

# Les thérapeutiques en psychiatrie

Pr Benredjem. Y

## I. Introduction-Définition

Les thérapeutiques en psychiatrie sont actuellement nombreuses utilisées dans les différentes affections mentales.

Dans l'ordre chronologique, ces thérapeutiques ont été inaugurées par la découverte des propriétés antipsychotiques de la Chlorpromazine (Largactil®) en 1952, puis les antidépresseurs Imipraminiques (Tofranil®) en 1957, puis les tranquillisants et les thymorégulateurs en 1960.

La dénomination de psychotropes s'applique aux substances qui possèdent une activité prévalente voire élective sur le fonctionnement mental.

On suppose que, les troubles mentaux s'accompagnent d'un dysfonctionnement des circuits neuronaux. Il y a trop ou pas assez de médiateurs chimiques dans la fente synaptique, ce qui accroît ou diminue fortement la transmission de l'information entre les neurones.

L'utilisation des psychotropes va réguler ces perturbations en modifiant la concentration d'un ou plusieurs neurotransmetteurs au niveau des synapses.

## II. Classification

Delay et Deniker proposent une classification qui permet de distinguer :

- Les psycholeptiques : des substances qui diminuent l'activité mentale, divisées en 3 catégories :
  - Neuroleptiques ou antipsychotiques.
  - Tranquillisants ou anxiolytiques.
  - Hypnotiques.
- Les psychoanaleptiques : des substances qui augmentent l'activité mentale, divisées en 2 catégories :
  - Antidépresseurs ou thymoanaleptiques.
  - Nooanaleptiques ou stimulants de la vigilance (amphétamines).
- Les psychodysleptiques : des substances qui perturbent l'activité mentale (hallucinogènes).

Certains auteurs ajoutent un 4ème groupe : les thymorégulateurs (Sels de Lithium, Carbamazépine, Valproate...).

## III. Les neuroleptiques

Ce sont des médicaments réducteurs des symptômes psychotiques (aigus ou chroniques), appelés antipsychotiques.

Leurs principales caractéristiques ont été définies par Jean Delay et Pierre Deniker :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.

- Réduction des psychoses aiguës et chroniques.
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs.
- Action sous corticale prédominante.

Cette définition ne s'applique pas aux neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques).

## Classification des neuroleptiques

### Classification chimique

Les phénothiazines et les butyrophénones sont les deux principales familles :

-Les phénothiazines : possèdent un noyau tricyclique sur lequel est greffée une chaîne latérale :

- Phénothiazines à chaîne linéaire : Chlorpromazine (Largactil®), Lévomépromazine (Nozinan®).
- Phénothiazines à chaîne latérale pipérazinée : Trifluopérazine (Terfluzine®).
- Phénothiazines à chaîne pipéridinée : Thioridazine (Melleril®).

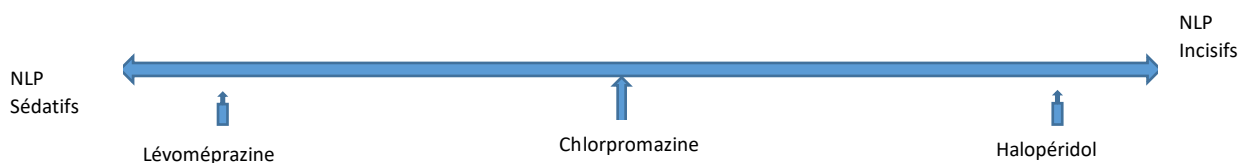
-Les butyrophénones : cette famille comprend comme chef de file l'Halopéridol (Haldol®).

- Les benzamides substituées : Métoclopramide (Primpéran®), Sulpiride (Dogmatil®).

Il existe d'autres familles de neuroleptiques ne répondant pas à la définition de Delay et Deniker, telles que les neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques) : Olanzapine (Zyprexa®), Risperidone (Risperdal®), Amisulpride (Solian®), Aripiprazole (Abilify®), Loxapine (Loxapac®).

### Classification thérapeutique

Classification de Lambert : elle oppose sur un axe horizontal les NLP incisifs aux NLP sédatifs, le point de référence étant la chlorpromazine.



