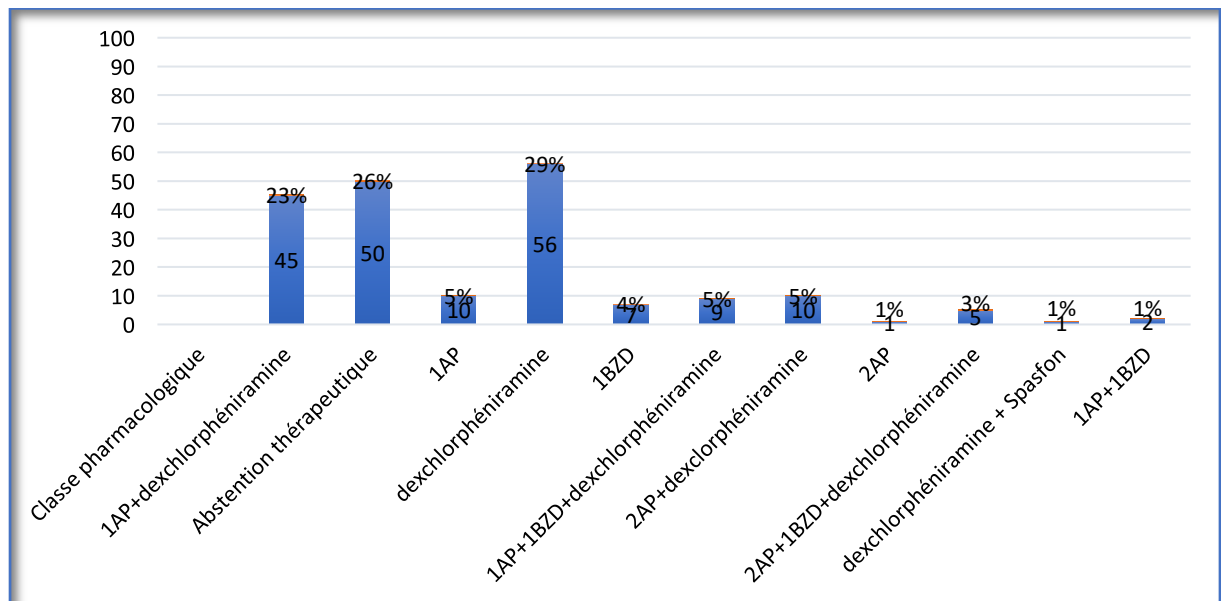


**FIGURE 13-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOTIF D'HOSPITALISATION**

**20%des patients présentent une rechute psychiatrique(n=39) ,13% un trouble de comportement (n=25) et 12% une agitation (n=23).**

## 5.2. Traitements médicamenteux

### 5.2.1. Classe pharmacologique



**FIGURE 14-REPARTITION DES CLASSES PHARMACOLOGIQUES PRESCRITES EN MONOTHERAPIE OU EN ASSOCIATION**

*Dans l'étude, 13% des patients reçoivent au moins une BZD que ce soit en monothérapie ou en association (n=23) et 43% reçoivent au moins un AP que ce soit en monothérapie ou en association (n=82). 26% des patients ne reçoivent aucune thérapie (n=50).*

*Les BZD et les AP sont les classes pharmacologiques les plus prescrites dans l'étude que ce soit en monothérapie ou en association mais d'autres classes sont prescrites, dans une moindre mesure, comme les antihistaminiques H1 (dexchlorphéniramine).*

5.2.2. Molécules prescrites :

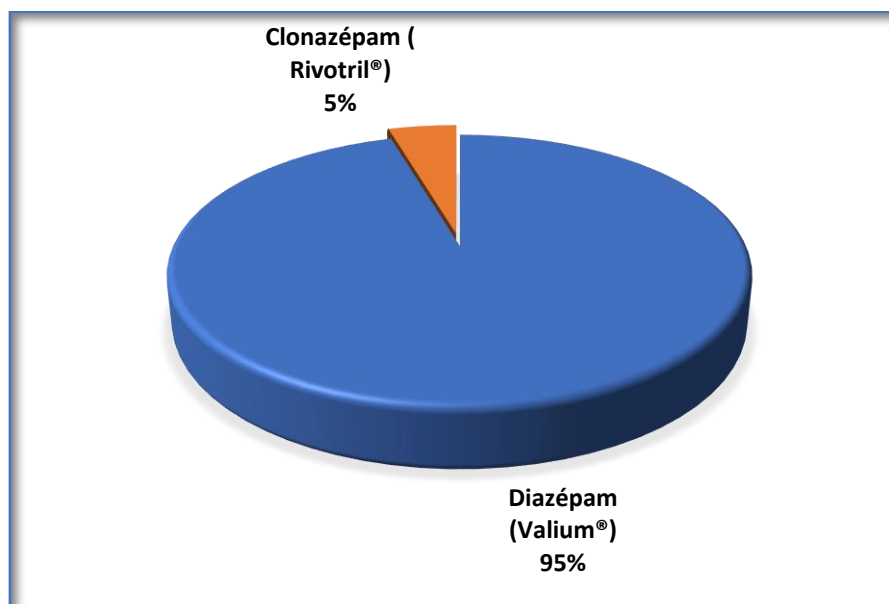


FIGURE 15-REPARTITION DES MOLECULES DE BZD PRESCRITES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR AU MOINS UNE BZD

*Sur l'ensemble des patients traités par au moins par une BZD, les BZD prescrites sont :*

