

THÉRAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE

Généralités - Définitions :

- On regroupe sous le terme psychotrope les substances exerçant leur effet principal sur le psychisme, ils agissent essentiellement au niveau des synapses.
- **Classification** : Delay et Deniker ont distingué 03 types de psychotropes :
 - ➔ **Les psycholeptiques** ou **psycho sédatifs** qui freinent l'activité psychique : les hypnotiques, anxiolytiques et les neuroleptiques.
 - ➔ **Le psychoanaleptiques** ou **psychostimulants** qui stimulent l'activité psychique : les antidépresseurs et thymorégulateurs
 - ➔ **Les psychodysleptiques** ou **perturbateurs de l'activité psychique** qui n'ont pas leurs place en thérapeutique : les hallucinogènes.

I. Les psycholeptiques :

A. Les Anxiolytiques :

Les anxiolytiques sont des produits dotés de multiples effets : sédatives, myorelaxantes, anticomitiales et hypnotiques. L'effet sédatif dû à une certaine confusion qu'ils induisent, une baisse de la vigilance et des capacités d'attention, selon J. Delay c'est 'une action sédatrice sur la tension émotionnelle et l'anxiété

1. Benzodiazépines :

DCI	Nom commercial	Demi- vie	Pic plasmatique	Présentation et posologie
Oxazepam	Seresta®	1-4 H	2h	Cp de 10-50mg 30-60 mg/j en 3 prises
Lorazepam	Temesta®	12 H	1h	Cp de 1-2,5 mg 2-5 mg/j en 3 prises
Alprazolam	Xanax®	10-15 H	1-1,5 h	Cp de 0,25- 0,50 mg 0,5 à 4 mg/j en 2-3 prises
Bromazepam	Lexomil®	20 H	2-4 h	Cp 6 mg 3-12 mg/j en 1-3 prises
Diazepam	Valium®	32 H	30-90 mn	Cp à 2- 5 et 10 mg Gouttes à 1% 5-20 mg/j en 2-3 prises Solution injectable à 2ml/10mg Posologie identique en 2-4 prises ou plus.
Clorazépate	Tranxene®	40 H	2h	Cp de 50 mg, Gélules de 5-10mg 5-100mg/j en 1-2 prises Solution injectable de 2ml/20mg Et 2,5 ml/50mg 20-600 mg/j en 2-8 prises
Prazepam	Lysanxia®	65 H	4-6 h	Cp de 10-40 mg, gtttes 15 mg/ml 20-40 g/jr en 1-2 prises

2. Les anxiolytiques non – BZD :

- **Hydroxazine** (ATARAX) : avec une activité anti- histaminique (effet sédatif), effets modérés anti-sérotoninergiques et anticholinergiques,
- Agents 5-HT1A : **AZAPIRONES**: chef de file : Buspirone (Buspar), Sans effets sédatifs, ni myorelaxant, ni anticonvulsivant, et sans effet de dépendance ; $\frac{1}{2}$ vie : 2-3h, métabolisme hépatique et élimination urinaire.
- **Imidazopyridines** : **Zolpidem** (Stilnox) : mode d'action proche des BZD.
- **Carbamates** : **Méprobamate** (Equanil), action anxiolytique, sédatrice, myorelaxante à fortes doses, peut induire une dépendance, $\frac{1}{2}$ vie : 6-16h, métabolisme hépatique et élimination urinaire.
- **Bêta bloquants** : **Propranolol** (Avlocardyl) : action sédatrice sur les manifestations végétatives et somatiques de l'anxiété.

► PHARMACODYNAMIQUE :

- ✓ Action dépressive sur le SNC,
- ✓ Myorelaxante,
- ✓ Anxiolytique,
- ✓ Sédatrice,
- ✓ Hypnotique,
- ✓ Anticonvulsivante,
- ✓ Amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA »,

► INDICATIONS :

- ♦ Troubles anxieux : les BZD sont indiquées dans :
 - Manifestations anxieuses paroxystiques.
 - Attaque de panique (crise d'angoisse aiguë).
 - Trouble panique avec ou sans agoraphobie : l'Alprazolam est efficace.
 - Anxiété généralisée, troubles d'adaptation avec anxiété.
 - Troubles phobiques, TOC : anxiolytiques en cas d'attaque de panique ou d'anxiété invalidante, AD (ISRS)
 - Troubles réactionnels à des facteurs de stress.
- ♦ Troubles dépressifs
- ♦ Troubles liés à l'utilisation de substance
- ♦ Trouble psychotique
- ♦ Troubles organiques : les BZD peuvent être utilisées en cas de :
 - Manifestations anxieuses dans des pathologies aiguës ou chroniques : IDM, HTA, UGD, Sd prémenstruel, affections psycho- somatiques.
 - Epilepsie
 - Sd extrapyramidal secondaire à une prise de NLP
 - Algies aiguës ou chroniques.
 - Prémédication opératoire.

