

Les psychotropes

Dr.A.Rahoui
Service de psychiatrie
Département Médecine
Laboratoire de recherche TOXICOMED

Définition:

- « **Trope** » = qui agit, qui donne une direction
« **Psycho** » = à l'esprit ou au comportement Substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, quelque soit le type de cette modification (J. Delay, 1957)

Classification:

La classification de Delay et Deniker (1956) est la suivante :

Psycholeptiques: Diminuent l'activité mentale

- Hypnotiques
- Neuroleptiques
- Anxiolytiques

Psychoanaleptiques: Augmentent l'activité mentale

- Noo-analeptiques (amphétamine)
- Antidépresseurs
- Thymorégulateurs

Psychodysleptiques: perturbent l'activité mentale

- Hallucinogènes (LSD)
- Toxicomanogènes (morphiniques)

Neuroleptiques:

Neuroleptiques ou Antipsychotiques

« **qui saisit le nerf** »

- Découverte des propriétés neuroleptique de la chlorpromazine en 1955 par Delay et Deniker.
- Synthèse de l'halopéridol en 1958 par Paul Janssen.

Neuroleptiques: indications

- **Traitement des psychoses aiguës:** accès maniaques, psychoses délirantes aiguës
Traitement des psychoses chroniques: Schizophrénie, délires paranoïaques ...
- **Traitement symptomatique de courte durée** des états d'agitation et d'agressivité +/- persistants
Traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (enfant) .
- **Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères** associés ou non aux troubles bipolaires / Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire
- **En association avec un antidépresseur**, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.
- **Traitement symptomatique de courte durée** de l'anxiété d'origine psychotique de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles

Neuroleptiques:

- Les Neuroleptiques sont des bloquants des récepteurs dopaminergiques.
- Leurs effets pharmacologiques sont le reflet du blocage de l'hyperactivité dopaminergique centrale et de la réduction des troubles comportementaux qui s'ensuivent. Ces effets peuvent se résumer comme suit :
- a. au niveau méso-limbique, le contrôle des symptômes positifs, ou effet anti-productif.
- b. au niveau nigro-strié, des syndromes extra-pyramidaux :
 - akinésie, tremblement
 - dyskinésie : soit dyskinésies précoces dès la 1^e prise souvent, de type choréiques et les dyskinésies tardives.
- c. au niveau méso-cortical, la production de symptômes négatifs de la schizophrénie, troubles cognitifs .
- d. au niveau hypothalamo-hypophysaire, une augmentation de la prolactine, des galactorrhées, voire des gynécomasties.
- e. au niveau du centre du vomissement (CTZ hors barrière hémato-encéphalique) : effet antiémétique.

Caractéristiques pharmacocinétiques :

Résorption:

Bonne par voie orale, pratiquement complète 3 heures après injection IM

Temps de demi-vie:

-Très variable: 3-30 heures.

-La plus part a des 1/2 vies longues □ prise unique quotidienne –

Métabolisme :

Hépatique (important) □ nombreux métabolites (certains sont très importants pour l'activité thérapeutique).

Classification des neuroleptiques:

Plusieurs familles chimiques distinctes constituent la classe des antipsychotiques-neuroleptiques conventionnels.

-Phénothiazines : chlorpromazine.

-Butyrophénones : halopéridol .

-Thioxanthènes: flupenthixol.

-Benzamides : amisulpride.

- Les neuroleptiques atypiques: actuellement disponibles sont (antipsychotique de deuxième et troisième génération):

Clozapine

Risperidone

Olanzapine

Quétiapine

Ziprazidone

Aripiprazole

- Les antipsychotiques atypiques ont donc pour propriétés :
- un effet antidopaminergique D2 mesolimbique, recherché
- un effet anti-D2 nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT2A
- un effet anti-D2 hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5HT2A
- un effet anti-D2 meso-cortical possiblement responsable pour une part des symptômes négatifs tempéré par le blocage 5HT2A .
- Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

Neuroleptiques: Effets secondaires:

-Extrapyramidaux:

*Dyskinésies précoces aiguës.

*Dyskinésies tardives.

-Syndrome parkinsonien:

-Syndrome hyperkinétique:

*Akathisie: difficultés de rester assis, allongé ou debout trop longtemps.

*Tasikinesie: deambulation forcée, impossible de rester en place.

*Abaissement du seuil epileptogène.

-Neurovégétatifs anticholinergiques.

- Cardiovasculaires: hypotension orthostatique et troubles du rythme.
- Endocriniens: prise de poids, aménorrhée, galactorrhée, impuissance sexuelle.
- Psychiques: indifférence psychomotrice, états dépressifs, états confusionnels, anxiété.
- Autres: mort subite, agranulocytose, ictère cholestatique, photosensibilisation, allergies cutanée, dépôts pigmentaires cornéens et tégumentaires.

Le syndrome malin : une catatonie fébrile (en rapport avec une dérégulation de la température interne) est un tableau clinique associant :

- une augmentation de la température corporelle (la température monte de jour en jour) .
- un syndrome extrapyramidal avec de grandes contractures .
- des signes de lyse musculaire, avec élévation des CPK, myoglobininurie et sa conséquence l'insuffisance rénale.
- des troubles neurovégétatifs, sueurs, dérégulation de la pression artérielle.
- à l'extrême, le décès.