*Diazépan (Valium®) (n=22)*

*Clonazépan (Rivotril®) (n=1)*

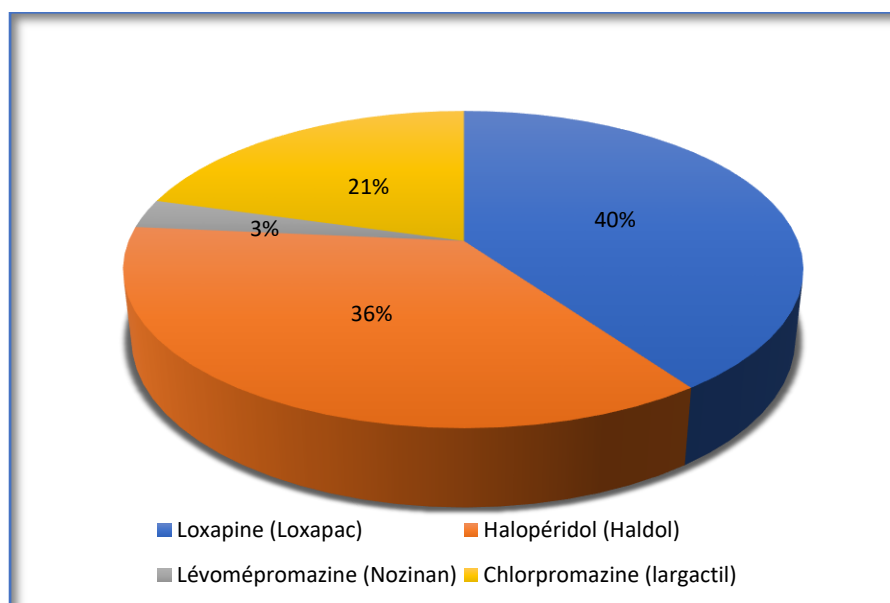


FIGURE 16- REPARTITION DES MOLECULES D'AP PRESCRITES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR AU MOINS UN AP

*Sur l'ensemble des patients traités par au moins un AP, les AP prescrits sont :*

*Loxapine(loxapac) (n=41)*

*Haloperidol (Haldol) (n=33)*

*Lévomépromazine (Nozinan) (n=3)*

*Chlorpromazine (Largactil) (n=21)*

Le détail des molécules de BZD et d'AP utilisées dans les stratégies médicamenteuses prescrites dans l'étude est résumé dans le tableau ci-dessous :

<b>Molécules prescrites chez les patients traités par :</b>	<b>n (%)</b>
<b>1BZD(n=7)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam</li> <li>• Clonazepam</li> </ul>	6 (86%) 1 (14%)
<b>1BZD+1AP(n=2)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam + Haloperidol</li> <li>• Diazepam + Chlorpromazine</li> </ul>	1(50%) 1(50%)
<b>1BZD + 1AP + dexchlorpheniramine (n=9)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam + Loxapine + dexchlorpheniramine</li> <li>• Diazepam + Haloperidol + dexchlorpheniramine</li> <li>• Diazepam + Chlorpromazine + dexchlorpheniramine</li> </ul>	6 (66,67%) 2 (22,22%) 1 (11,11%)
<b>1BZD+2AP+dexchlorphéniramine(n=5)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam + Chlorpromazine + Loxapine</li> <li>• Diazepam+ Chlorpromazine + Haloperidol</li> <li>• Diazepam + Haloperidol + Loxapine</li> <li>• Diazepam + Haloperidol + Levomepromazine</li> </ul>	1 (20%) 2 (40%) 1 (20%) 1 (20%)
<b>1AP (n=10)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazine</li> <li>• Lévomepromazine</li> <li>• Loxapine</li> <li>• Halopéridol</li> </ul>	3 (30%) 1 (10%) 4 (40%) 2 (20%)
<b>1AP + dexchlorphéniramine (n=45)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loxapine + dexchlorphéniramine</li> <li>• Halopéridol + dexchlorphéniramine</li> <li>• Chlorpromazine + dexchlorpheniramine</li> </ul>	24 (53,33%) 13 (28,88%) 8 (17,77%)
<b>2AP(n=1)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haloperidol + Chlorpromazine</li> </ul>	1(100%)
<b>2AP + dexchlorpheniramine(n=10)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haloperidol + Loxapine + dexchlorpheniramine</li> <li>• Haloperidol + Chlorpromazine + dexchlorpheniramine</li> </ul>	7(70%) 3(30%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexchlorpheniramine(n=56)</li> </ul>	56 (100%)

