

# UNITE D'ENSEIGNEMENT: « PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

# PLAN

## Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

## Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

## Thème 3:

LES ANTALGIQUES

## Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

## Thème 5:

LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

## Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

## Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

---

Thème 7:

# LES PSYCHOTROPEs

# PLAN

---

- Généralités
- Chapitre I : Les Anxiolytiques
- Chapitre II: Les Hypnotiques
- Chapitre III: Les Antidépresseurs
- Chapitre IV: Les Neuroleptiques ou Antipsychotiques
- Chapitre V: Les Normothymiques
- Chapitre VI: Addictions et traitements substitutifs

# Généralités

---

## 1. Définition:

Les psychotropes sont des médicaments utilisés en psychiatrie dont le but est de traiter les maladies mentales aiguës ou chroniques, dans le but d'une réinsertion sociale des patients

Les psychotropes ont la propriété de modifier l'activité mentale, soit par leurs propriétés sédatives, soit par leurs propriétés stimulantes.

# Généralités

## 2. Psychotropes: 4 groupes

- **Psycholeptiques** (= sédatifs psychiques)  
ANXIOLYTIQUES, HYPNOTIQUES, NEUROLEPTIQUES...
- **Psychoanaleptiques** (=stimulants psychiques)  
ANTIDÉPRESSEURS
- **Psychoisoleptiques** (=régulateurs psychiques = thymorégulateurs  
→ traitement des troubles de l'humeur)  
LITHIUM
- **Psychodysleptiques** (=perturbateurs psychiques): produits  
toxicomanogènes entraînant pharmacodépendance et perturbant  
l'activité mentale (stupéfiants, hallucinogènes, morphine...)

# Rappel pharmacologique

La synapse au niveau du SNC:

- Neurone pré-synaptique:

Vésicules au niveau du bouton terminal qui contient le neurotransmetteur ou neuromédiateur (noradrénaline, dopamine, serotonine...)

- Fente synaptique:

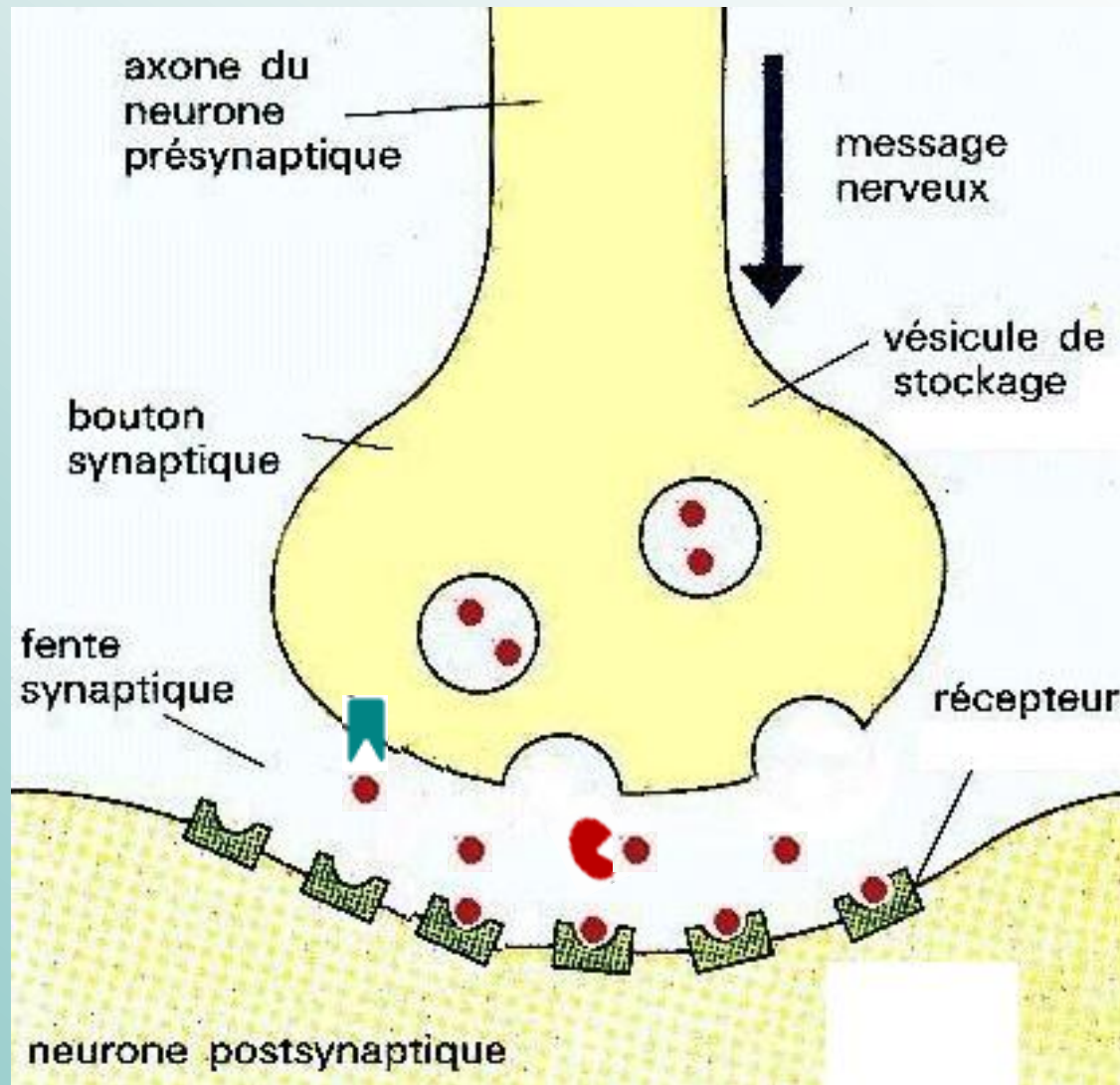
En réponse à un influx nerveux il y a libération du NT dans la fente synaptique

