

LES THERAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE

Pr. A. KHODJA/SCE DE PSYCHIATRIE/HMRUC

Psychiatrie
INESSMC
Bibliothèque Chalet
Copy Service

INTRODUCTION

Les thérapeutiques en psychiatrie sont actuellement nombreuses utilisées dans les différentes affections mentales. Elles ont été inaugurées par la découverte des propriétés antipsychotiques de la Chlorpromazine (Largactil) en 1952 puis les antidépresseurs la Tofranil (imipramine) en 1957 puis après les tranquillisants et les thymorégulateurs. De nombreuses substances naturelles ou synthétiques ont une activité sur le psychisme, notamment sédatrice ou stimulante. La dénomination de psychotropes s'applique aux substances qui possèdent une activité prévalente voire élective sur le fonctionnement mental.

A-LES PSYCHOTROPES

DEFINITION : on appelle psychotrope toute « substance chimique, naturelle ou artificielle susceptible de modifier l'activité mentale ». (DELAY). Il existe 3 groupes de psychotropes :

1-Les psycholeptiques qui diminuent l'activité psychique en agissant sur la vigilance, l'émotion ou sur les troubles psychotiques. Ils se répartissent en 3 sous-groupes : les hypnotiques, les anxiolytiques ou tranquillisants et les neuroleptiques.

2-Les psychoanaleptiques qui stimulent l'activité psychique en agissant soit sur la vigilance soit sur l'humeur (thymie). on distingue 2 sous-groupes : les antidépresseurs et les nooanaleptiques, plus les thymorégulateurs représentés par le lithium et la carbamazépine.

3-Les psychodysleptiques : substance qui perturbent l'activité psychique, qui provoquent des troubles de la perception et de la conscience et qui ne sont pas utilisés en psychiatrie.

E LES PSYCHOLEPTIQUES

I-LES NEUROLEPTIQUES :

Définition (Delay et Deniker 1957) : Substances appartenant à la classe des psycholeptiques définies par 5 critères:

- 1- Création d'un état d'indifférence psychomotrice spécial
- 2- Efficacité dans les états d'excitation et d'agitation
- 3- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- 4- Production de syndromes extrapyramidaux et neurovégétatif

FAMILLE	NOM	PRÉSENTATION
PHENOTHIAZINES	Largactil [®] (chlorpromazine) Nozinan [®] (thioridazine)	Gtte, cp:25-100mg, amp:25mg Gtte, cp:25-100mg, amp:25
BUTYROPHENONES Pipotiazines	Moditen [®] Haldol [®] (halopéridol) Piportil [®] (pimozide)	Cp:25-100mg Gtte, cp:1-2mg, amp: 5mg Gtte, cp:10mg, amp:10mg
BENZAMIDES	Dogmatil [®]	Sirap, gel:50mg, amp:50-100mg
ATYPIQUES	Zyprexa [®] (olanzapine) Risperdal [®] (rispéridone) Solian [®] (amisulpride) Abilify [®] (aripiprazole)	Cp:5-10mg Gtte, cp:1-2-4mg Cp:200-400mg Cp:10-15mg

CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES

NEUROLEPTIQUES	Principaux représentants	Effets secondaires
Sédatifs	NOZINAN -Largactil	Neuro-Végétatifs
Moyen	Melleril	Tremblements (akinétohypertonie)
Polyvalents	Haldol - Piportil	Effets (akinétohypertonie)
Désinhibiteurs	Dogmatil	Effets Hypertoniques

PHARMACOCINETIQUE

- Résorption au niveau du grêle (administration orale)
- Fixation protéique variable autour de 90 %
- Transformation hépatique
- Élimination par l'intermédiaire de la bile au niveau des selles et des urines

Mode d'action

- Hypothèses attribuant les effets principaux à l'affinité des molécules aux différents récepteurs dopaminergiques (D1 , D2), alpha-1-adrénergique, 5HT2 sérotoninergique, H1 histaminique, acétylcholinergique.

Sur le plan général, on peut retenir:

- Blocage des récepteurs dopaminergiques
- Antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénergiques
- Antihistaminique

1- NEUROLEPTIQUE A ACTION PROLONGEE

Définition : Il résulte de l'estérification d'un neuroleptique possédant dans sa formule une fonction alcool par un acide gras à longue chaîne(solubilité faible). Introduit par voie intramusculaire, le neuroleptique se comporte comme un implant libérant très lentement et régulièrement son principe actif.