**TABLEAU 11- MOLECULES DE BZD ET D'AP UTILISEES DANS LES STRATEGIES**

### 5.2.3. Voie d'administration

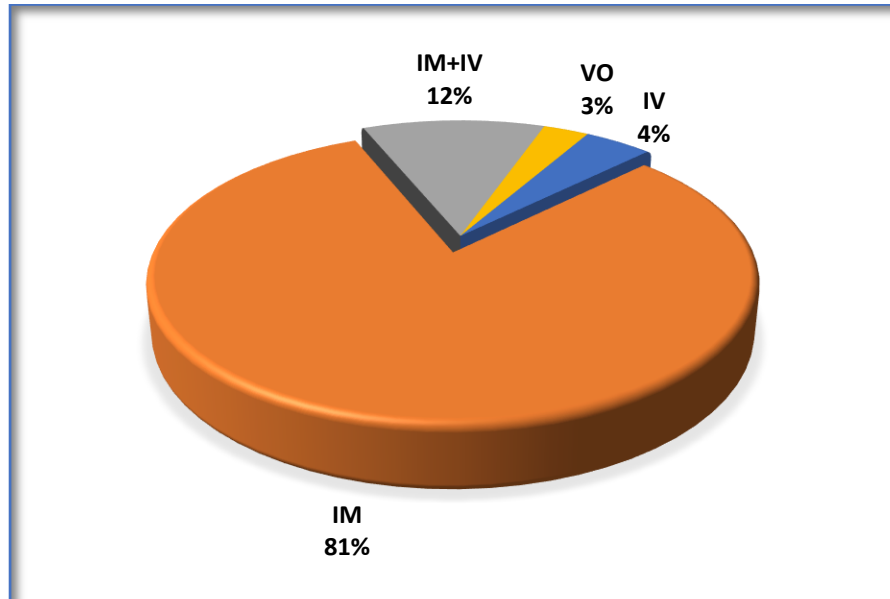


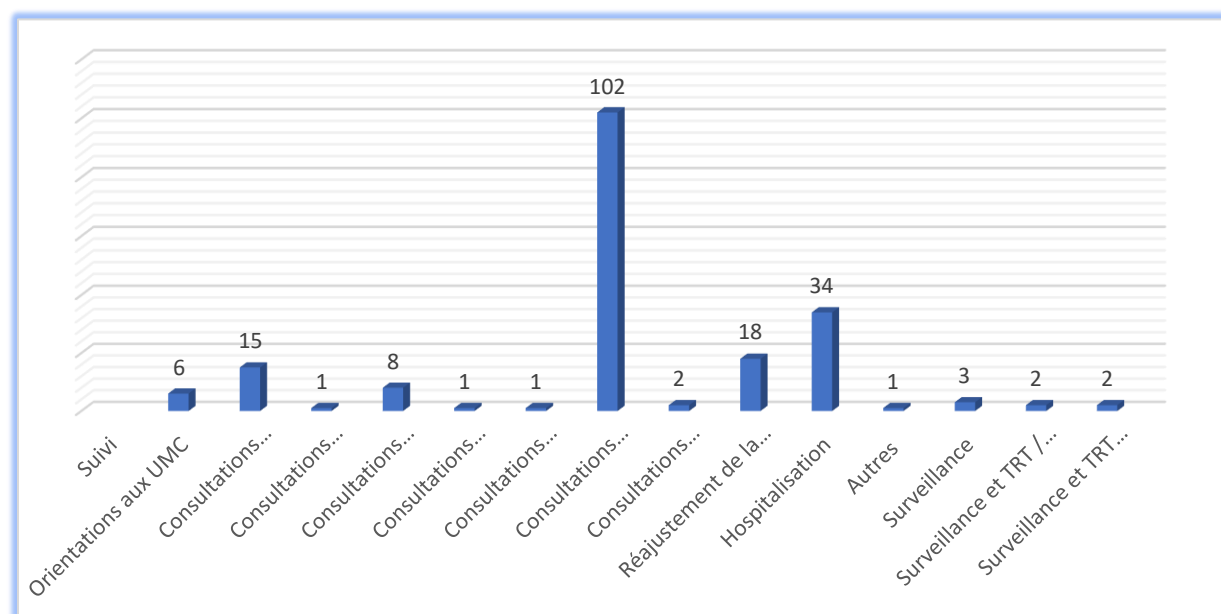
FIGURE 17- REPARTITION DES VOIES D'ADMINISTRATION

*Dans 81% des cas, la voie d'administration est la voie intramusculaire (IM) (n=111) et dans 3% la voie orale (VO) (n=4). 4% des patients ont reçu un traitement par IV(n=6). 12% des patients ont reçu un traitement par IV dans un premier temps, complété par un traitement par voie IM dans un second temps (n=16). Les prescripteurs ont recours à la voie IM uniquement lorsque le patient n'est pas coopérant.*

*Les formes galéniques orales utilisées dans l'étude sont les comprimés, les gélules et les solutions buvables. Les formes orodispersibles n'ont pas été prescrites.*

## 5.3. Examen complémentaire

### 5.3.1. Suivi des patients



**FIGURE 18 - LE SUIVI DES PATIENTS**

## **Discussion**

### **Analyse du profil des patients**

Les motifs d'hospitalisation des patients montrent l'hétérogénéité du profil des patients au sein du service des urgences psychiatriques.

Cependant, la majorité des patients inclus sont atteints de rechutes psychotiques ou d'agitation.

Aussi, un grand nombre présentent des ATCD psychiatriques comme la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

Les données de la littérature indiquent qu'il existe une haute prévalence de l'agitation dans ces populations, ce qui est retrouvé dans l'échantillon de l'étude.

### **Analyse de la prise en charge**

L'ensemble des patients ont bénéficié en première intention d'une approche relationnelle par l'équipe soignante.

Concernant la prise en charge médicamenteuse, les schémas de prescription sont très variables entre les prescripteurs notamment dans le choix des molécules.

Cependant, en accord avec la littérature, les schémas les plus prescrits sont les AP en monothérapie, l'association d'un AP et dexchlorphniramine, l'association d'un AP et d'une BZD, et le dexchlorphniramine en monothérapie.

Le diazepam est la BZD par IV la plus prescrite.

La loxapine et l'Haloperidol sont les AP les plus prescrits dans l'étude.

Ces deux molécules sont largement citées et recommandées dans la littérature pour le traitement de l'agitation.

Selon les résultats de notre étude, Le dexchlorphéniramine en monothérapie semble une thérapie de 1ere intention (29%) cela est dû à ses propriétés sédatives utiles en situation d'urgence.

Au cours de l'étude, la voie IM a été la voie d'administration privilégiée car la quasi-totalité des patients étaient non-coopérants et pour lesquels la VO était impossible.

Sur le plan pharmacocinétique, les antipsychotiques sont rapidement absorbés par IM. Cependant, pour la voie orale, le pic de concentration plasmatique est atteint après plusieurs heures contre environs 30 min pour la voie IM.

Aussi, un effet de 1er passage hépatique et les concentrations plasmatiques après administration orale peuvent être jusqu'à 50% inférieurs par rapport à celles des doses parentérales équivalente



# ***CONCLUSION***

## *Conclusion*

### Conclusion

L'urgence psychiatrique n'a longtemps été représentée que par l'hospitalisation du patient, sous contrainte, à l'hôpital psychiatrique, se résumant à un aspect médico-légal de l'histoire de la maladie du patient.

L'évolution des soins psychiatriques tant sur le plan de la chimiothérapie que sur le plan des dispositifs de prise en charge, et l'évolution de la politique en santé mentale, ont modifié cet abord.

