

LES PSYCHOTROPES

GÉNÉRALITÉS :

L'avènement de la psychiatrie biologique constitue une des avancées majeures de notre spécialité au cours des dernières années. Les principales classes de psychotropes se sont développées, révolutionnant l'évolution et le pronostic des grandes maladies mentales.

Une bonne connaissance des propriétés thérapeutiques, des effets secondaires, des contre-indications ou des précautions d'emploi des médicaments est un prérequis indispensable à leur prescription. Ces données sont adaptées à chaque patient et permettent d'évaluer le rapport bénéfices/risques en fonction du terrain.

L'analyse sémiologique reste, également, un préalable indispensable à l'orientation thérapeutique ; la prescription d'un psychotrope ne doit pas se résumer à une simple action symptomatique.

Trois nouvelles tendances peuvent être repérées en matière de pharmacoprescription : le rajeunissement des enfants à qui l'on prescrit, une centration sur les symptômes plus que sur les diagnostics et l'utilisation de plus en plus courante de plusieurs molécules en même temps.

La traçabilité de la prescription dans le dossier médical est nécessaire.

Enfin, le bénéfice thérapeutique doit être régulièrement réévalué, notamment dans les traitements au longs cours.

INTERET DE LA QUESTION :

1/SCIENTIFIQUE: CONNAITRE LES PARTICULARITES DES DIFFERENTS TYPES DE PSYCHOTROPES .

2/PRATIQUE: SAVOIR FAIRE UNE CHIMIOTHERAPIE APPLIQUEE.

3/MÉDICOLÉGAL: Pronostic vital / Fonctionnel

DEFINITION :

En 1957, Delay définit les psychotropes comme « des substances chimiques, naturelles ou artificielles, qui ont un tropisme psychique, c.à.d. qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale ».

La définition anglo-saxonne retient « les substances qui modifient les sensations, l'humeur, la pensée, la conscience, le comportement et d'autres fonctions psychiques ».

• **Classification générale des médicaments psychotropes en vue de leurs indications (P.DENIKER)**

psycholeptiques ou sédatifs:

-**neuroleptiques:** phénothiazines, butyrophénones, benzamides, thioxanthènes..

-**tranquillisants et sédatifs mineurs :** diazépines, bromures..

-**régulateurs de l'humeur:** sels de lithium.. -**hypnotiques:** barbituriques, non barbituriques

psychoanaleptiques ou stimulants:

-**antidépresseurs**(stimulants de l'humeur): hydrazines I.M.A.O , dérivés tricycliques

-**stimulants de la vigilance:** amphétamines -**autres stimulants:** acide phosphorique, vit.C, corticoïdes.

psychodysléptiques ou perturbateurs :

-**hallucinogènes:** mescaline, lysergamide ou LSD

-**stypéfiants:** morphiniques, cannabinoles, cocaïne -**enivnants :** alcool, solvants

RAPPELS PHARMACOLOGIQUE :

A/ Aspects pharmacocinétiques

C'est l'étude en fonction du temps du devenir du **mdcment** dans l'organisme. Elle conditionne le moment et le rythme de l'administration, sa posologie ainsi que l'adaptation de la prescription au profil du patient selon son âge, son poids et ses pathologies.

1/ Phase galénique : la libération du principe actif à partir de sa forme pharmaceutique.

2/ Résorption digestive : Dépend des caractéristiques du médicament lui-même, mais aussi des qualités de la barrière gastro-intestinale (lipophile de la molécule, PH gastro-intestinal ...).

3/ Effet du 1^{er} passage hépatique : Par voie parentérale, le médicament ne subit pas les effets de 1^{er} passage.

5/ Atteinte de la bio phase : Correspond au franchissement par le médicament de la BHE et à son action au niveau du tissu neuronal.

6/ Elimination : Principalement hépatique et rénale .

ATTENTION

Le prescripteur doit connaître le mode d'action du psychotrope au niveau cérébral et les propriétés qui permettent à la molécule de franchir la barrière hémato-encéphalique ; En effet, l'absence de réponse thérapeutique peut être due à des taux plasmatiques trop bas ; au contraire, des concentrations sanguines trop hautes, hors de la fenêtre thérapeutique peuvent causer une intolérance ou une intoxication.

B/ Aspects pharmacodynamiques

C'est l'étude de l'ensemble des effets propres à une molécule (effet principal et effets secondaires).