AVANTAGE:

- 1- Garantie du TRT (certitude de l'observance thérapeutique)
- 2- Réduction des posologies utiles et du coût du TRT
- 3- Commodité pour le malade.

INCONVENIENTS :

- 1- Difficulté d'ajustement des posologies et l'impossibilité d'arrêter rapidement le TRT
- 2- Risque de poly thérapie
- 3- Épuisement de l'effet en fin de prise, dystonie aiguë, rigidification de la relation.

PRINCIPAUX NEUROLEPTIQUES RETARDS

Fluphénazine /

- 1- cenanthate (Moditen retard) amp 25 mg [15 jours]
- 2- décanoate (Fluphenazine retard) amp 25 mg [3 - 4 semaines]
- 3- dodecanoate (Fluphenazine retard) amp 50mg [4 - 6 semaines]

Pipothiazine 1- undécylénate (Piportil M2) amp 10 mg [2 semaines]

2- palmitate (Piportil L4) amp 25 - 100 mg [4 semaines].

Propriétés:

1- Leur voie d'administration est parentérale (IM) exclusivement

2- Leur durée d'action varie de 2 à 4 semaines

3- Demi-vie de 3 semaines environ

4- 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

5- Adjonction d'un correcteur si possible

6- Si échec, diminuer les intervalles entre les injections ou changer de NLP per os pour un passage à un autre NAP

2- NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Définition: Antagonistes à la fois sérotoninergiques et dopaminergiques (bonne tolérance et leur efficacité sur les symptômes négatifs et aussi positifs de la Schizophrénie)

5 critères cliniques permettent de les définir :

1- Faible incidence d'effets extrapyramidaux

2- Faible incidence d'effets endocriniens

3- Bonne tolérance hématologique- 4- Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie

CLASSIFICATION

DCI	Produits	Galéniques	Posologie
Clozapine	Leponex	Cp 25 - 100mg	100 - 300 mg/j
Risperidone	Risperdal	Cp 1 - 2 - 4 mg Sirop 1mg/ml Amp LP 25 mg (consta)	4 - 8 mg / j
Olanzapine	Zyptexa	Cp 5- 7, 5- 10 mg	5 - 20 mg / j
Amisulpidine	Solian	Cp 200 mg	200 - 400 mg/j

> INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES

- États psychotiques aigus 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)

❖ Contre-indications

Absolues:	Relatives:
<ul style="list-style-type: none">- Glaucome à angle fermé- Adénome de la prostate- Grossesse, Allaitement	<ul style="list-style-type: none">Hypersensibilité connue aux neuroleptiqueÉpilepsie- Maladie de parkinson- Myasthénie - Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque- Troubles hématologiques - Personnes âgés et enfants moins de six ans

EFFETS SECONDAIRES ET INCIDENTS

<u>Effets psychiques</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Passivité, indifférence affective, somnolence - Potentiel dépressogène - Accès confuso-onirique.
<u>Effets neurologiques</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Dystonies aiguës (trismus, pro traction de la langue, mouvement de rotation axiale) - Dyskinésies tardives (mouvements choréoathétosiques, (mouvements involontaires anormaux) - Syndrome extrapyramidal (akinésie, hypertonie, tremblement)
<u>Effets endocriniens et</u> <u>Métaboliques</u> <u>Effets neurovégétatifs</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Hyper prolactinémie: dysménorrhée, aménorrhée, galactorrhée - Troubles sexuels: diminution de la libido, impuissance - prise de poids - Hypotension orthostatique - Sécheresse buccale - Constipation - Troubles de l'accommodation - Dysurie - Syndrome malin des neuroleptiques,

4-Syndrome malin des neuroleptiques

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

- Diagnostic positif *phase d'installation:*

- 1- Rapidement progressive
- 2- Apparition ou augmentation des signes extrapyramidaux
- 3- Troubles neurovégétatifs (fièvre, sueurs, pâleur, tachycardie).