- Neurone post-synaptique:

Fixation du NT sur les récepteurs post-synaptiques et transmission du message

- Enzymes de dégradation et des système de recapture

# Rappel pharmacologique





# Chapitre I:

# LES ANXIOLYTIQUES

# Anxiolytiques

## I. Benzodiazépines

❖ Principales molécules:

- Alprazolam XANAX®
- Bromazépam LEXOMIL®
- Clobazam URBANYL®
- Diazépam VALIUM®
- Lorazépam TEMESTA®
- Oxazépam SERESTA®
- Prazépam LYSANXIA®
- Clorazépate TRANXENE®

# Anxiolytiques

---

- ❖ Propriétés pharmacologiques:
  - Action anxiolytique
  - Action sédatrice et hypnotique
  - Action myorelaxante (tétrazépam MYOLASTAN®)
  - Action anticonvulsivante (Diazépam VALIUM®)

# Anxiolytiques

## ❖ Mécanisme d'action:

Les BZD se fixent sur un site du récepteur GABA, facilitant la transmission gabaergique, et sont responsables de l'effet anxiolytique (pas d'action si le GABA n'est pas fixé sur le récepteur)

Schéma

## ❖ Pharmacocinétique:

- Molécules à demi-vie courte (élimination rapide: oxazépam, lorazépam...)
- Molécules à demi-vie longue (élimination lente: diazépam, prazépam...)

# Anxiolytiques

## ❖ Indications:

### - Formes orales:

- **Angoisse, anxiété**
- **A**djuvant des cures de désintoxication alcoolique (prévention et traitement du *Délirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique)
- Insomnie et terreurs nocturnes de l'enfant
- Contractures musculaires douloureuses

### - Formes injectables:

- **Crise d'angoisse aiguë, agitation**, delirium tremens, épilepsie
- Prémédication lors d'interventions chirurgicales et d'explorations fonctionnelles
- Tétanos, contractures musculaires hyperalgiques

### - Formes rectales:

- Prévention et traitement de la crise convulsive de l'enfant

# Anxiolytiques

## ❖ Effets indésirables:

- **Diminution de la vigilance, somnolence** (attention conducteurs)
- Amnésie antérograde (« drogue du viol »)
- Comportements paradoxaux: irritabilité, excitation, agressivité (rare)
- Dépendance et accoutumance (utilisation prolongée et/ou à fortes doses) → limiter la durée de traitement
- Phénomènes de rebond: réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement: « rebond » d'anxiété → phénomènes limités par un arrêt progressif du traitement par BZD
- Dépression respiratoire, réactions allergiques, troubles cardio-vasculaires