Dans le même temps, la demande de soins psychiatriques en urgence n'a fait que s'accroître.

Ces deux mouvements conjoints ont obligé les psychiatres à définir l'urgence psychiatrique et à se préoccuper de sa prise en charge médicamenteuse.

En situation d'urgence, la pierre angulaire du traitement est représentée par les benzodiazépines pour contrôler l'agitation et un antipsychotique pour agir sur les symptômes psychotiques.

Des antipsychotiques de première génération à action sédatrice et anxiolytique (cyamémazine et lévopromazine) sont utilisés avec des benzodiazépines pour la potentialisation des effets recherchés.

Afin de favoriser la relation thérapeutique à court et moyen terme, la forme orale est préférable à l'injectable et les antipsychotiques atypiques sont privilégiés par rapport aux neuroleptiques conventionnels, du fait de la moindre fréquence des effets secondaires extrapyramidaux.

L'injection intramusculaire est traditionnellement la voie d'administration privilégiée dans l'urgence du fait de la rapidité d'action liée à la galénique et de la non-adhésion du patient au processus thérapeutique.

Le choix du produit pharmaceutique repose sur sa tolérance clinique et sa sécurité.

## ***Bibliographie***

1. Guelfi J-D. Mini DSM-IV-TR: Critères diagnostiques. Elsevier Masson; 2010.
2. Moritz F, Jenvrin J, Canivet S, Gerault D. Conduite à tenir devant une agitation aux urgences. *Réanimation*. 2004;13(8):500-6.
3. Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, et al. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1).
4. Zeller S, Citrome L. Managing Agitation Associated with Schizophrenia and Bipolar Disorder in the Emergency Setting. *West J Emerg Med*. 8 mars 2016;17(2):165-72.
5. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther*. 2010;32(3):403-25.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Atarax 25 mg comprimé [Internet].. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61519586&typedoc=R>
7. Résumé des Caractéristiques du Produit Temesta 2,5 mg comprimé [Internet]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67177709&typedoc=R>
8. Résumé des Caractéristiques du Produit Lysanxia 10 mg comprimé [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62949690&typedoc=R>
9. Résumé des Caractéristiques du Produit Tranxène 20 mg gélule [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68644101&typedoc=R>
10. Résumé des Caractéristiques du Produit Loxapac 25 mg comprimé [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64162292&typedoc=R>
11. Résumé des Caractéristiques du Produit Nozinan 25 mg comprimé [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67348996&typedoc=R>
12. Résumé des Caractéristiques du Produit Risperidone 4 mg comprimé [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61451313&typedoc=R>
13. Résumé des Caractéristiques du Produit Teralithe LP 400 mg comprimé [Internet]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>
14. Résumé des Caractéristiques du Produit Rivotril 1 mg/1 mL injectable [Internet]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63523836&typedoc=R>
15. Résumé des Caractéristiques du Produit Tercian 50 mg/5 mL injectable [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213737.htm>
16. Résumé des Caractéristiques du Produit Loxapac 50 mg/2 mL injectable

## ***Bibliographie***

- [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0175533.htm>
17. Résumé des Caractéristiques du Produit Nozinan 25 mg/mL injectable [Internet].  
Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213729.htm>
18. Résumé des Caractéristiques du Produit Haldol 5 mg/mL injectable [Internet].  
Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65374654&typedoc=R>
19. Résumé des Caractéristiques du Produit Anafranil 25 mg/2 mL injectable [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234980.htm>
20. Haute Autorité de Santé. Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques (Guide - Affection de Longue Durée). 2009.
21. Horn M, Vaiva G, Dumais A. Prise en charge médicamenteuse des agitations aux urgences : recommandations théoriques et études des pratiques. Presse Médicale. 2015;44(1):20-6
22. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(4):423-40
23. Résumé des Caractéristiques du Produit Valium 10 mg comprimé [Internet].  
Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243954.htm>
24. Résumé des Caractéristiques du Produit Valium 10 mg/2 mL injectable [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67959261&typedoc=N>
25. Résumé des Caractéristiques du Produit Hypnovel 5 mg/mL injectable [Internet].  
Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216350.htm>
26. Cloos JM, Bocquet V. Benzodiazépines : known risks and recent data. Rev Med Liege. 2013;68(5-6):303-10.
27. Thorel M, Forget L, Viersac M, Idasiak V, Vialatte B. Poster : Evaluation des pratiques professionnelles : sevrage aux benzodiazépines, comment faire ? In 12èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital - Dijon; 2017.
28. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders : an update. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21(3):131-42.
29. Haute Autorité de Santé. Schizophrénies (Guide - Affection de Longue Durée). 2007.
30. ANSM. Interactions médicamenteuses des neuroleptiques donnant des torsades de pointes : modification de libellé [Internet]. Disponible sur <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions-medicamenteuses-des-neuroleptiques-donnant-des-torsades-de-pointes-modification-de-libelle>
31. Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. 2015;14(1).
32. Creton A. Etude théorique et clinique de la tolérance des prescriptions de benzodiazépines à posologies élevées. Université de Lille 2; 2015.