Classification de Lambert des neuroleptiques

### Les NLP à action prolongée (NAP)

Introduit par voie intramusculaire, le neuroleptique se comporte comme un implant libérant très lentement et régulièrement son principe actif.

Leur durée d'action varie de 2 à 4 semaines

Toujours prescrire le neuroleptique équivalent en per os pendant 15 jours avant de passer à la forme retard afin de tester la sensibilité du malade au NLP, fait souvent en milieu hospitalier

Adjonction d'un correcteur antiparkinsonien si possible : Trihécxyphénidyle (Parkinane®)

Exemple : Décanoate de Fluphénazine (Modécate®), Palmitate de pipothiazine (Piportil L4®), Halopéridol décanoate (Haldol decanoas®)

### **Neuroleptiques atypiques**

5 critères cliniques permettent de les définir :

- Faible incidence d'effets extrapyramidaux
- Faible incidence d'effets endocriniens
- Bonne tolérance hématologique
- Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie
- Intérêt clinique dans les formes dites résistantes de la schizophrénie

### **Mécanisme d'action :**

Les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs dopaminergiques.

Les antipsychotiques non conventionnels seraient à la fois antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 et antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT2.

### **Indications :**

États psychotiques aiguës et chroniques

Mouvements anormaux (maladie de Huntington, syndrome de Gilles de la Tourette)

Certains cas (névrose obsessionnelle, troubles psychosomatiques)

États d'agitations, d'agressivité et d'impulsivité, d'angoisse extrême

Algies intenses (cancer, névralgie du trijumeau, zona)

Troubles endocriniens (bouffées de chaleur)

Vomissements d'origine centrale et périphérique

En anesthésie (prémédication)

### **Contre-indications :**

Absolues : hypersensibilité connue aux neuroleptiques, glaucome à angle fermé, adénome de la prostate, grossesse, allaitement

Relatives : épilepsie, maladie de parkinson, myasthénie, insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, troubles hématologiques, personnes âgés et enfants < 6 ans, associations déconseillées : Alcool, Lévodopa, lithium.

### **Effets secondaires et incidents :**

Effets psychiques : passivité, indifférence affective, somnolence, potentiel dépressogène, accès confuso-onirique

Effets neurologiques :

-Dystonies aiguës (trismus, protraction de la langue, troubles de la déglutition, mouvement de rotation axiale),

-Dyskinésies tardives (mouvements choréoathétosiques, mouvements involontaires anormaux), syndrome extrapyramidal (akinésie, hypertonie, tremblement), épilepsie

Effets endocriniens et métaboliques : hyperprolactinémie (dysménorrhée, aménorrhée, galactorrhée), troubles sexuels (diminution de la libido, impuissance), prise de poids

Effets neurovégétatifs : hypotension orthostatique, sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, dysurie, syndrome malin des neuroleptiques

Effets allergiques et toxiques :

Oculaires : dépôts pigmentaires cristalliniens, cornéens, voire rétiniens

Digestifs : diminution du péristaltisme intestinal (atonie intestinale), ictère, hépatite cytolitique ou cholestatique

Cardiaque : troubles du rythme, allongement de l'espace QT (risque de mort subite sur torsade de pointe)

Cutanés : photo-allergie, hyperpigmentation

Hématologiques : leucopénie, agranulocytose

### **Syndrome malin des neuroleptiques**

Complication la plus redoutable mettant en jeu le pronostic vital du malade.

Critères diagnostiques :

3 critères majeurs : fièvre, rigidité, augmentation des CPK

6 Critères mineurs : tachycardie, anomalie tensionnelle, altération de la conscience, tachypnée, sueurs profuses, hyperleucocytose.

Diagnostic hautement probable si présence de trois critères majeurs ou deux critères majeurs et quatre critères mineurs

Toute hyperthermie inexplicée chez un patient sous neuroleptique doit faire interrompre le traitement, arrêt immédiat des neuroleptiques et transfert en réanimation.

#### **IV. Les antidépresseurs (ATD)**

Ce sont des médicaments qui agissent sur l'humeur dépressive.