Les interactions pharmacodynamiques sont prévisibles notamment pour des molécules qui ont des propriétés ou des effets indésirables communs, agissant sur le même système physiologique ;

VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE :

La réponse médicamenteuse est très variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). Cette variabilité est difficile à prévoir quand on utilise 2 à 3 molécules actives, et devient impossible à prédire quand le nombre de médicaments utilisés est plus grand.

Les causes de variabilité aux traitements peuvent être :

Physiologiques : âge, grossesse. **Pathologiques** : sévérité de la maladie, pathologies associées.

Environnementales : alimentation, médicaments associés, tabagisme, alcoolisme.

Génétiques : variations génétiques du métabolisme, du transport du médicament et des récepteurs.

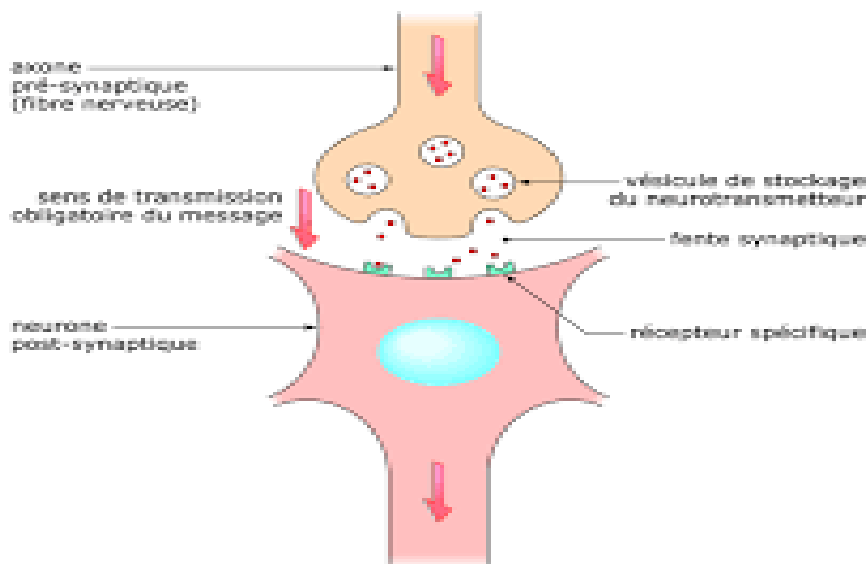
Notions générales de biologie du neurone

Un neurone défini anatomiquement par sa localisation au sein du névraxe est capable d'extraire du sang un acide aminé (le précurseur) et, au moyen d'un système enzymatique spécifique, il va le transformer en un neuro-transmetteur. Celui-ci va migrer le long de l'axone, se condenser dans les vésicules de réserve de la terminaison neuronale dite présynaptique. Selon les besoins, le neuro-transmetteur (N.T) va passer dans les vésicules fonctionnelles qui lui permettront de sortir du neurone, et d'être libéré dans l'espace inter-neuronal (jonction avec le neurone suivant), ou fente synaptique. Le N.T va alors exciter un point particulier de ce neurone dit "post-synaptique"

Cette zone privilégiée étant le récepteur. Dès lors, le neurone "post-synaptique" sera activé, et un influx excitateur ou inhibiteur (selon le N.T) contrôlera sa propre sécrétion. Le N.T non utilisé pour activer le récepteur "post-synaptique" sera détruit par des enzymes présents dans la fente synaptique, et ce qui échappera à la destruction sera récupéré par un mécanisme de recaptage dans la terminaison pré-synaptique, et stocké de nouveau en attendant les besoins futurs.

les neuro-transmetteurs :

Parmi les très nombreuses substances identifiées au sein des neurones, seules cinq molécules méritent le nom de N.T. ce sont : la dopamine (DA), la noradrénaline (NA), la sérotonine (5 HT), l'acétylcholine (Ach) et l'acide gamma-amino-butérique (GABA).