## ❖ Contre-indications:

- Insuffisance respiratoire
- Myasthénie

# Anxiolytiques

- ❖ Conduite du traitement:
  - Instauration du traitement progressive (prescrire à la plus faible posologie efficace)
  - Durée de traitement la plus courte possible
  - Arrêter le traitement de façon PROGRESSIVE en cas d'utilisation prolongée et/ou à forte posologie (syndrome de sevrage)
  - Personne âgée: posologies diminuées par 2 ou 3. Préférer les molécules à demi-vie courte.
  - Attention aux conducteurs
  - Pas d'alcool, de cannabis, autres drogues → potentialisation de l'action des BZD avec risque +++ de diminution des reflexes, majoration de la somnolence  
(Attention aux médicaments contenant de l'alcool)

# Anxiolytiques

## II. Autres anxiolytiques

- Buspirone BUSPAR®


- Anxiolytique d'efficacité comparable à celle des BZD, dénué d'effets sédatifs, myorelaxants ou anticonvulsivants
- Délai d'action retardé et efficacité inter-individuelle variable
- Peu de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt, peu d'altération des capacités psychomotrices et cognitives.

- Hydroxyzine ATARAX®

- Antihistaminique H1, utilisé comme sédatif, anxiolytique et antiprurigineux
- EI anticholinergiques (CI: glaucome, adénome prostatique), somnolence
- Peu de dépendance et de syndrome de sevrage



# Anxiolytiques

- Méprobamate EQUANIL®  **Suspension AMM 10/01/2012**
- Effet anxiolytique, sédatif, myorelaxant, hypnotique à forte dose
- Somnolence diurne surtout en début de traitement
- Possibilité de dépendance avec risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal lors des traitements à forte dose

## Chapitre II:

LES HYPNOTIQUES

=

Médicaments de l'insomnie

# Hypnotiques

## I. Molécules les plus utilisées:

### 1. Benzodiazépines hypnotiques

- À action intermédiaire:
  - Lormétazépam NOCTAMIDE ®
  - Loprazolam HAVLANE®
- À action prolongée:
  - Flunitrazépam ROHYPNOL®
  - Estazolam NUCTALON ®

### 2. Autres molécules = Apparentés aux BZD

- Zopiclone IMOVANE®
- Zolpidem STILNOX®

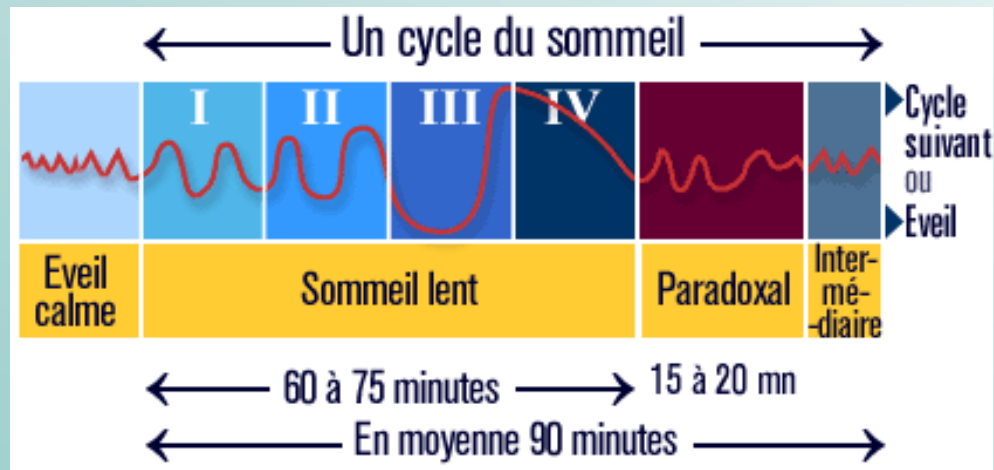
# Hypnotiques

## ❖ Propriétés pharmacologiques des BZD:

Les BZD hypnotiques **perturbent l'architecture du sommeil**.