## ***Bibliographie***

33. Lambert PA, Revol L. Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans la psychose. *Presse Med* 1960;41:1509–11
34. Stip E, Liddle PF, Soucy JP. Need for a framework to understand the mechanism of all antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61:387–8
35. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un stabilisateur neurovégétatif, le 4560RP. *Presse Med* 1952;60:206–8.
36. N. Franck, F. Thibaut. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques  
Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agents. *EMC-Psychiatrie 2* (2005) 282–299.
37. Tebeka S, et al. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *Rev Med Interne* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.007>
38. C. Boiteux (Psychiatre, praticien hospitalier, coordonnateur pour le secteur 75G16 du SAU) a,\*, M. Clostre (Psychiatre, assistant spécialiste) a,b, C. Querel (Psychiatre, assistant spécialiste) a, T. Gallarda (Psychiatre, praticien hospitalier) b .Urgence psychiatrique.EMC-psychiatrie. *EMC-Psychiatrie 1* (2004) 87–104. doi: 10.1016/S1762-5718(03)00009-9
39. Collège national de pharmacologie médicale. Benzodiazépines.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
40. Haute Autorité de santé. Bon usage du médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201807/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201807/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)
41. Haute Autorité de santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ?  
[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd\\_insomnie\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf)
42. <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2006-7-page-565.htm>
43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2012.10.083> Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2012;47:227-229
44. M. Passamara,\*, O. Tellier b, B. Vilamote. L'agitationpsychomotrice, la sédation médicamenteuse et l'urgence psychiatrique chez le patient psychotique. *L'Encéphale* (2011) 37, 448—456
45. N.Nuns. Les urgences psychiatriques à l'hôpital général. *Annales Médico Psychologiques* 163 (2005) 607–610
46. Boiteux C, Clostre M, Querel C, Gallarda T. Urgence psychiatrique.EMC 2004, 37-678-A-10.

## **Bibliographie**

47. Launay C. Les différents dispositifs d'accueil des urgences psychiatriques. *Ann Med Psychol* 2002;160:191-3.
48. La crise suicidaire : reconnaître et rendre en charge. Conférence de consensus. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé;2000.
49. C. Lemarié, G. Abgrall-Barbry. Médicaments psychotropes ou moyens psychopharmacologiques. EMC Volume 13 > n°1 > janvier 2018
50. Quillerou B, Bouchard J-P. Les urgences psychiatriques. *Ann Med Psychol (Paris)* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.011>
51. Psycom. Urgences psychiatriques à Paris. Disponible sur : [www.psycom.org](http://www.psycom.org)
52. De Clercq M, Ferrand I, Andreoli A. Urgences psychiatriques et psychiatrie des urgences. EMC Psychiatrie; 1996 [37-678-A-10].
53. Conférence de consensus « la crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge »; 2000 [Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suicilong.pdf>].
54. Vital Durand D, Lejeunne C. Dorosz. *Guide pratique des médicaments 2015*. Paris: Maloine; 2014
55. eVIDAL [Internet]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/>
56. S. Pasquier de Franclieu. Urgences psychiatriques. EMC. AKOS Volume 8 > n°1 > janvier 2013
57. <http://www.psycom.org/Espace-Presses/Sante-mentale-de-A-a-Z/Psychotropes>
58. Pierre Thomas, PT. (2014). Les antipsychotiques (Édition : Béatrice Brottier). Paris, Lavoisier.
59. *Les fondamentaux de la psychothérapie. Le guide d'une pratique clinique efficace*, 1re édition, de Richard B. Mavover
60. Céline Pouilly Julie, Geneste-Saelens, Jérôme Liotier, Georges Brousse. *URG' Psychiatrique 2*. Arnette 2017
61. MARIE-JEANNE GUEDJ-BOURDIAU. Urgences psychiatriques. 2008 Elsevier Masson
62. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements- Bertrand QUENET- UNIVERSITE DE LIMOGES 2013.
63. Michel Dierick, Marc Anseau, Hugo D'haenen, Joseph Peuskens, Paul Linkowski.
64. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia Press; 2003. 724 p.
65. Olié J-P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier; 2012. 499p
66. M. Plaze. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale*. 2008;(Supplément 6):237-41
67. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207 p.
68. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
69. <https://psychologie.savoir.fr/la-confusion-mentale-diagnostic-et-conduite-a-tenir/>
70. Montastruc. J.L, Bagheri.H, Senard. J.M, Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. *La Lettre du Pharmacologue - Volume 14 - n° 7 - septembre 2000*.
71. François PILLON, Actualités pharmaceutiques. N° 553, février 2016.

## ***Bibliographie***

72. F. Mortiz, J. Jenvrin, S. Canivet, D. Gerault. Management of agitated patients in emergency department. *Reanimation* Volume 13, Issue 8, December 2004, Pages 500-506
73. [https://www.psychanalyse.com/pdf/LA%20PRISE%20EN%20CHARGE%20D%20UN%20PATIENT%20AGITE%20DANS%20UN%20SERVICE%20D%20URGENCE%20-%20MEMOIRE%202014%20\(84%20pages%20-%20520%20ko\).pdf](https://www.psychanalyse.com/pdf/LA%20PRISE%20EN%20CHARGE%20D%20UN%20PATIENT%20AGITE%20DANS%20UN%20SERVICE%20D%20URGENCE%20-%20MEMOIRE%202014%20(84%20pages%20-%20520%20ko).pdf)
74. Cours psychiatrie, 5<sup>eme</sup> année médecine, année 2018, Dr BENOOUAKTA .

# *Annexe*



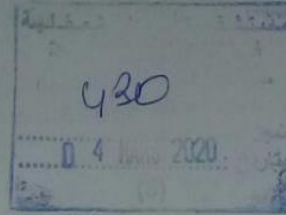
Mlle NADJI Asmaa

Blida, le 04/03/2020

Mlle MOHAMED Hadjer

Mlle BOUZIANE Sarah

Internes en Pharmacie



A madame la chef de service des urgences psychiatriques

**Objet :** Demande de consultation de registre des urgences psychiatriques

**Madame,**

Permettez nous de venir très respectueusement par la présente, solliciter votre haute bienveillance de nous autoriser à consulter le registre des urgences psychiatrique pour préparer notre mémoire du fin d'étude dont le thème est « la prescription des médicaments dans la psychiatrie d'urgence », encadré par "Pr BOUGERMOUH.

Dans l'attente d'une suite que je souhaite favorable, je vous prie madame la che de service, d'accepter , nos plus cordiales salutations.