C'est une urgence nécessitant une prise en charge en réanimation.

Chlorpromazine Largactil

Haloperidol Haldol

Lévopromazine Nozinan

Thioridazine Melleril

Fluphénazine: Moditen , Modecate

Pipotiazine: Piportil

Sulpiride: Dogmatil

Amisulpride: Solian
Clozapine: Leponex
Loxapine: Loxapac
Rispéridone :Risperdal
Olanzapine: Zyprexa
Quétiapine
Aripiprazole: Abilify

- Neuroleptiques d'action prolongée NAP.
- Antipsychotique d'action prolongée APAP.

Ils sont utilisés dans les psychoses chroniques avec mauvaise compliance thérapeutique.

Leur action a une durée variable de deux à quatre semaines et la plus part en IM.

Haldol Decanoas / Piportil / Modécate / Risperdal Consta.

Anxiolytiques:

- Ils réduisent la tension émotionnelle et l'anxiété .
- Représentés par les benzodiazépines et les carbamates.

Anxiolytiques: Benzodiazepines

Ils ont un effet :

Anxiolytique sédatif.
Myorelaxant.
Hypnotique.
Anticonvulsivant.

Autres indications:

Anesthésiologie, gynécologie, petite chirurgie, tétanos, crises d'agitation,....

*On peut différencier les BZP selon:

leur structure chimique, demi vie d'élimination, propriétés pharmacologiques, délai d'apparition du pic plasmatique.

Avant leur prescription il faut:

- Repérer les personnes avec tendances toxicomaniaques.
- Le TRT doit être inférieure à 3 mois et les plus faibles doses possibles.
- Poser les indications avec rigueur.
- Dès le début du TRT il faut déterminer la durée.
- Surveiller le TRT.
- Arrêt progressif du produit.

Effets secondaires:

- Somnolence ,fatigue, faiblesse musculaire, ataxie, troubles de la coordination.
- Parfois des amnésies avec parfois des effets paradoxaux et ou agitation .

Toxicité:

L'intoxication grave nécessite des soins intensifs

et l'administration d'un antagoniste :le Flumazenil ou Anexate en IV.

Pharmacodépendance:

Une dépendance physique et psychique.

Contre indication:

- *La myasthénie.
- *Insuffisance respiratoire.
- *Avec prudence chez la femme enceinte et les conducteurs de véhicules.
- *Toxicomanie .

Chlorazepate Dipotassique :Tranxene

Lorazepam : Temesta

Diazepam :Valium

Prazepam :Lysanxia

Bromazepam :Lexomil

Alprazolam :Xanax

Anxiolytiques: Carbamate

- Meprobamate :Equanil.
- Pic plasmatique en 1à 2 heure.
- Demie vie est de 10 heures.
- Une dépendance physique et psychique.
- Des confusions lors du sevrage.

Anxiolytiques: Autres

- Certains neuroleptiques: Levomepromazine, Thioridazine, Alimemazine.
- Beta bloquant.
- Certains antidépresseurs: Amitriptylline Trimipramine....
- Buspurone :Buspar .

Hypnotiques:

- Cette classe thérapeutique était représentée par les barbituriques .
- Éliminés à cause de leur toxicité.
- Barbital :Neurinase , Butobarbital : Soneryl...
- Les substances à action hypnotiques sont empruntées à diverses catégories chimiques.
- Les BZP sont les plus utilisées.

Hypnotiques:

Les hypnotiques BZP:

Nitrazepam :Mogadon / Flunitrazepam :Rohypnol / Triazolam :Halcion.

- *Ils raccourcissent le délai d'apparition du sommeil et augmentent le temps du sommeil.
- *Une durée de 15 à 30 jours.
- *La pharmacodépendance est d'apparition rapide.

Hypnotiques neuroleptiques:

Phenergan Theraléne Nozinan Melleril

Autres :

- Zopiclone :Imovane
- Zolpidem :Stilnox
- Melatonine

Antidépresseurs :

- Les antidépresseurs tricycliques (TCA) avec l'amitriptyline et l'imipramine ont été les premiers découverts, suivi par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), irréversibles et non sélectifs comme la phénelzine et la pargyline.
- Les effets indésirables, en particulier la cardiotoxicité des TCA (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO (interactions avec la tyramine alimentaire, le fameux cheese effect) ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.
- La notion de sélectivité est alors apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (NA) ou de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT).
- Actuellement les molécules en développement innovent par leur mécanisme d'action : les sous types de récepteurs sérotoninergiques.

Antidépresseurs : Les Imipraminiques:

*Ce sont des tricycliques (Ex : Imipramine= Tofranil). Ils inhibent le recaptage des monoamines.

*Certains ont une action sédatrice (Ex: Amitriptyline: Laroxil). -D'autres ont une action psychostimulante (Ex: Desipramine: Pertofran).

