

Les psychotropes

Dr SEGHIR

I/ Introduction

Le développement de la chimiothérapie psychiatrique remonte aux années 1950, depuis la synthèse du 1^{er} neuroleptique, la chlorpromazine, par Charpentier en 1952.

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, sans préjuger de la nature de cette modification ».

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

Delay et Deniker proposent une classification qui permet de distinguer :

- Les substances sédatives ou psycholeptiques : neuroleptiques ; hypnotiques et anxiolytiques.
- Les substances stimulantes ou psychoanaleptiques : thymoanaleptiques ou antidépresseurs et nooanaleptiques ou stimulants de la vigilance.
- Les substances perturbatrices ou psychodysleptiques : hallucinogènes ; stupéfiants ; enivrants.

II/ Exemples de classes de psychotropes

A/ Les antipsychotiques

Représentés par la classe des neuroleptiques. Ceux-ci se distinguent en neuroleptiques classiques ou conventionnels, 1^{ere} génération et en neuroleptiques atypiques, 2^{eme} génération.

Un neuroleptique typique (classique) est défini selon 5 critères :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- Efficacité sur les états d'agitation et d'excitation.
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques.
- Production de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs.
- Effets sous-corticaux dominants.

1/ Mécanisme d'action

Les antipsychotiques conventionnels se caractérisent par leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 : leur action thérapeutique est liée au blocage au niveau de la voie mesolimbique, alors que le blocage mesocortical, nigrostriatal, et tubéro-infundibulaire serait à l'origine respectivement des troubles cognitifs, des effets extrapyramidaux et des effets endocriniens de type aménorrhée-galactorrhée.

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

2/ Indications

- Le trouble schizophrénique.
- Le trouble bipolaire (psychose maniaco-dépressive).
- Le trouble délirant (Paranoïa).
- 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.
- Troubles du comportement dans l'épilepsie, les arriérations mentales et chez les enfants.
- Vomissements incoercibles, non gravidiques.

3/ Les effets indésirables

3a/ 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 (acathésies et tasikinesie).

3b/ Les antipsychotiques atypiques

- 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.

4/ Les contre-indications

Elles sont relatives et nécessitent une surveillance clinique et para clinique :

- Les pathologies cardiaques
- Diabète
- Surveillance NFS pour la clozapine (agranulocytose)
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.
- Grossesse et allaitement
- Insuffisances rénales et hépatiques.

B/ Les tranquillisants ou anxiolytiques

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.

La principale classe des anxiolytiques est actuellement représentée par les benzodiazépines.

Exp : L'alprazolam (Xanax), le chlordiazépoxyde (Librium), le chlorazepate di potassique (Tranxene), le diazépam (Valium), le lorazepam (Temesta), l'oxazépam (Seresta), le bromazepam (Lexomil), le prazepam (Lysanxia).

Il s'agit de médicaments efficaces sur l'anxiété aiguë, mais dont les effets s'estompent lors d'un traitement au long cours. À long terme, il semble que les meilleurs agents anxiolytiques soient représentés par les antidépresseurs de nouvelle génération. Ces molécules sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa).

1/ Benzodiazépines (BZD)

Constituent le groupe principal des anxiolytiques

1a/ Caractéristiques pharmacodynamiques

Effet anxiolytique
Effet hypnotique
Effet anticonvulsivant
Effet myorelaxant
Effet amnésiant
Effet orexigène.

1b/ Caractéristiques pharmacocinétiques

BZD à demi-vie courte commercialisées sont le loprazolam (Havlane) (demi-vie - de 8 heures) et le témazépam (Normison) (demi-vie de - 8 heures). Sont utilisées comme hypnotiques.

BZD à demi-vie intermédiaire (demi-vie variant entre 5 et 24 heures) : alprazolam (xanax), le bromazépam (lexomil), le lorazépam, (Temesta) et l'oxazépam (seresta), sont indiquée dans : : anxiété réactionnelle, troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique, traitement d'appoint de l'anxiété au cours des troubles anxieux, de l'anxiété associée à une affection somatique

sévère ou douloureuse, attaque de panique, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique.