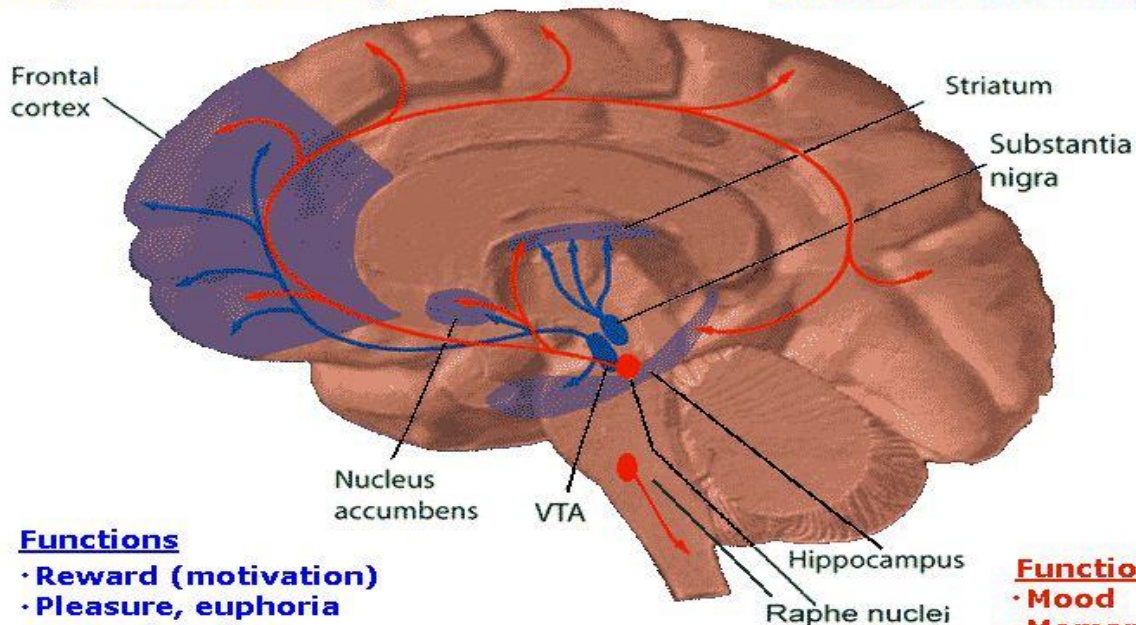


La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant aux catécholamines. Elle active récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Elle est principalement produite dans le mésencéphale (partie supérieure du tronc cérébral).

Les voies de projections dopaminergiques : Dans le système nerveux central, la dopamine joue un rôle complexe et intervient dans diverses fonctions importantes (le comportement, la cognition, les fonctions motrices).

Dopamine Pathways



Functions

- **Reward (motivation)**
- **Pleasure, euphoria**
- **Motor function (fine tuning)**
- **Compulsion**
- **Perseveration**

Functions

- **Mood**
- **Memory processing**
- **Sleep**
- **Cognition**

La noradrénaline

La noradrénaline est une catécholamine comme la dopamine ou l'adrénaline. Elle est principalement libérée au niveau du tronc cérébral et par les fibres nerveuses du système nerveux sympathique.

Il agit comme neurotransmetteur au niveau des organes effecteurs.

Elle joue un rôle dans l'excitation, la vigilance, les émotions, le réveil et le sommeil, le rêve et les cauchemars. La noradrénaline agit sur les *récepteurs adrénergiques alpha et bêta*.

La noradrénaline est sécrétée au niveau des glandes surrénales et libérée dans la circulation générale, où elle peut être responsable de la décharge d'adrénaline, en cas de stress.

Sérotonine

La sérotonine est appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT). C'est un neurotransmetteur dans le système nerveux central (tronc cérébral) et dans les plexus intramuraux du tube digestif. Elle est impliquée dans la régulation du cycle circadien dans le noyau suprachiasmatique, dans l'hémostase; dans la mobilité digestive et dans divers désordres psychiatriques tels que stress, anxiété, phobies, dépression.

Les effets de la sérotonine sur les autres neurones peuvent être excitateurs ou inhibiteurs suivant la nature des récepteurs.

Acétylcholine

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives.

L'ACh fut le premier neurotransmetteur identifié dans le système nerveux, d'abord pour son rôle inhibiteur sur l'activité cardiaque. Au niveau de la jonction neuromusculaire, l'ACh a un effet excitateur et au sein du système nerveux central. Ils innervent l'hippocampe et joueraient un rôle dans la mémorisation, l'apprentissage et le contrôle du comportement et de l'humeur.

L'acétylcholine intervient donc au niveau central dans de nombreuses fonctions, comme la régulation de la motricité, perturbée dans la maladie de Parkinson, ou la mémoire, perturbée dans la maladie d'Alzheimer.