##### **Classifications**

###### *Classification chimique*

- Les ATD tricycliques ou imipraminiques : ont en commun un noyau tricyclique :

Imipramine (Tofranil®), Clomipramine (Anafranil®), Amitriptyline (Laroxyl®).

-les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) : Iproniazide (Marsilid®).

Ne sont pas commercialisés en Algérie.

-Les ATD quadricycliques : Miansérine (Athymil®), Maprotiline (Ludiomil®)

-Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) : Fluoxétine (Prozac®), Sertaline (Zoloft®), Paroxétine (Deroxat®), Escitalopram (Seroplex®)

-Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) : Mirtazapine .

###### *Classification thérapeutique*

Il existe des ATD sédatifs utilisés dans les cas de dépression à forte composante anxieuse (comme la dépression agitée et la dépression anxieuse).

Il existe également des ATD psychotoniques indiqués dans les dépressions à forte composante d'inhibition (comme la dépression stuporeuse).

Exemple : - ATD psychotoniques : les IMAO

- ATD sédatifs : la Miansérine

- Les ATD intermédiaires : Clomipramine

Pour certains auteurs, la Clomipramine (Anafranil®) serait une molécule psychotonique.

##### **Mécanisme d'action :**

-Les antidépresseurs tricycliques inhibent la recapture des monoamines (noradrénaline, sérotonine et éventuellement la dopamine)

-Les antidépresseurs sélectifs : « ISRS », agissent spécifiquement sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine.

##### **Indications**

-Toutes les formes de dépressions.

- La dépression chez le psychotique.

- Dépression chez le paranoïaque.

- Les troubles anxieux : troubles obsessifs compulsifs (TOC), phobies, attaques de panique, syndrome psychotraumatique (PTSD).

- Dépression de sevrage des addictions.
- Enurésie chez l'enfant.
- Ejaculation précoce chez l'homme.

### **Effets secondaires**

#### • Tricycliques :

- Anti cholinergique : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation.
- Cardiovasculaire : hypotension orthostatique, tachycardie, trouble du rythme
- Psychique : excitation, levée d'inhibition, risque suicidaire, insomnies, cauchemars.
- Neurologique : sédation, troubles mnésiques, dysarthrie, , tremblements, polynévrite.
- Hématologiques : thrombopénie, hyper éosinophilie
- Stomatologique : glossite, stomatite en cas de traitement prolonges.
- ISRS : -Céphalées, tremblement, nausées, vomissement, gastralgies, hépatite cytolytique ou cholestatique, perte de poids.
- Syndrome sérotoninergique : confusion mentale, myoclonies, agitation tremblement, rigidité, hypotension ou hypertension artérielle.

#### **Contre-indication pour les ATD Tricycliques :**

Absolues : - Glaucome aigu a angle fermé

- Hypertrophie bénigne de la prostate
- Cardiopathie non stabilisées - IDM
- 1 er trimestre de grossesse - Association avec IMAO non-sélectifs

Relatives : - Epilepsie - Insuffisance hépatique et rénale.

Pour les ISRS, il n'existe aucune contre-indication médicale stricte.

### **V. Les tranquillisants ou anxiolytiques**

Ce sont des médicaments indiqués en cas d'anxiété avec ses manifestations psychiques et physiques.

Ce sont des substances dont la propriété pharmacologique essentielle est d'agir sur le système GABA ergique

On distingue les benzodiazépines et les autres anxiolytiques non benzodiazépiniques.

## **Les benzodiazépines**

Constituent le groupe principal des anxiolytiques

Elles sont définies par cinq propriétés pharmaco-cliniques : anxiolytique, sédatif, myorelaxante, anti-convulsivante et amnésiante.

Il existe trois classes de benzodiazépines, que l'on définit selon leur demi-vie :

-La demi-vie courte, inférieure à 5 heures : Oxazepam (Seresta®)

-L'intermédiaire, comprise entre 5 et 24 heures : Lorazepam (Temesta®), Bromazepam (Lexomil®)

-La demi-vie longue, supérieure à 24 heures : Diazepam (Valium®), Clorazepate (Tranxene®), Prazepam (Lysanzia®).

La voie orale est la plus utilisée en psychiatrie. La voie parentérale (IV) est réservée à certaines formes d'urgence surtout avec le diazepam (état de mal épileptique, agitation, dyskinésies...).