Phase d'état (installation en deux jours):

- 1- Signes généraux (hyperthermie, déshydratation, pâleur intense ; sueurs profuses tachycardia)
- 2- Signes neuromusculaires (contractures, crampes, risque de convulsion)
- 3- Troubles de la conscience
- 4- Signes biologiques (augmentation des CPK, hyperleucocytose avec polynucléose, troubles hydroélectrolytiques)

➤ Critères diagnostique

<u>3 Critères majeurs:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre - Rigidité - Augmentation des CPK
<u>5 Critères mineurs:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tachypnée - Sueurs profuses - Hyperleucocytose 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie - Anomalie tensionnelle - Altération de la conscience

Diagnostic hautement probable si présence de: Trois critères majeurs ou :

Deux critères majeurs et quatre critères mineurs.

> Traitement : La règle:

Toute hyperthermie inexpliquée chez un patient sous neuroleptique doit faire interrompre le TRT qui ne doit être repris qu'après la mise en évidence d'une étiologie.

- Arrêt immédiat des neuroleptiques - Transfert en réanimation
- Correction des désordres hydroélectrolytiques, cardiorespiratoires et rénaux
- Agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Amantadine) - Benzodiazépines pour lutter contre l'hypertonie.

II-LES TRANQUILLISANTS OU ANXIOLYTIQUES

Sont des médicaments qui réduisent la tension émotionnelle ou l'anxiété. Ils sont faciles à distinguer des neuroleptiques et des antidépresseurs, car ils sont sans effet sur les troubles psychotiques et thymiques.

a-classification

1-les carbamates ◻demi vie très courte :3-4H – procalmadiol (EQUANIL)

2-les benzodiazépines (BDZ) : demie- vie moyenne ou longue.

Les principaux tranquillisants commercialisés :

<i>benzodiazépines</i>	<i>D. C. I</i>	<i>demi-vie</i>	<i>présentation</i>
Tranxene	Clorazepate dipotassique	40h	Gel :5-10mg
Temesta	Lorazepam	12h	Cp :1-2,5mg
Valium	Diazepam	30h	Cp :5-10mg+amp
Lexomil	Bromazepam	20h	Bâtonnet : 6mg
lysanzia	prazepam	70h	Cp : 10mg

❖ -Les beta bloquants : avlocardyl-- : amortit le retentissement périphérique des émotions et l'angoisse.

b-indications-états anxieux, insomnie, états confusionnels, crise d'angoisse (attaque de panique) -le délirium tremens, IDM ? Coronaropathie, trouble psychosomatique, prémédication opératoire, affection rhumatologique et état de mal épileptique.

c-contre-indications :insuffisances respiratoires grave, myasthénie, association avec les boissons alcoolisées.

d- accident des tranquillisants : trouble de la vigilance- accident de la circulation.

III-LES HYPNOTIQUES/

Ce sont des médicaments du sommeil : Rohypnol- Cp ; 1-2mg --- Stilnox – Cp : 10mg

Certains neuroleptiques sont proposés comme des anxiolytiques :Thioridazine (Melleril) – alimémazine (Thérafene) – lévomépromazine (nozinan).

B- LES PSYCHOANALEPTIQUES

ANTIDEPRESSEURS

La plupart des produits actuels sont d'une efficacité identique et entraînent une amélioration clinique dans 60-70% des cas, ils ne sont actifs qu'après 2 à 3 semaines de traitement des sujets déprimés.

1- Définition: Encore appelés thymoanaleptiques (agissent sélectivement sur l'humeur).

Ils sont définis par leur aptitude à redresser la humeur pathologiquement abaissée par la dépression.

2- Pharmacocinétique

- Administration par voie orale et parentérale
- Bio disponibilité variable des produits
- Métabolisme hépatique avec formation éventuelle de métabolites actifs.
- Elimination essentiellement urinaire.

2- Règles d'utilisation des antidépresseurs

- 1- Poser l'indication
- 2- Éliminer une contre-indication
- 3- Choix du produit

Changement de TRT : + Un tri cyclique à un IMAO : intervalle de 5 jours

- + IMAO à un tri cyclique : intervalle de 15 jours
- + Un tri cyclique à un autre : pas d'intervalle.

a- Indications :

- 1- Etat dépressif majeur+++
- 2- attaques de panique,
- 3- troubles phobiques et TOC
- 4-- Anxiété généralisée -
- 5- Dépression secondaire ou exogène -3
- 6-Anorexie mentale – troubles psychosomatiques- énuirésie
- 7-alcoolisme et toxicomanie.

c- Contre-indication :