GABA

L'acide γ -aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifère.

Il joue un rôle important chez l'adulte en empêchant l'excitation prolongée des neurones. Il possède par ailleurs un rôle neurotrophique, c'est-à-dire qu'il favorise la croissance de certains neurones.

Les effets inhibiteurs du GABA contrebalancent les effets excitateurs du glutamate. Un déséquilibre entre ces deux neurotransmetteurs est impliqué dans l'épilepsie et l'ischémie cérébrale.

Les récepteurs GABA_A sont la cible des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines qui potentialisent l'effet inhibiteur du GABA sur le système nerveux central.

Exemples des classes de psychotropes :

psycholeptiques ou sédatifs:

- neuroleptiques**:phénothiazines,butyrophénones, benzamides, thioxanthènes..
- **tranquillisants et sédatifs mineurs** : diazépines,bromures..
- **régulateurs de l'humeur**: sels de lithium..
- **hypnotiques**: barbituriques, non barbituriques

psychoanaleptiques ou stimulants:

- antidépresseurs(stimulants de l'humeur)**:hydrazines I.M.A.O , dérivés tricycliques
- stimulants de la vigilance**:amphétamines -**autres stimulants**:acide phosphorique, vit.C,corticoides.

psychodysleptiques ou perturbateurs :

- hallucinogènes**:mescaline, lysergamide
- **stypéfiants**: morphiniques,cannabinoles, cocaïne - **enivnants** : alcool, solvants

LES ANTIPSYCHOTIQUES :

Représentés par la classe des **neuroleptiques**.

Ceux-ci se distinguent :en neuroleptiques classiques ou conventionnels, 1ere génération,et en neuroleptiques atypiques, 2eme génération.

Classification des NL selon leur structure chimique

NL de première génération:

phénothiazines (ex lévomépromazine)
thioxanthènes (ex flupentixol)
butyrophénones (ex halopéridol)
benzamides (ex sulpiride)

NL de seconde génération:

dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine)
benzisoaxazoles (rispéridone et sertindole)
quinolinones (aripiprazole)

Indications

Le trouble schizophrénique.Le trouble bipolaire.

Le trouble délirant.Les épisodes dépressifs sévères avec caractéristiques psychotiques.

Les TOC sévères notamment ceux associés à des tics (maladie de Gilles de la Tourette)en association aux ISRS.

Les phobies sociales graves, en association aux ISRS.

Les troubles de la personnalité avec agressivité et impulsivité.

Les effets indésirables

Les antipsychotiques classiques

Effets anti cholinergiques : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation visuelle, troubles cognitifs et syndrome confusionnel.

Effets anti alpha1-adrénergiques : vertiges, hypotension orthostatique, sédation.**Effets antihistaminiques H1** : sédation, prise de poids.

Effets anti dopaminergiques : dyskinésies, syndrome parkinsonien, syndrome hyperkinétique (acathisie et tasykinesie).

Le syndrome métabolique essentiellement sous Olanzapine et clozapine et à un degré moindre l'amisulpiride et très peu sous aripiprazol, alors que la Risperidone présente des effets secondaires proches des neuroleptiques classiques.

Syndrome métabolique Une littérature en constante augmentation fait état de désordres métaboliques, en particulier des prises de poids ou des augmentations de la glycémie chez les patients sous APA.

Les effets métaboliques des AP classiques sont à l'origine de complications somatiques préoccupantes (prise de poids, diabète, dyslipidémies), longtemps négligées, et qui retentissent sur la qualité de vie (obésités massives).

Risque cardiaque Le risque d'arrêt cardiaque est bien connu avec les AP en raison du blocage de la repolarisation du potassium et de l'allongement du QT.

ATTENTION

Syndrome malin rigidité, fièvre, augmentation des créatines phosphokinases forment le trépied classique, auquel s'ajoutent parfois une instabilité neurovégétative, une tachypnée, un délire.

Le traitement classique consiste en l'arrêt du traitement par APA et un traitement symptomatique (myorelaxants, antipyrétiques).

On peut associer des agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine qui raccourcissent dans certains cas la phase critique.

Les contre-indications

Elles sont relatives et nécessitent une surveillance clinique et paraclinique :

Les pathologies cardiaques ; Diabète

Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.