L'association de deux anxiolytiques est interdite (la monothérapie est la règle).

Donner la dose minimale efficace.

Augmenter et baisser la posologie progressivement (pour éviter l'apparition de l'anxiété de rebond).

Ne pas dépasser 12 semaines de traitement, risque de dépendance.

Ne pas associer aux boissons alcoolisées

### **Indications**

Anxiété aiguë, situationnelle.

Troubles anxieux (TAG, TP, TOC, T. Phobiques, PTSD).

Troubles du sommeil

Epilepsie

Sevrage alcoolique

Trouble psychosomatique

IDM et coronaropathies

Prémédication lors des examens endoscopiques

### **Effets secondaires**

Effets sédatifs

Effets addictifs

Effets cognitifs

Réactions paradoxales

Phénomène de rebond

### **Contre-indications**

Absolues : insuffisances respiratoires graves, myasthénie, sd d'apnée du sommeil, hypersensibilité aux BZD.

Relatives : grossesse, allaitement, insuffisances rénales et hépatiques et l'âge

### **Les autres anxiolytiques non benzodiazépiniques**

-Carbamates : méprobamate (equanil®)

-Hydroxysine (atarax®)

-NL sédatifs (Nozinan®, Largactil®)

-Antidépresseurs sédatifs (laroxyl®, surmontil®) IRS et IRSNa dans le traitement au long cours des troubles anxieux.

-b-bloquants (propranolol ou avlocardyl®)

## **VI. Les hypnotiques**

Ce sont des médicaments capables d'induire une sédation, c'est-à-dire capables d'induire l'endormissement ou le maintien du sommeil.

Les dérivés actuellement disponibles sont issus de la famille des benzodiazépines (BZD) et des médicaments dont la formule se distingue des benzodiazépines, mais qui se fixent sur les mêmes récepteurs (Gabaergiques) :

-Les benzodiazépines : Grâce à leur moindre toxicité, ils ont remplacé les barbituriques. Le produit idéal serait une molécule qui induit le sommeil rapidement et qui a une demi-vie courte (pour ne pas induire des effets sédatifs diurnes).

- Les produits non benzodiazépiniques : Zopiclone (Imovane®), Zolpidem (Stilnox®)

## **VII. Les thymorégulateurs**

Les régulateurs de l'humeur constituent une classe pharmacologique restreinte représentée par les sels de lithium : (Teralithe®, Neurolithium®) et les anticonvulsivants : la carbamazépine (Tegretol®), l'acide valproïque (Depakine®), ou le valpromide (Depamide®).

### **Principes de prescription**

L'installation d'un traitement thymorégulateur nécessite un bilan pré thérapeutique qui comprend :

-La recherche de contre-indications

-Un examen clinique complet, notamment neurologique, avec mesure de la masse corporelle (permettant l'ajustement initial de la posologie)

-Des examens para cliniques a la recherche d'une pathologie cardio-vasculaire, hépatique, rénale ou thyroïdienne.



ECG, bilan hépatique (avant administration d'un thymorégulateur antiépileptique), bilan rénal (avant administration de sels de lithium : créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie, glycosurie,)

TSH (avant administration de sels de lithium),

Ionogramme sanguin (avant administration de sels de lithium : recherche d'une déplétion sodée ou potassique), NFS plaquettes S Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer

L'initiation du traitement s'effectue de façon progressive sous surveillance clinique et biologique, avec un contrôle régulier des concentrations plasmatiques jusqu'à l'équilibre.

-Une information claire et précise du patient est nécessaire sur les effets du traitement tant bénéfiques qu'indésirables et sur la nécessité de maintenir la même posologie au long cours.

-Surveillance, effets indésirables et contre-indications

### **Indications**

-Trouble bipolaire.

-Trouble du comportement.

-Agressivité.

### **Effets secondaires**

-troubles digestifs

-Syndrome polyuro-polydipsique,

- prise de poids et tremblement,

### **Contre-indications**

- Insuffisance rénale

- régime désodé

- hyponatrémie

-Insuffisance cardiaque et dysthyroïdie.