- Diminuent le délai d'endormissement
- Augmentent la durée totale du sommeil
- Diminuent la durée du sommeil paradoxal

**Dépendance et syndrome de sevrage** à l'arrêt lors d'utilisation prolongée et/ou à forte dose



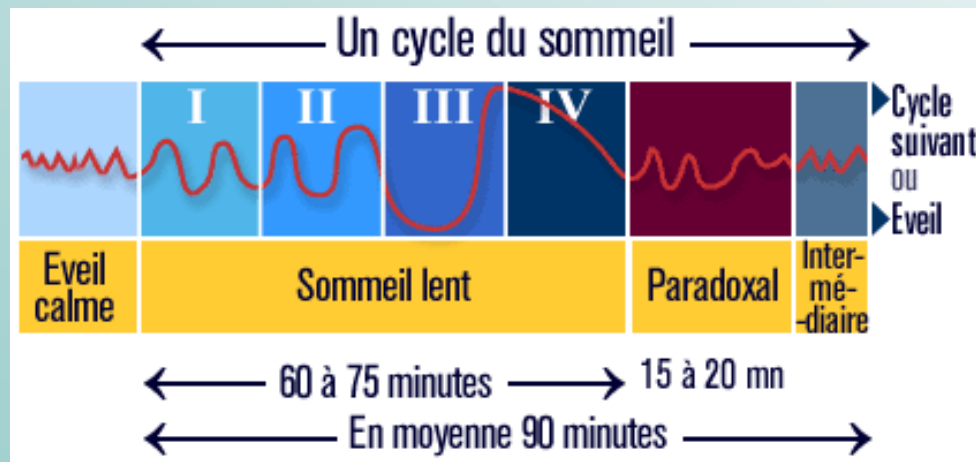
# Hypnotiques

## ❖ Avantages des autres molécules:

Les apparentés aux BZD **respectent mieux la physiologie du sommeil:**

- Diminuent le délai d'endormissement
- Diminuent le nombre de réveils nocturnes
- Prolongent les phases 3 et 4 de sommeil lent
- N'altèrent pas le sommeil paradoxal

**(Moins) d'accoutumance et moins de dépendance**



# Hypnotiques

---

- ❖ Réglementation sur la prescription des hypnotiques
  - La durée de prescription est légalement limitée à **4 semaines** pour les BZD et apparentés
  - Exception: prescription légalement limitée à 2 semaines pour le Flunitrazépam ROHYPNOL®

# Hypnotiques

## ❖ Conduite du traitement:

- Prise unique le soir au coucher
- Arrêt progressif

## ❖ Effets indésirables:

- Somnolence diurne, diminution de l'attention, sensations vertigineuses, hypotonie
- Réactions paradoxales plus rarement (notamment avec le flunitrazépan ROHYPNOL®: euphorie avec levée des inhibitions et amnésie antérograde)
- Dépendance
- Syndrome de sevrage

# Hypnotiques

## ❖ Conseils au patient

### Mesures hygiéno-diététiques:

- Pas d'excitant le soir après 16h
- Repas léger le soir, à heure fixe
- Activité sportive de préférence le matin
- Respecter l'heure d'endormissement physiologique
- Pas de stimuli violents (télévision, ordinateurs...)
- Dormir dans une pièce fraîche, à l'abri du bruit
- Phytothérapie, homéopathie



# Hypnotiques

## II. Autres molécules:

- Anti-histaminique H1:

Anti-H1 utilisés comme hypnotiques en raison de leur effet sédatif  
EI anticholinergiques (bouche sèche, mydriase, constipation, élévation de la pression intra-oculaire, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique,...)

CI: glaucome, adénome prostatique

- Alimémazine THERALENE®

- Associations:

Acéprométazine + méprobamate MEPRONIZINE®\*\*

Acéprométazine + acépromazine + clorazépate NOCTRAN® \*\*

\*\* **ARRET DE COMMERCIALISATION**

---

# Chapitre III: LES ANTIDÉPRESSEURS

# Antidépresseurs

## ❖ Définition

La dépression est un **trouble de l'humeur** se traduisant par une humeur dépressive, une incapacité constante à trouver du plaisir, modification du poids et/ou de l'appétit, troubles du sommeil, fatigue, perte de l'estime de soi, idées suicidaires...

## ❖ Physiopathologie

**Déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques (noradrénaline, sérotonine, dopamine) au niveau de la fente synaptique**