*Ne sont actifs qu'après 2 à 3 semaines de TRT chez les patients déprimés.

Effets secondaires :

- Action anti cholinergique centrale :état confusionnel.
- Action anti cholinergique périphérique : sécheresse de la bouche.
- Action adrénolytique alpha : hypotension orthostatique. -Risque de suicide à cause de la levée de l'inhibition psychomotrice.
- Inversion de l'humeur et passage à l'état maniaque.
- Effets cardiaques: tachycardie et augmentation de l'excitabilité cardiaque □ arythmies.

Antidépresseurs : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

- Les IMAO inhibent la dégradation des monoamines par la monoamine oxydase.
- Ils ont une action non spécifique qui concerne toutes les monoamines (NA, A, DA et 5-HT).
- Leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques sont proches de celles des imipraminiques.
 - * Ils s'en distinguent par:
 - l'absence d'effets anticholinergiques.
 - un délai d'action plus long (3 semaines).

- des effets cardiovasculaires importants.
- Cardiovasculaires: hypotension orthostatique, crises hypertensives. - Centraux: excitation, euphorie insomnie.
- Autres: Hépatites fulminantes: accident observé surtout avec les hydrazides.

- **Interactions médicamenteuses :**

Très nombreuses:

- Potentialisation des effets des barbituriques par inhibition de leur inactivation.
- Tremblements et sueurs profuses en cas d'association aux anti-parkinsoniens anticholinergiques.
- L'association à un inducteur enzymatique (ex: phénobarbital) peut provoquer la survenue d'une hépatite fulminante.
- Accidents très graves après association aux sympathomimétiques antihypertenseurs, imipraminiques, réserpine, morphiniques

Antidépresseurs : Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRS)

- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la Sérotonine, avec très peu ou absence d'effet sur le recaptage de la Noradrénaline ou des autres monoamines .
- Très faible effet sur les autres récepteurs, type alpha-adrénergiques, cholinergiques et histaminergiques, ce qui les distingue des tricycliques.
- Sont en général très peu fréquents, et relativement bien tolérés par les patients:
 - Gastro-intestinaux: Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie.
 - Centraux: céphalées, somnolence, vertiges.

Antidépresseurs : Les antidépresseurs non tricycliques non IMAO

- Il s'agit d'un groupe très hétérogène .
- Certains produits revendiquent un délai d'action plus court et une meilleure tolérance que les imipraminiques (absence des effets anti-cholinergiques, et de toxicité cardiaque).
- Ex: Miansérine (Athymil): bloquant des récepteurs adrénergiques Alpha-2 présynaptiques.
- Viloxazine (Vivalan): stimulation des récepteurs post-synaptiques β -adrénergiques.

Antidépresseurs :

Tricycliques:

Amitriptiline : Laroxyl

Imipramine: Tofranil

Opipranol: Insidon

Clomipramine : Anafranil

Maprotiline : Ludiomil

IMAO réversibles :

Moclobémide : Aurorix

ISRS:

Fluoxétine : Prozac
Sertraline : Zoloft
Paroxétine : Deroxat

LES THYMOREGULATEURS: LES SELS DE LITHIUM

- Action curative dans les psychoses maniaco-dépressives lors d'accès maniaques.
- Action préventive des rechutes, en particulier quand les phases maniaques prédominent.

- Gluconate de Li : Neurothilium
- Carbonate de Li: Teralithe

Absorption: Rapide, après administration orale.

Pratiquement complète après 6-8 h. Pic après 0.5-2h.

- Posologie faible au début puis augmentée progressivement.
- 2 prises journalières pour éviter un pic nyctéméral (possibilité d'une prise par jour).
- Dosage de la lithiémie indispensable: tous les jours au début puis une fois tous les 15 jours et enfin une fois par mois.

Effets secondaires :

- D'ordre digestif: nausées- vomissements- diarrhée.
- D'ordre psychique: sédation- ralentissement.
- D'ordre musculaire: hypotonie.
- Tremblements des mains. - Prise de poids. Pharmacologie
- Polyurie - polydipsie - goitres thyroïdiens.
- Insuffisance rénale - Œdèmes de la face et des chevilles.

Intoxication Par surdosage :

réanimation (possibilité de toxicité cardiaque et neurologique).

Contre-indications :

- Insuffisance rénale, traitement diurétique ou régime hypo- ou désodé.
- Cardiopathies décompensées, antécédents de trouble du rythme cardiaque
- . - Femmes enceintes ou allaitantes.

LES THYMOREGULATEURS :

Carbamazepine :Tegretol cp 200 -400 mgLP

*Lorsque les sels de lithium sont contre indiqués ou les dosage sont impossible.

*Les effets secondaires les plus fréquents sont:

Nausées , vomissements, diplopie, vertiges,ataxie.

Exceptionnellement anemie,aplasie ,agranulocytose.

L'acide Valproïque :Depakine :250mg-500mg ,sol buv.

La demie vie est de 8 heures.

Effets secondaires :nausées, tremblements des mains, rarement
hepatite,dysfonction plaquettaire.

Diprolacetamide: Depamide