Mlle NADJI Asmaa

Mlle MOHAMED Hadjer

Mlle BOUZIANE Sarah

*Signature of Mlle BOUZIANE Sarah*  
*Signature of Mlle NADJI Asmaa*  
البروفيسور  
رئيسة مصلحة الأمراض العقلية  
المؤسسة الاستشفائية فرانتوفالون  
البلدية

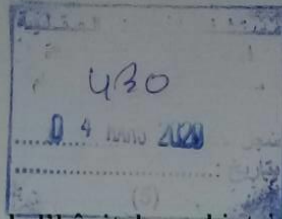
Mlle NADJI Asmaa

Blida, le 04/03/2020

Mlle MOHAMED Hadjer

Mlle BOUZIANE Sarah

Internes en Pharmacie



A monsieur le directeur de l'hôpital psychiatrique Frantz Fanon

**Objet :** Demande de consultation de registre des urgences psychiatriques

**Monsieur,**

Permettez nous de venir très respectueusement par la présente, solliciter votre haute bienveillance de nous autoriser à consulter le registre des urgences psychiatrique pour préparer notre mémoire de fin d'étude dont le thème est « la prescription des médicaments dans la psychiatrie d'urgence », encadré par

Pr BOUGERMOUH.

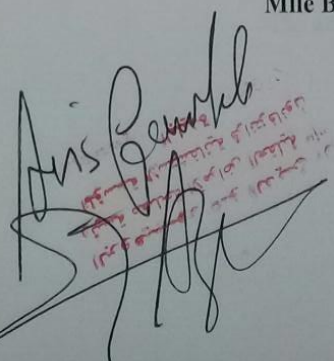
Dans l'attente d'une suite que je souhaite favorable, je vous prie monsieur le directeur, d'accepter nos plus cordiales salutations.



Mlle NADJI Asmaa

Mlle MOHAMED Hadjer

Mlle BOUZIANE Sarah



E.H.S DE PSYCHIATRIQUE  
23090101 / E.H.S DE PSYCHIATRIE  
WILAYA DE BLIDA

Situation des Medicaments (Previsions/Surstock)  
En date du : 09/02/20

DCI	Libelle Dci(Forme/Dosage)	Encours	Qte/An	Rupt	Prix	Previsions	Cout	Surstock	Montant
13092	COTRIMOXAZOLE COMP. 400/80 MG	250	0	39	22.98	0	0.00		
13096	VANCOMYCINE PDRE.SOL.INJ. 500 MG	10	0	39	185.73	0	0.00		
13171	CIPROFLOXACINE COMP. 500 MG	230	260	12	80.40	209	16803.83		
13184	CEFAZOLINE PDRE.SOL.INJ. 1G1V/1M AMP	360	240	8	104.28			83	8694.31
13186	CIPROFLOXACINE(LACTATE)INJ INJ. 200MG/100ML FL	22	0	39	1540.00	0	0.00		
13187	CEFTOXIME INJ 1M 1G PDRE.SOL.INJ. 1G AMP	1440	120	39	154.00	0	0.00		
13190	CEFALEXINE COMP. 1G COMP	54	96	7	48.94	90	4427.19		
13194	AMOXI/AC CLAVULANIQUE SAC. 1GR/125MG SACHET	492	0	7	65.44			706	46230.84
13198	CIPROFLOXACINE SOL.AURI. 2MG/1ML SOL.AURI.	10	0	7	973.48			14	13978.17
13207	AMBROXOL SIR. 3MG/ML SIR	10	10	0	80.00	0	0.00		
13208	FLUBENDAZOLE COMP. 100 MG A2% COMP	90	0	0	32.91			129	4252.98
13209	RIFAMPICINE GTTES.BUV. 2.6G/ML GTTES.BUV.	0	1	5	227.01	2	373.90		
13210	RIFAMPICINE SOL.AURI. 2.6G/ML SOL.AURI	1	0	0	227.01			1	325.96
14004	GLICLAZIDE COMP. 80 MG	550	80	39	98.77	0	0.00		
14007	METFORMINE CHLORHYDRATE COMP. 850 MG	6980	1710	39	4.08	0	0.00		
14028	CALCIUM CHLORURE SOL.INJ.IV. 10 %	98	0	39	17.09	0	0.00		
14044	GLUCOSE SOL.INJ. 5 % (FL. 500ML)	1616	200	0	184.78			2033	375700.38
14055	MAGNESIUM SULFATE SOL.INJ. 15 %	50	0	39	62.93	0	0.00		
14058	POTASSIUM CHLORURE SOL.INJ. 10 % (AMP. 10ML)	200	9	39	18.08	0	0.00		
14069	SODIUM BICARBONATE SOL.INJ. 1,4 % (FL. 500ML)	149	0	39	184.78	0	0.00		
14078	SODIUM CHLORURE SOL.INJ. 0,9 % (FL. 500ML)	1901	54	39	80.59	0	0.00		
14112	VITAMINE B1-B6 COMP.	0	1000	31	7.91	7000	55370.00		
14140	INSULINE MIXTARD	3	6	39	1125.40	0	0.00		
14141	INSULINE NPH	22	12	39	707.08	0	0.00		
14142	INSULINE RAPIDE	6	6	39	797.64	0	0.00		
14144	CHLORURE DE SODIUM AMP. 10 % MG/ML	162	0	39	33.25	0	0.00		
14148	SOLUTION DE REHYDRATATION FL. 500ML FLC	8	12	0	100.91	6	579.59		
14150	ATORVASTATINE COMP. 10MG COMP	30	0	12	27.92			43	1202.71
14158	METFORMINE HCl COMP. 1000 MG COMP	180	0	12	5.78			258	1493.91
14163	VITAMINE B 12 COMP. COMP COMP	0	250	31	17.02	1750	29785.00		
15001	ACIDE VALPROIQUE COMP. 200 MG	11160	3840	39	38.39	0	0.00		
15002	ACIDE VALPROIQUE COMP. 500 MG	20680	10680	18	81.07			1214	98448.08
15004	CARBAMAZEPINE COMP. 200 MG	67330	2720	39	6.05	0	0.00		
15014	PHENOBARBITAL COMP. 100 MG	38920	7050	39	4.67	0	0.00		
15033	TRIHEXYPHENIDYLE LP GLES. 2 MG	3080	270	39	13.20	0	0.00		
15034	TRIHEXYPHENIDYLE LP GLES. 5 MG	4134	1419	13	13.20			2880	38011.94
15036	CARBAMAZEPINE LP COMP. 400 MG	83520	30000	18	13.14			39926	524629.66
15048	TOPIRAMATE COMP. 25 MG COMP	510	0	0	22.67			732	16601.44
15049	TOPIRAMATE COMP. 50 MG COMP	1020	0	0	30.00			1465	43938.44
15050	TOPIRAMATE COMP. 100 MG COMP	2010	0	0	56.67			2886	163558.34
15051	BACLOFENE COMP. 10 MG COMP	1000	0	0	7.25			1436	10410.2
15052	GABAPENTINE COMP. 300 MG COMP	1238	1262	0	21.84	34	752.64		