# Antidépresseurs

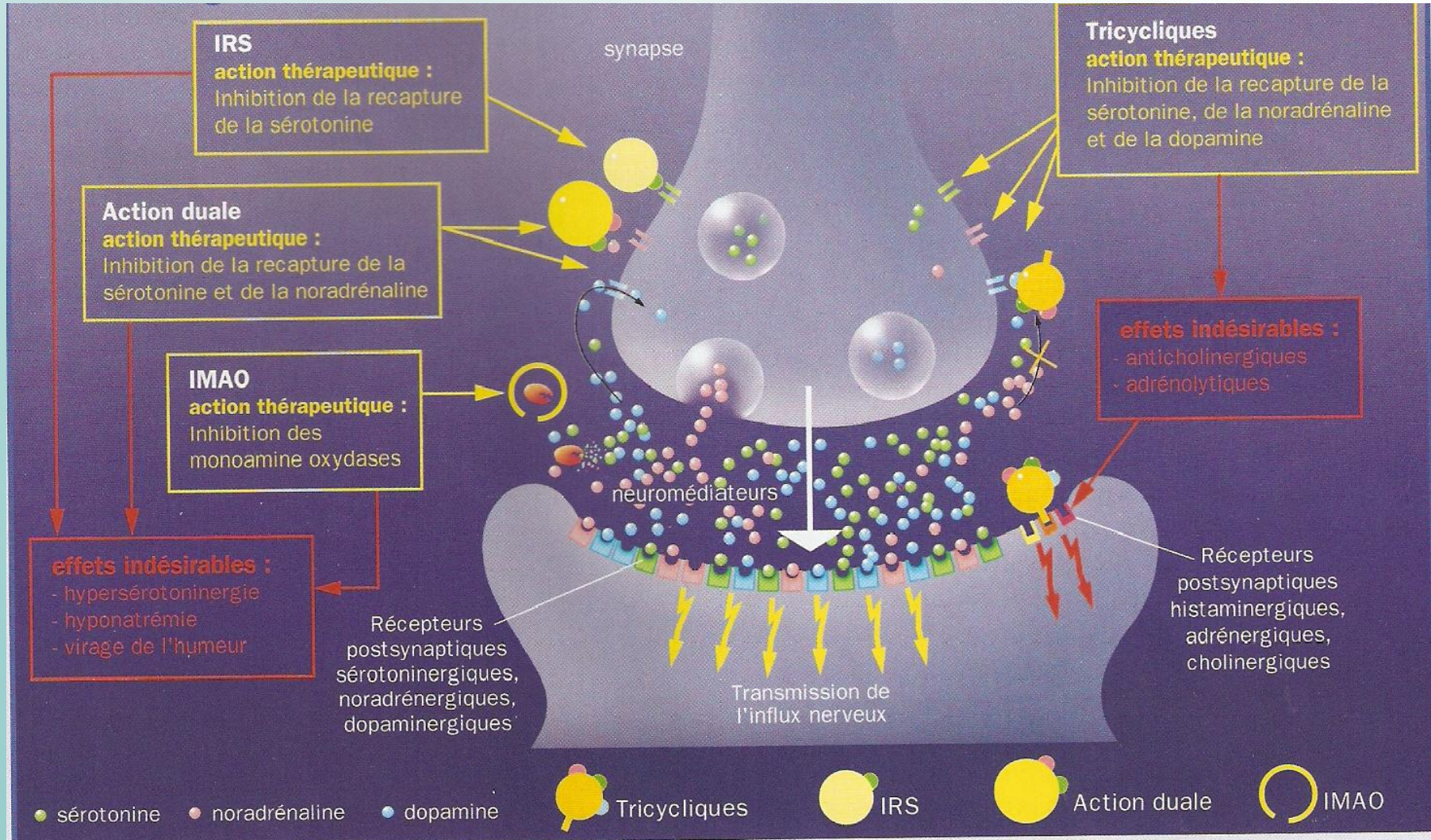
## ❖ Mécanisme d'action des ATD

Inhibition de la recapture d'un ou de plusieurs NT, dont l'effondrement des taux dans l'espace synaptique est à l'origine de la symptomatologie dépressive.

Ce sont donc les NT physiologiques eux-mêmes, par leur liaison aux récepteurs post synaptiques, qui sont actifs.



# Antidépresseurs



# Antidépresseurs

## ATTENTION:

- Délai d'action de 4 à 6 semaines, donc ne pas interrompre un traitement trop tôt pour cause d'inefficacité
- Le traitement dure au minimum 6 mois pour éviter les rechutes
- Arrêt du traitement quand rémission complète: réduction progressive de la posologie pour éviter toute réaction de sevrage avec sensations vertigineuses, céphalées, nausées, ...
- Si risque de dépression chronique: traitement d'entretien préventif