Grossesse et allaitement ; Insuffisances rénales et hépatiques.

Glaucome par fermeture de l'angle ; rétention urinaire agranulocytose ; Hypersensibilité

Surveillance du traitement NL

Points à surveiller	A l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
Constantes vitales	Fréquence cardiaque, tension artérielle et température lors des premiers jours de traitement	Mesure des mêmes constantes lors des changements de posologie
Signes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien)	Evaluation clinique avant le début du traitement	Evaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation
Signes extrapyramidaux tardifs	Evaluation clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement	Evaluation clinique annuelle
Poids	Mesure du poids et de la taille et calcul du BMI = $\text{poids (kg)}/\text{taille(m)}^2$	Calcul du BMI au moins 2 fois par an
Diabète	Glycémie et recherche de facteurs de risque de diabète	Glycémie 4 mois après le début du traitement, puis une fois par an
Hyperlipidémie	Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie	Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie une fois par an
Surveillance hépatique, rénale et hématologique	Dosage des transaminases, de la créatininémie et numération formule sanguine	Dosage des transaminases et de la créatininémie une fois par an Numération formule sanguine une fois par an, sauf pour les patients sous clozapine
Grossesse	Dosage des bêta-HCG chez les femmes en âge de procréer	S'assurer de la mise en œuvre d'une contraception efficace
Conduction cardiaque	Mesure du QTc sur l'ECG	
Hyperprolactinémie	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie une fois par an, dosage sanguin si nécessaire
Cataracte	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire. Examen ophtalmologique annuel chez les patients de plus de 40 ans, en particulier lorsqu'ils sont traités par un neuroleptique à risque oculaire
Fonctions supérieures	Evaluation clinique des capacités mnésiques et attentionnelles. Bilan neuropsychologique élémentaire (Empan mnésique et Stroop)	Evaluation clinique annuelle des capacités mnésiques et attentionnelles. Bilan neuropsychologique élémentaire annuel (Franck et Thibaut, EMC 2005)

Anxiolytiques :

Introduction/définition :

Les tranquillisants, appelés aujourd'hui plus communément anxiolytiques, constituent une classe majeure de psychotropes, regroupant les médicaments agissant sur les manifestations psychiques et physiques de l'anxiété.

Les anxiolytiques aujourd'hui très largement représentés par les benzodiazépines. Il s'agit de médicaments très efficaces sur l'anxiété aiguë, mais dont les effets s'estompent lors d'un traitement au long cours.

Benzodiazépines

5 propriétés des benzodiazépines : sédatrice (hypnotique) ; anxiolytique ; myorelaxante ; anticonvulsivante ; amnésiante

Mécanisme d'action: les effets des anxiolytiques sont liés à une action agoniste spécifique sur le complexe GABA-oméga en facilitant la transmission GABAergique.

Les indications

- 1-Anxiété aiguë, situationnelle.
- 2-Troubles anxieux (TAG, TP, TOC, T. Phobiques, PTSD).
- 3-Troubles du sommeil 4-Troubles psychotiques en association aux NL 5-Epilepsie 6-Sevrage alcoolique
- 7-Torticollis, Pathologie rhumatismale douloureuse, Tétanos
- 8-IDM et coronaropathies
- 9-Prémédication lors des examens endoscopiques

Effets indésirables

- 1-Alterations des fonctions cognitives surtout des troubles mnésiques et une diminution de la réaction à l'imprévu.
- 2- Dépendance justifiant une durée de prescription des BZD à 12 semaines.
- 3-Desinhibition idiosyncrasiques, effet paradoxal accentuant l'anxiété.
- 4-Dépression respiratoire : sur certains terrains fragilisés (insuffisants respiratoires, sujet âgés, myasthénie, l'enfant très jeune).
- 5-Phénomène de rebond de l'anxiété : transitoire lors de l'arrêt brutal du traitement.

Contre-indications

Les contre-indications absolues à l'utilisation des BZPs sont les mêmes pour tous les âges de la vie : hypersensibilité connue au produit, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, syndrome d'apnée du sommeil .

Les contre-indications relatives sont l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale ; grossesse, allaitement ; glaucome à angle fermé, ulcère peptique, hypertrophie prostatique.

LES THYMOREGULATEURS :

Un thymorégulateur a comme rôle de réguler l'humeur, c'est-à-dire d'atténuer l'hyperthymie euphorique ou douloureuse, observée chez les sujets bipolaires.