	<i>tricycliques</i>	<i>ISRS</i>	<i>IMAO</i>
<u>Absolues</u>	<ul style="list-style-type: none">- Glaucome aigu à angle fermé- Hypertrophie bénigne de la prostate- Cardiopathie non stabilisées- 1^{er} trimestre de grossesseAssociation avec IMAO -	<ul style="list-style-type: none">Association avec des anticoagulants oraux, BêtabloquantsAssociation avec - IMAO sélectifs et réversibles	<ul style="list-style-type: none">HTA - AVC- Phéochromocytome- Grossesse et allaitement- L dopaÉtats maniaque et délirant -
<u>Relatives</u>	<ul style="list-style-type: none">- ÉpilepsieInsuffisance hépatique et - rénale	XXXX	XXXXX

d- Effets secondaire :

<u>TRICYCLIQUES</u>	<p>Sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, dysurie, mydriase, troubles de l'accommodation.</p> <p>- Hypotension orthostatique, trouble du rythme et de la conduction</p> <p>- Excitation, levée d'inhibition, risque suicidaire, délire, troubles du sommeil</p> <p>- Sédation, troubles mnésiques, syndrome confusionnel, tremblement.</p> <p>.Thrombopénie . hyper éosinophilie -</p>
<u>ISRS</u>	<p>Céphalées, tremblement - Nausées, VMS, Gastralgies</p> <p>- Hépatite cytolytique ou cholestatique- Perte de poids.</p>
<u>IMAO</u>	<p>- HTA</p> <p>- Syndrome sérotoninergique - Hépatite cytolytique</p>

Δ -LES PSYCHODYSLEPTIQUE

1-LES AMPHETAMINES/ augmentent les performances psychomotrices ; stimulent la vigilance et diminuent la sensation de fatigue. ex : vigilor

2-LES ANOREXIGENES/ ils réduisent l'appétit et provoquent une anorexie : les plus commercialisés sont : pondéral .

B-LES THYMOREGULATEURS

Les régulateurs de l'humeur constituent une classe pharmacologique restreinte

représentée par les sels de lithium d'une part (Téralithe®, Neurolithium®), et les anticonvulsivants ou apparentés d'autre part que sont: la carbamazépine (Tégrétol®), l'acide valproïque (Dépakine®), le valproate (Dépakote®) ou le valpromide (Dépamide®). Ces trois dernières substances ont des potentialités équivalentes dans les indications psychiatriques. Le valproate a l'indication

(AMM) pour le traitement des épisodes maniaques de la maladie maniaco-dépressive en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. Le valpromide est proposé dans la prévention des rechutes chez les sujets souffrant d'un trouble bipolaire de type I et présentant une contre-indication au lithium.

Pharmacodynamie : Les thymorégulateurs agissent directement sur les neuromédiateurs tels que la sérotonine, ont un effet stabilisateur de membrane et modifient les activités enzymatiques protéine-G dépendantes.

Pharmacocinétique et métabolisme

Ils s'administrent par voie orale et sont métabolisés au niveau hépatique, à l'exception des sels de lithium (ion métallique directement éliminé par voie rénale). Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec la carbamazépine, qu'il sera nécessaire de considérer notamment lors de pathologies somatiques intercurrentes.

Indications

En dehors des troubles bipolaires de l'humeur, les thymorégulateurs sont proposés dans les troubles du caractère et du comportement et comme adjuvant des thérapeutiques antidépressives dans les dépressions résistantes. Les thymorégulateurs anti-épileptiques seraient plus efficaces que les sels de lithium lors d'une évolutivité importante du trouble de l'humeur avec un âge de début précoce, des cycles rapides, un état mixte ou manie dysphorique, lors de co-morbidités somatiques ou psychiatriques, lors d'antécédents familiaux de troubles bipolaires, enfin lors de résistance, inobservance ou intolérance au lithium.

Principes de prescription

L'instauration 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 paracliniques à 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, HLM), TSH (avant administration de sels de lithium), ionogramme sanguin (avant administration de sels de lithium : recherche d'une déplétion sodée ou potassique), NFS plaquettes,

-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

a-effets secondaires des thymorégulateurs

-troubles digestifs

- Sd polyuro-polydipsique,

- prise de poids et tremblement digital.

b-contre-indications :

- Insuffisance (Ica) rénale- régime désodé – hyponatrémie –Ica cardiaque et dysthyroïdie.