# Antidépresseurs

## ❖ Effets indésirables

- **Risque suicidaire**: action désinhibitrice précède le redressement de l'humeur et favorise le passage à l'acte
- **Effets anticholinergiques**: bouche sèche, constipation, mydriase, élévation de la pression intra-oculaire, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique,...
- **Insomnie** et **anxiété** pour les psychotoniques
- **Somnolence diurne** pour les sédatifs
- Confusion mentale (sujets âgés surtout)
- Effets neurologiques: ↓ seuil épileptogène
- Troubles digestifs: effets anticholinergiques avec constipation (tricycliques), perturbations hépatiques (tricycliques et IMAO), nausées, vomissements (ISRS, ISRSNa)

# Antidépresseurs

- **Effets cardio-vasculaires**: hypotension orthostatique (tricycliques et IMAO), crise hypertensive (IMAO)
- Chez les personnes âgées: hyponatrémie, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre

## ATTENTION:

Instauration d'un traitement antidépresseur → surveillance étroite:

- des E I
- de la **levée de l'inhibition psychomotrice** (passage à l'acte suicidaire)
- d'une éventuelle **inversion de l'humeur** avec virage maniaque (patient bipolaire)



# Antidépresseurs

## ❖ Classification des ATD

ATD = stimulants de l'humeur susceptibles de corriger la tristesse pathologique qui définit la dépression

- Inhibiteurs de la mono-amine oxydase = IMAO

Inhibition des **monoamine oxydases** = enzymes de dégradation des monoamines

- ATD imipraminiques = ATD tricycliques

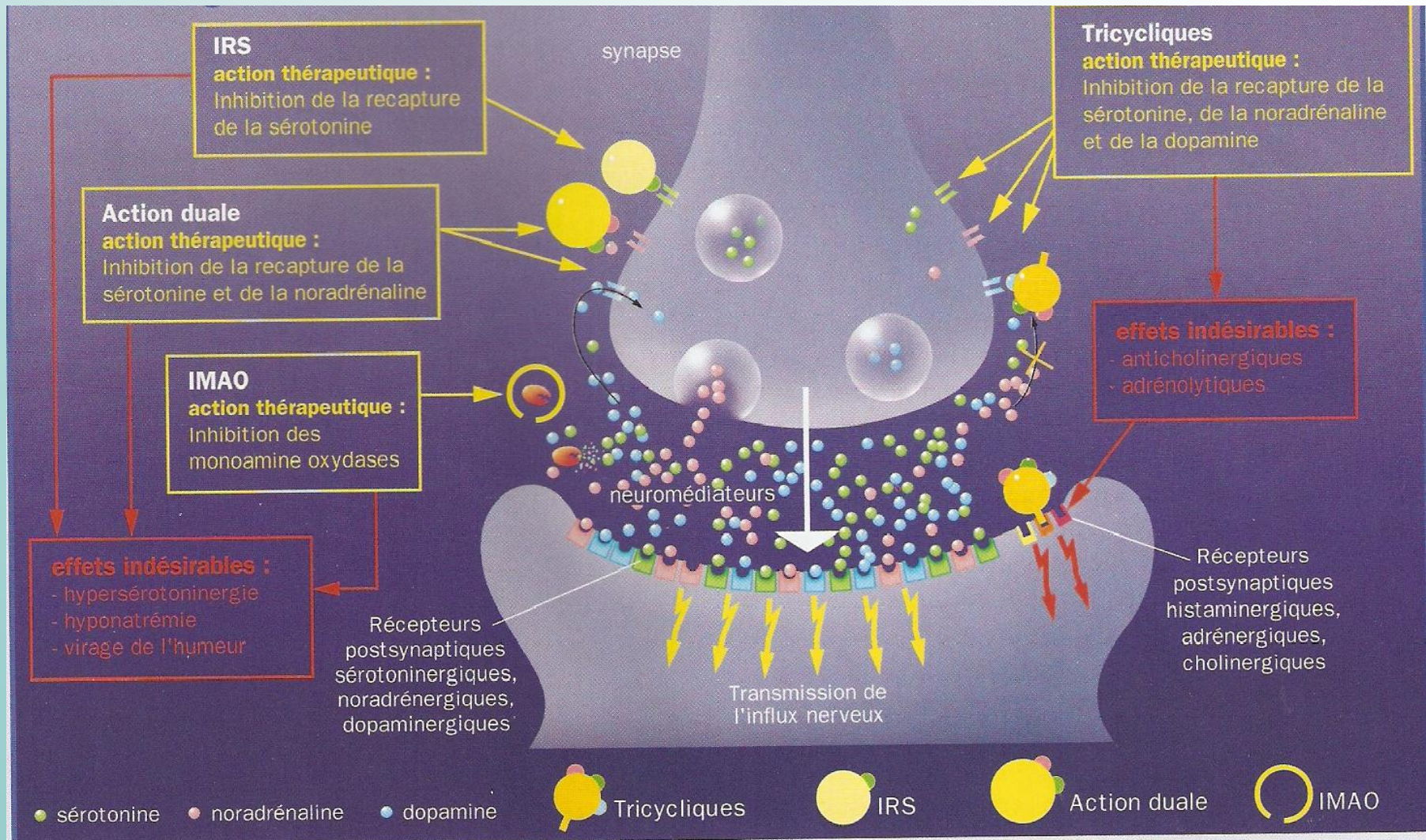
Inhibition de la recapture de la **sérotonine**, de la **noradrénaline** et de la **dopamine**