E.H.S DE PSYCHIATRIQUE  
23090101 / E.H.S DE PSYCHIATRIE  
WILAYA DE BLIDA

Situation des Medicaments (Previsions/Surstock)  
En date du : 09/02/20

DCI	Libelle Dci(Forme/Dosage)	Encours	Qte/An	Rupt	Prix	Previsions	Cout	Surstock	Montant
16001	AMITRYPTILINE COMP. 25 MG	40390	11630	13	3.93			32947	129480.40
16003	AMITRYPTILINE SOL.BUV.GTTES. 4 %	20	510	36	33.52	9491	318147.77		
16004	CLOMIPRAMINE SOL.INJ. 25 MG/2ML	45	0	39	57.43	0	0.00		
16006	CLOMIPRAMINE COMP. 25 MG	15450	300	39	5.72	0	0.00		
16007	CLOMIPRAMINE COMP. 75 MG	13010	6110	0	20.59			9908	203999.38
16023	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE GLES. 5 MG	3832	480	39	3.32	0	0.00		
16024	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE GLES. 10 MG	5082	2133	39	5.35	0	0.00		
16034	HALOPERIDOL SOL.INJ. 5 MG/ML	6880	1250	18	129.50			6546	847660.51
16043	LORAZEPAM COMP. 2,5 MG	510	0	7	4.14			732	3031.75
16053	CHLORPROMAZINE SOL.INJ.IM. 25 MG	3045	1020	39	58.48	0	0.00		
16054	CHLORPROMAZINE COMP. 100 MG	138280	27110	18	66.66			126263	8416662.52
16055	CHLORPROMAZINE SOL.BUV.GTTES. 4 %	1790	730	0	171.63			1522	261229.66
16057	LEVOMEPRAMAZINE COMP. 25 MG	279530	41340	18	7.25			291136	2110738.97
16058	LEVOMEPRAMAZINE COMP. 100 MG	298380	48990	39	190.85	0	0.00		
16066	SULPIRIDE GLES. 50 MG	0	180	24	2.76	672	1854.72		
16078	AMISULPIRIDE COMP. 200 MG	25830	4860	18	47.28			24129	1140830.03
16079	ARIPIPIRAZOLE COMP. 10 MG	8670	1470	39	167.77	0	0.00		
16080	ARIPIPIRAZOLE COMP. 15 MG	10440	1740	39	167.77	0	0.00		
16084	ESCITALOPRAM COMP. 10 MG	1540	0	39	44.63	0	0.00		
16085	ESCITALOPRAM 10MG SOL.BUV.	5	0	7	772.12			7	5543.43
16086	FLUOXETINE COMP. 20 MG	2440	360	39	251.81	0	0.00		
16087	HALOPERIDOL SOL.BUV.GTTES. 2 %	5277	475	39	39.60	0	0.00		
16090	OLANZAPINE ORODISPERCIBLE COMP. 10 MG	21610	4290	7	166.66			23522	3920217.12
16091	PAROXETINE COMP. 20 MG	3340	630	12	36.11			3489	125996.12
16092	FLUPHENAZINE SOL.INJ. 25 MG	285	2115	18	251.81	5231	1317160.00		
16093	RISPERIDONE COMP. 1 MG	0	3900	6	11.00	6618	72800.00		
16094	RESPIRIDONE COMP. 2 MG	4960	4370	12	20.90	1942	40580.54		
16096	RESPIRIDONE COMP. 4 MG	29390	5080	12	33.33			31665	1055385.43
16097	RIPERIDONE SOL.BUV.GTTES. 1 MG/ML	745	61	39	1974.61	0	0.00		
16098	RISPERIDONE CONSTAT SOL.INJ. 25 MG	3	7	33	14848.20	61	906120.92		
16099	RISPERIDONE CONSTAT 37.5 MG AMP.INJ.	3	7	33	14005.01	61	854664.71		
16100	RISPERIDONE CONSTAT SOL.INJ. 50 MG	1	7	33	16390.86	64	1047333.93		
16106	ATOMOXETINE COMP. 40 MG	308	0	33	334.00			442	147713.64
16107	ATOMOXETINE COMP. 60 MG	728	0	33	334.00			1045	349141.33
16113	OLANZAPINE 5MG COMP. 5 MG	2760	240	7	117.50			3543	416311.54
16121	HALOPERIDOL DECANOATE INJ 50MG/ML AMP. 50MG/ML AMP	759	291	18	269.00			314	84424.62
16131	KACHIF NARCOTEST-10 S.S CUP COLIS DE 25	25	0	39	2925.00	0	0.00		
16145	RISPERIDONE ORO COMP. 4MG COMP	2400	600	7	76.76			2396	183928.77
16151	LAMOTRIGINE 25 COMP. 25MG CP	172	28	0	18.63			207	3852.11
16152	LAMOTRIGINE 100 COMP. 100MG CP	250	0	7	42.86			359	15385.64
16154	HYDROXYSSINE 100 COMP. 100MG CP	0	300	5	0.00	494	0.00		
16155	VENLAFAXINE 37.5 LP GLES. 37.5MG GLES	2010	0	0	23.34			2886	67362.83