La régulation de l'humeur va consister à la prévention de l'état maniaque ainsi qu'à la prévention de l'état dépressif ou à la prévention de l'état mixte.

Indications: Trouble bipolaire

Contre indications: Insuffisance rénale ; Insuffisance cardiaque ; Insuffisance thyroïdienne

Effets indésirables: Sont dose-dépendants.

Les effets indésirables les plus fréquents : la prise de poids, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), la sédation, l'hypotonie musculaire, le goitre souvent associé à hypothyroïdie, la polyurie suivie d'une sensation de soif, des manifestations cutanées.

Les troubles de la conduction cardiaque et les troubles dermatologiques sont plus rares.

Bilan pré thérapeutique et surveillance du traitement

Bilan rénal, ECG, TSH et FT4, NFS, glycémie et test de grossesse.

La lithémie minimale efficace doit être comprise entre 0,5 et 0,8 meq/l.

Une fois la lithémie efficace atteinte, les dosages sanguins doivent être effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois. Restriction sodée

Les hypnotiques :

Ils induisent un état de sédation permettant une induction et un maintien du sommeil_Mépronizine (acéprométazine + méprobamate)Stilnox (zolpidem)Imovane (zopiclone)

Contre indication :Insuffisance respiratoire ; Grossesse

Effets indésirables: somnolence, céphalées, sensations vertigineuses . Attention au risque de dépendance

LES ANTIDEPRESSEURS :

Les antidépresseurs sont classiquement utilisés pour le traitement des états dépressifs. Ces molécules ont vu s'élargir leurs indications à la prise en charge d'autres pathologies, comme les troubles anxieux ou les douleurs chroniques ainsi que dans certains cas de troubles de la personnalité.

Le premier antidépresseur, l'imipramine, fut synthétisé dans le but de donner naissance à une autre catégorie chimique de neuroleptiques.

Alors que son action réductrice des psychoses s'avérait pratiquement nulle, les travaux de Kuhn montraient en 1957 l'efficacité de cette molécule dans le traitement des mélancolies et concluaient à son activité antidépressive.

Les classes d'antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques imipraminiques

Inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO)

Antidépresseurs non imipraminiques non IMAO

a) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

– Fluoxétine (Prozac) (posologie efficace 20 mg) demi-vie d'élimination de 5 semaines.

– Citalopram (Seropram) (posologie efficace 20 mg-40 mg).

– Paroxétine (Deroxat) (20-40 mg).–Sertraline (Zoloft) (50-100 mg).

– Fluvoxamine (Floxifral) (posologie efficace 200-300 mg).

b) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

– Venlafaxine (Effexor) (150-300 mg)

c) Autres :miansérine (Athymil)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été commercialisés à la fin des années 1980.

Six molécules sont actuellement disponibles : la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram, la fluvoxamine, la sertraline et l'escitalopram.

Indications

Etats dépressifs caractérisés. Troubles anxieux : Trouble panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, la phobie sociale, l'état de stress posttraumatique et le trouble anxieux généralisé.

Contre-indications

Aucune contre-indication médicale stricte n'existe.

Effets secondaires

Fluoxétine : agitation, anxiété et troubles du sommeil à type d'insomnie. Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH chez 1 à 5 % des patients traités, surtout chez les femmes âgées de plus de 65 ans.Effets extrapyramidaux. Des pertes de poids sont fréquemment rapportées avec la fluoxétine.

Paroxétine : Une sédation,des effets extrapyramidaux, destremblements. Des nausées sont fréquemment rapportées en début de traitement.

Sertraline : nausées et troubles des fonctions sexuelles.

Escitalopram : hypersudation.

Fluvoxamine : nausées, vomissement et tremblements

Pour tous les ISRS ; des trouble de l'hémostase dus aux agrégations des plaquettes avec augmentation du temps de saignement, peuvent apparaître.

Modalités d'arrêt des ISRS

Il est recommandé de réaliser un arrêt progressif en raison de la survenue de réactions indésirables à l'arrêt brutal du traitement, notamment les molécules avec une courte demi-vie (paroxétine, sertraline, fluvoxamine) : des troubles de la coordination, des céphalées, des nausées et de l'irritabilité.

SYNDROME DE SEVRAGE