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS

- Antidépresseurs d'action duale = ISRSNa

Inhibition de la recapture de la **sérotonine** et de la **Noradrénaline**

# Antidépresseurs





# Antidépresseurs

## I. IMAO

- ❖ Molécule
  - Moclobémide MOCLAMINE ®

- ❖ Mécanisme d'action

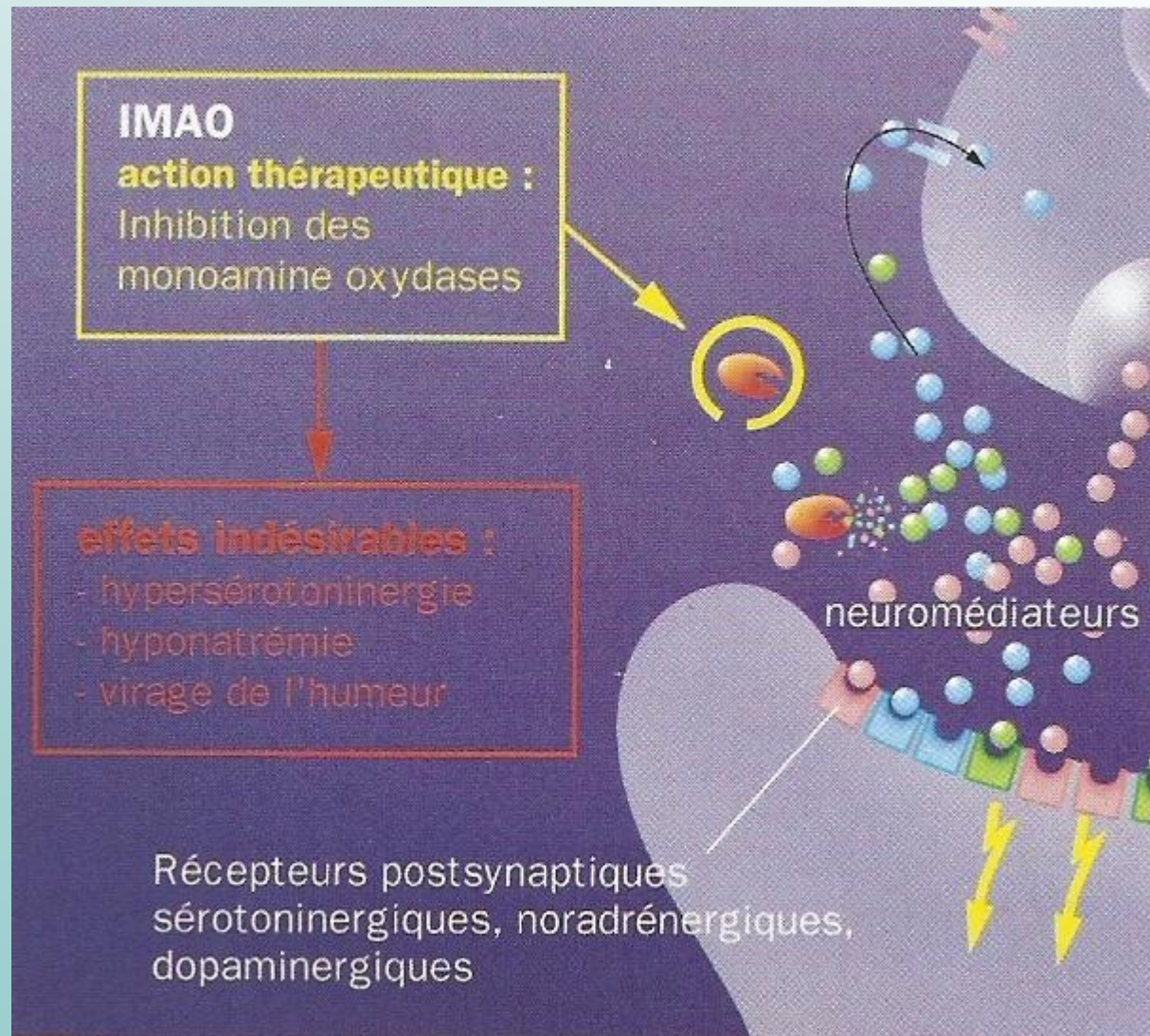
**Inhibition réversible de la monoamine-oxydase.** Ce blocage enzymatique diminue le catabolisme de la NA, sérotonine et DA, entraînant une **augmentation de la concentration** de ces neuromédiateurs dans la fente synaptique.