BZD à demi-vie longue (demi-vie supérieure à 24 heures) : Le diazépam (valium), le prazépam (lysanxia) et le chlorazepate (tranxene) présentent les mêmes indications que les BZD à demi-vie intermédiaire. Les formes injectables du chlorazepate et du diazépam sont également indiqués dans en urgence de la crise d'angoisse paroxystique, la crise d'agitation et d'agressivité, le delirium tremens, le délire alcoolique subaigu, prémédication dans certaines explorations fonctionnelles, anesthésie par voie veineuse, contracture tétanique.

1c/ Effets indésirables

- 1-Altérations 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.

1d/ 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-Torticolis, Pathologie rhumatismale douloureuse, Tétanos
- 8-IDM et coronaropathies
- 9-Prémédication lors des examens endoscopiques

1e/ Contre-indications

C-I absolues : insuffisances respiratoires graves, myasthénie, sd d'apnée du sommeil, hypersensibilité aux BZD.

C-I relatives : grossesse, allaitement, insuffisances rénales et hépatiques et l'âge.

2/ autres substances à effet anxiolytique

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)

C/ Les antidépresseurs

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 mais son action réductrice des psychoses s'est avérée nulle. Kuhn a montré en 1957 l'efficacité de cette molécule dans le traitement des mélancolies et concluaient à son activité antidépressive.

Les classes d'antidépresseurs

1/ Antidépresseurs tricycliques ou Imipraminiques

Dans l'épisode dépressif caractérisé, l'efficacité des tricycliques est maintenant bien établie, avec un taux de réponse autour de 66 %.

Pour une efficacité optimale, le temps de traitement nécessite au moins trois à quatre semaines.

Aucun antidépresseur tricyclique n'apparaît supérieur à un autre.

a/ Effets thérapeutiques

- Effet antidépresseur
- Effet antalgique
- Effet sédatif (tricycliques sédatifs tels que l'amitriptyline)
- Effet désinhibiteur (tricycliques stimulants tels que la clomipramine)

b/ Indications

- Episodes dépressifs majeurs.
- Troubles anxieux : Trouble panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, la phobie sociale, l'état de stress post-traumatique et le trouble anxieux généralisé.
- Névralgies, certaines douleurs chroniques comme les neuropathies diabétiques, les douleurs musculaires et rachidiennes, les arthrites rhumatoïdes et les douleurs d'origine centrale.

c/ Contre indications

- Les insuffisances cardiaques, IDM non stabilisé, troubles du rythme et de la conduction cardiaque.
- Adénome de la prostate et les troubles graves de la miction.
- Glaucome aigu.

d/ Effets indésirables

Effets anti cholinergiques ou atropiniques

Diplopie, vision trouble, rétention urinaire, constipation (25 % des sujets), sécheresse de la bouche (60 % des sujets), tremblements. En termes de potentialité anticholinergique, les molécules suivantes sont classiquement classées de la plus à la moins puissante : amitriptyline, imipramine, clomipramine.

Effets cardio-vasculaires

L'hypotension orthostatique est l'effet cardiovasculaire le plus fréquent, rencontré chez 5 à 10 % des patients traités par tricycliques. Le risque d'hypotension est particulièrement élevé chez les sujets âgés.

Effets dermatologiques

Dermatites à type d'urticaire de photosensibilité Ces manifestations cutanées surviennent le plus souvent dans les deux premiers mois après le début des traitements.

Effets hématologiques

Des éosinophilies transitoires peuvent survenir dans les premières semaines de traitement. Beaucoup plus rarement, des cas d'agranulocytose.

Effets métaboliques

La prise de poids. Il s'agit probablement d'un effet antihistaminique.