► EFFETS SECONDAIRES :

Effets sédatifs :

- Les populations les plus à risque sont les enfants et les sujets âgés
- Somnolence diurne liée à un effet dose-dépendant, pouvant s'accompagner d'une asthénie, de sensations vertigineuses et de troubles de la coordination et de la vigilance
- Ralentissement
- Sd confusionnel

☑ **Effets addictifs** : Il peut exister un phénomène d'abus/ dépendance aux BZD, aux carbamates, avec survenue d'un Sd de sevrage à l'arrêt du trt,

☑ **Effets cognitifs** :

- Des troubles mnésiques : amnésie lacunaire
- Des troubles de l'attention (atteinte des capacités de réaction face à l'imprévu)
- Une aggravation de la détérioration des fonctions supérieures chez les sujets âgés.

► **CONTRE- INDICATIONS :**

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| ✓ La myasthénie. | ✓ Sd d'apnée du sommeil |
| ✓ Insuffisance hépatique sévère | ✓ Grossesse, allaitement |
| ✓ Insuffisance rénale. | ✓ Hypersensibilité aux produits |
| ✓ Insuffisance respiratoire sévère. | ✓ Porphyrurie |

B. Les neuroleptiques :

► **Définition :**

Les neuroleptiques sont des médicaments réducteurs des symptômes psychotiques.

Les neuroleptiques (définition de Delay et Deniker, 1957) :

- ▶ Possèdent une action psycholeptique à l'origine d'une indifférence psychomotrice mais sans action hypnotique.
- ▶ Provoquent une diminution de l'agitation et de l'agressivité.
- ▶ Ont une action réductrice sur les psychoses aiguës et chroniques.
- ▶ Sont à l'origine d'une production d'effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs.
- ▶ Ont une action sous-corticale dominante.

► **Mécanisme d'action :**

- Les neuroleptiques ont comme principale action pharmacodynamique de bloquer les récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4 et D5) centraux
- Ce mécanisme dans les régions Mésocorticale et Mésolimbique sous-tendrait l'action antipsychotique des neuroleptiques alors qu'au niveau du système Nigrostrié, il serait à l'origine des effets secondaires neurologiques et au niveau du système tubéro-infundibulaire, des complications neuroendocriniennes (en lien avec la sécrétion de prolactine et de l'hormone de croissance).
- Simultanément, les neuroleptiques peuvent bloquer d'autres récepteurs cérébraux et périphériques conduisant à l'apparition d'effets secondaires :
 - ✓ Récepteurs cholinergiques et Muscariniques (M1 et M2)
 - ✓ Récepteurs adrénergiques (en particulier α_1)
 - ✓ Récepteurs histaminiques (en particulier H1).
- Les neuroleptiques classiques bloquent aussi d'autres récepteurs
 - ▶ Adrénergiques, effet hypotenseur orthostatique et sédatif.
 - ▶ Cholinergiques : effet confusionnant et effet périphérique (oculaire, urinaire, digestif).
 - ▶ Histaminergiques : sédation, hypotension.
 - ▶ Sérotoninergiques: dont le rôle est actuellement très étudié.

► **Quels neuroleptiques choisir :**

NEUROLEPTIQUE CLASSIQUE	NEUROLEPTIQUE ATYPIQUE
Noziman®	Loxapac®
Tercian®	Sollian®
Largactil®	Dogmatil®
Melleril®	Risperda®
Neuleptil®	Zyprexa®
Haldol®	
Dipepiron®	
Droleptan®	
Clopixol®	
Tiapridal®	

Les neuroleptiques retards : intéressant pour les traitements à long terme (IM une fois par mois) : Modécate®, HaldolDécanoas®.

► **Indications :**

L'effet antipsychotique :

- ♦ Contrôle des hallucinations et du délire.
- ♦ Cet effet est d'autant plus marqué que les symptômes psychotiques sont aigus. Il est bien moindre sur des symptômes anciens, résiduels fixés.

L'effet sédatif : Les neuroleptiques sont de très puissants tranquillisants agissant sur :

- › L'excitation psychomotrice (état maniaque, confusion agitée)
- › L'hypersensibilité affective avec réduction de la réactivité émotionnelle.
- › L'agitation anxieuse.
- › L'agressivité.
- › Les troubles du caractère et du comportement mal contrôlables par les mesures psychologiques et les anxiolytiques, des états démentiels en particuliers.

► **Effets indésirables :**

1. Effets neurologiques : effets extrapyramidaux :

- ✚ **Les Dystonies :** Contractures musculaires du cou, de la bouche, de la face, du, avec mouvements involontaires variables dos (torticolis, trismus, ouverture buccale forcée), crises oculogyres avec plafonnement du regard.
- ✚ **L'Akathisie :** Impossibilité de tenir en place avec impatience incoercible des membres inférieurs. Sensations très inconfortables
- ✚ **Le Parkinsonisme :** Tremblements, rigidité musculaire, diminution des mouvements.
- ✚ **Les dyskinésies tardives :** Effet indésirable tardif, grave en raison du risque d'irréversibilité et de ses conséquences handicapantes. Ce sont des mouvements anormaux qui touchent principalement la zone buccale (mâchonnements, grimaces, tics linguaux, déglutitions bruyantes), mais peuvent s'étendre à toute la musculature corporelle (mouvements des membres, balancements du tronc, piétinements).
- ✚ **Le syndrome malin des neuroleptiques :**
 - Accident très rare mais gravissime, caractérisé par la survenue d'une hyperthermie, d'une rigidité musculaire intense de troubles de conscience, d'un choc cardio-respiratoire.
 - Le traitement relève de la réanimation spécialisée.