## ***Liste de tableaux***

Tableau 1 - Étiologies organiques et psychiatriques des états d'agitation. ....	22
Tableau 2- Éléments prédictifs d'un passage à l'acte violent lors d'une agitation .....	23
Tableau 3-Facteurs de risques de passage à l'acte suicidaire.....	25
Tableau 4- Etiologies organique du délire .....	27
Tableau 5-Les étiologies de l'attaque de panique .....	29
Tableau 6- L'évolution de la pathologie psychiatrique.....	30
Tableau 7-classification des benzodiazépines .....	68
Tableau 8-Stratégie thérapeutique selon le niveau d'anxiété, d'agitation, d'agressivité. ..	83
Tableau 9-reprend les différentes recommandations émises par les consensus d'expert ..	92
Tableau 10- Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration .....	94
Tableau 11- Molécules de BZD et d'AP utilisées dans les stratégies .....	109

## *Liste de figures*

Figure 1— Schéma fonctionnel d'une synapse .....	36
Figure 2- classification clinique des neuroleptiques .....	42
Figure 3- Structure chimique des neuroleptiques.....	43
Figure 4-Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération. ....	45
Figure 5-Caractéristiques pharmacocinétiques et taux d'occupation des récepteurs D2 des neuroleptiques de seconde génération. ....	47
Figure 6-Répartition des patients selon le sexe. ....	102
Figure 7 - Répartition des patients selon l'âge.....	103
Figure 8-répartition des patients selon la wilaya.....	103
Figure 9-Répartition des patients selon les antécédents psychiatriques.....	104
Figure 10- Répartition des patients selon leur accompagnateur .....	104
Figure 11-Répartition des patients selon le profil addictologique .....	105
Figure 12-Répartition des patients toxicomanes selon la substance consommée .....	105
Figure 13-Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	106
Figure 14-Répartition des classes pharmacologiques prescrites en monothérapie ou en association .....	107
Figure 15-Répartition des molécules de BZD prescrites chez les patients traités par au moins une BZD .....	108
Figure 16- Répartition des molécules d'AP prescrites chez les patients traités par au moins un AP.....	108
Figure 17- Répartition des voies d'administration.....	110
Figure 18 - le suivi des patients.....	111

## *Liste de abréviations*

- AAEP: American Association for Emergency Psychiatry
- ACEP: American College of Emergency Physicians
- ALT : Alanine aminotransférases
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AP : Attaque de panique
- AP : Action Prolongée
- AP : Antipsychotique
- AST : Aspartate aminotransférases
- ATCD : Antécédant
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BAP: British Association for Psychopharmacology
- BDA : Bouffée délirante aigue
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- BZD : Benzodiazépine
- CAA : Crise d'angoisse aigue
- CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- ECG: Electrocardiogramme
- ECT: Electroconvulsothérapie
- EEG : Electroencephalogramme
- EI : Effets Indésirables
- ETEV : Evènement Thromboembolique Veineux
- FC : Fréquence cardiaque
- FDA: Food and Drug Administration
- FR : Fréquence respiratoire
- GABA : Acide Gamma-Aminobutyriques
- GGT : Gamma-glutamyl-transférase
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBPM Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HTIC : Hypertension intracrânienne
- IM : Intramusculaire

---



## Résumé

L'urgence médicale est définie comme une situation du vécu humain requérant une intervention médicale immédiate et prompte sans laquelle le pronostic vital ou fonctionnel pourrait être engagé.

Dans la pratique, la psychiatrie d'urgence concerne trois grands types de situations :

- D'une part, les urgences psychiatriques pures,
- D'autre part, les urgences qui sont mêlés a des problèmes médicaux,
- Enfin, au delà de toute maladie, chaque crise affective ou sociale, un deuil, une séparation ,un licenciement peuvent entrainer une réaction émotionnelle intense nécessitant une intervention spécialisée.

Les schémas thérapeutiques en situation d'urgence sont variables entre les prescripteurs notamment dans le choix des molécules et ses posologies.

Dans cette perspective,les travaux de la présente thèse s'articulent autour des différentes classes thérapeutiques prescrites en cas d'urgences psychiatriques

Pour cela nous avons réalisé une étude rétrospective a partir du registre des prescriptions au niveau de l'EHS de psychiatrie de blida, au sein du service des urgences psychiatriques A.196 patients ont été inclus dans cette étude.

Les résultats montrent qu'en situation d'urgence, la pierre angulaire du traitement est représentée par les benzodiazépines pour contrôler l'agitation et un antipsychotique pour agir sur les symptômes psychotiques. Des antipsychotiques de première génération à action sédatrice et anxiolytique (cyamémazine et lévopromazine) sont utilisés avec des benzodiazépines pour la potentialisation des effets recherchés.



## ABSTRACTS

Medical emergency is defined as a situation of human experience requiring immediate and prompt medical intervention without which the vital or functional prognosis could be engaged.

In practice, psychiatric emergency concerns three main types of situations:

- On one hand, pure psychiatric emergencies
- On the other hand, emergencies that are mixed with medical problems
- Finally, beyond any illness, each emotional or social crisis, bereavement, separation, dismissal can lead to an intense emotional reaction requiring specialized intervention.

The aim of this work is to study the different molecules prescribed in psychiatric emergency, for which we carried out a retrospective descriptive study at psychiatric emergency service, in CHU FRANTZ FANON,BLIDA.

The results show that most of patients have been treated by benzodiazepines associated to an antipsychotic drugs.Also,the oral form was the rout of administration privileged in most cases.