Effets neuropsychiatriques ou centraux

Un syndrome confusionnel chez environ 8 % des patients.
Abaissement du seuil comitialogène (particulièrement la maprotiline).
Un effet sédatif Fréquent.

Effets sexuels

Dysfonctionnement érectile, retard à l'éjaculation, baisse de la libido, anorgasmie.

2/ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

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.

a/ Indications

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

b/ Contre-indications

Aucune contre-indication médicale stricte n'existe.

c/ 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, des tremblements. 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 troubles de l'hémostase dus aux troubles de l'agrégation des plaquettes, avec augmentation du temps de saignement, peuvent apparaître.

D/ Thymorégulateurs

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.

1/ Sels de lithium

Introduits en thérapeutique psychiatrique dans les années 1950, les sels de lithium constituent le traitement de référence des troubles bipolaires. Ce n'est que depuis les années 1970 que leur utilisation est devenue codifiée.

1a/ Effets thérapeutiques

Effet curatif sur les états maniaques aigus

80 % des maniaques répondent au traitement par le lithium. Moins efficace si l'intensité est sévère ou lorsqu'il s'agit de manie délirante. Son délai d'action est de 6 à 10 jours.

Effet curatif sur les états dépressifs

Le lithium est classiquement utilisé en potentialisation des anti-dépresseurs lors de dépressions résistantes.

Effet préventif des troubles bipolaires

Le traitement prophylactique serait d'autant plus efficace que le lithium serait utilisé chez des sujets présentant des séquences état maniaque franc/dépression.

1b/ Indications

- Manie aiguë
- Episode dépressif majeur
- Trouble bipolaire

1c/ Contre indications

- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance thyroïdienne

1d/ 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 une hypothyroïdie (environ 15 % des patients traités), la polyurie suivie d'une sensation de soif, des manifestations cutanées. Les troubles de la conduction cardiaque et les troubles dermatologiques sont plus rares.

1e/ 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

3/ Anti comitiaux

3a/ Valproate, acides valproïque et divalproïque et valpromide

Tous ces dérivés de l'acide valproïque vont se retrouver dans le milieu intérieur sous la même forme d'acide valproïque.

Effets thérapeutiques

- Effet curatif sur l'accès maniaque
- Effet préventif dans le trouble bipolaire

Effets indésirables

Effets cardio-vasculaires : œdèmes.

Signes dermatologiques : alopécie.

Aspects métaboliques : La prise de poids et l'augmentation de l'appétit.

Complications gastro-intestinales : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées transitoires. Ces effets peuvent être atténués par la prise au cours des repas.

Sur le plan hépatique : L'augmentation des transaminases.

Aspects hématologiques : une thrombopénie et une neutropénie peuvent être observées sous Valproate.

Indication

Trouble bipolaire en cas de contre indication du lithium.

Bilan pré thérapeutique et surveillance du traitement

Bilan hépatique ainsi qu'un examen hématologique comprenant une numération formule sanguine avec plaquettes, un temps de saignement et un bilan de coagulation.

Il est recommandé d'évaluer les paramètres biologiques (bilan hépatique, NFS, plaquettes) tous les mois au cours des 3 premiers mois et tous les 6 à 24 mois dans le suivi thérapeutique lorsque le patient est sous Valproate au long cours.

3b/ Carbamazépine

La carbamazépine a représenté pendant de nombreuses années une alternative au traitement par sels de lithium. Actuellement, si ses indications restent valables, elle est indiquée après l'acide valproïque.

Effets thérapeutiques et indications

La mêmes que l'acide valproïque.

Bilan pré thérapeutique et surveillance du traitement

Compte tenu du risque très fréquent de leucopénie, voire d'agranulocytose et des problèmes d'induction hépatique, il est recommandé de réaliser une NFS et un bilan hépatique avant le début du traitement.

Les concentrations plasmatiques doivent être contrôlées tous les mois pendant environ 6 mois puis une fois tous les 6 mois.

L'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'un autre processus infectieux doit conduire à contrôler la NFS.