- Le pronostic vital est en jeu, d'où l'arrêt instantané des neuroleptiques en cas de suspicion :
 - × **Rigidité musculaire** (avec **élévation des CPK**) et **hyperthermie** ($t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$)
 - × Troubles neurovégétatifs (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, tension artérielle variable),
 - × Troubles de conscience,
 - × Hyperleucocytose et déshydratation
 - × En l'absence de traitement : décès possible en 24-48 heures (20% de mortalité).
- CAT :
 - Interruption du traitement NL au moindre doute** (+ hospitalisation)
 - Transfert en réanimation
 - Traitement symptomatique (**antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation**) +/- agoniste dopaminergique (bromocriptine jusqu'à 60 mg/j per os) ou dantrolène (2 à 10 mg/kg/j IV ou 200 mg/j PO)

2. **Effets indésirables somatiques :**

- ☑ Sécheresse de la bouche, qui favorise les surinfections (candidoses, gingivites, caries dentaires). Prévention : bonbon acidulés sans sucre.
- ☑ Flou visuel.
- ☑ CI : Précipitation d'un glaucome à angle fermé.
- ☑ Dysurie, rétention d'urine.
- ☑ Constipation, fécalome et iléus paralytique chez les sujets âgés mal surveillés.
- ☑ Hypotension orthostatique : elle est fréquente avec les sédatifs beaucoup moins prononcée avec les neuroleptiques puissants.
- ☑ Des morts subites par arythmie ventriculaire ont été rapportées : Barnetil®, Droleptan®.
- ☑ Prise de poids.
- ☑ Gynécomastie, galactorrhée.
- ☑ Vulnérabilité à la température ambiante, avec hyperthermie lors des fortes chaleurs.
- ☑ Photosensibilisation. Prévention par la protection cutanée (crèmes « écran total ») et/ou le recours aux autres neuroleptiques.

II. **Les psychoanaleptiques ou psychostimulants :**

A. **Antidépresseurs :**

Les antidépresseurs ou thymoanaleptiques (Delay) sont des médicaments capables d'améliorer les états dépressifs. Il existe cinq grands groupes d'antidépresseurs :

1. Les dérivés de structure tricyclique ou «imipraminiques»,
2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou IMAO,
3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (I.R.S.),
4. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5. Les autres antidépresseurs.

① **Les antidépresseurs tricycliques, Clomipramine (anafranil), Amitriptyline (larxyl) :**

➤ **Mécanisme d'action :**

Inhibent la recapture présynaptique de la noradrénaline et la sérotonine.

➤ **Contres indications :**

En cas de glaucome à angle fermé, trouble du rythme cardiaque et épilepsie.

➤ **Effets indésirables :**

Sécheresse buccale, constipation, hypoTA, troubles de l'érection et de l'éjaculation, prise de poids.

② Les antidépresseurs IMAO :

Ne sont pratiquement plus utilisés

③ Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ISRS :

- Ces antidépresseurs bloquent sélectivement la recapture de la sérotonine.
- Ils sont efficaces, bien tolérés et tout à fait maniabilés.
- Leur voie d'administration est orale, à l'exception du Seropram® qui peut être administré par voie IV lente.
- Ils sont indiqués dans les épisodes dépressifs et dans certains troubles anxieux (Trouble panique, TOC et bientôt, Etats de stress post-traumatiques).
- Leurs effets indésirables les plus fréquents sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.
- Ils ne nécessitent pas de bilan pré-thérapeutique particulier, contrairement aux imipraminiques.

B. Thymorégulateurs :

1. Lithium :

- Téralith 250, teralithp 400 et neurolithium, sont utilisés après un bilan clinique et biologique complet.
- Surveillance de la lithémie, taux thérapeutique se situe entre 0.6 et 1.2 meq/l
- Indication, état maniaque et prévention de rechute de troubles bipolaires.
- Contre-indication en cas d'insuffisance rénale, premier trimestre de grossesse et l'hypernatrémie.

2. Carbamazépine « tégrétole » :

- Indication en cas d'épisode maniaque et prévention de rechute du trouble bipolaire
- Effets secondaires, somnolence, ataxie, éruptions cutanées, leucopénie
- Contre-indications ; grossesse, allaitement, troubles du rythme cardiaque, glaucome, troubles prostatiques, insuffisance rénale, hépatique, cardiaque.

3. Valproate :

- Trois formes :
 - acide valproïque « dépakine »,
 - divalproate « dépakote »,
 - valpromide « dépakine »
- Indications : épisode maniaque, état mixte,
- Effets secondaires : nausées, vomissement, prise de poids, tremblement des extrémités, sédation, thrombopénie.