Le moclobémide se caractérise par sa tonalité très **psychostimulante**.

- ❖ Effets indésirables

Agitation, troubles du sommeil → administrer le traitement en début de journée (risque d'insomnies)

# Antidépresseurs



# Antidépresseurs

## II. ATD tricycliques

### ❖ Molécules

- Imipramine TOFRANIL®
- Clomipramine ANAFRANIL®
- Dosulepine PROTHIADEN®
- Maprotiline LUDIOMIL®
- Amitriptyline LAROXYL®

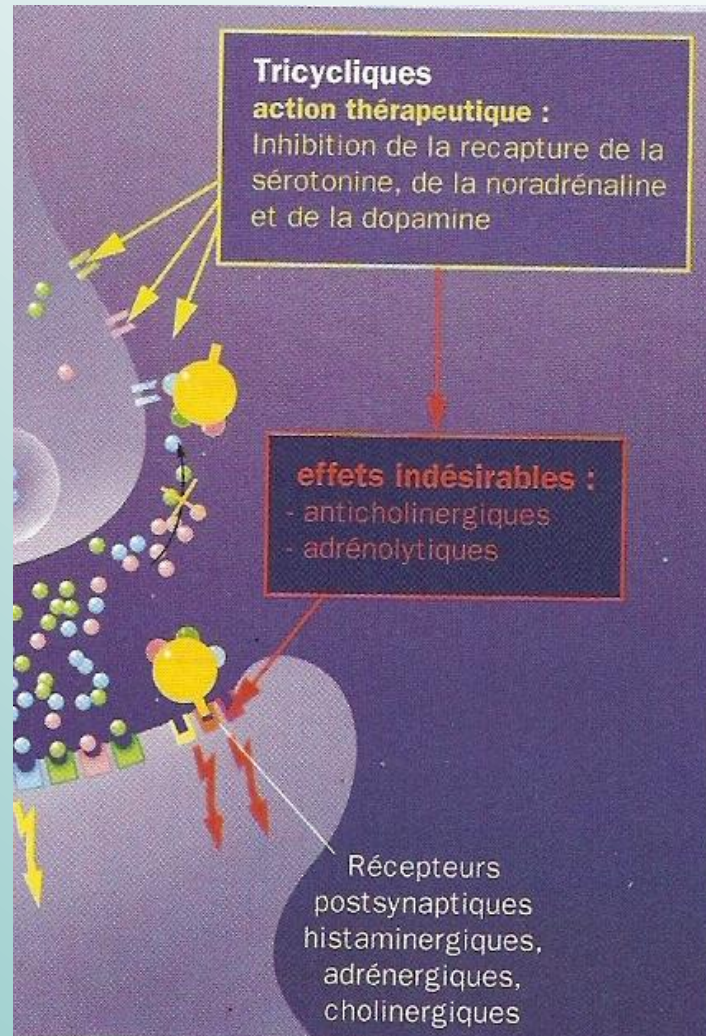
### ❖ Mécanisme d'action

Inhibition de la recapture de la sérotonine, de la NA et de la DA

Autre action pharmacologique par **liaison à des récepteurs postsynaptiques** → **effets indésirables anticholinergiques, adrénolytiques** (profil de tolérance médiocre)



# Antidépresseurs



# Antidépresseurs

- ❖ Effets indésirables +++ (actions sur les autres récepteurs)
  - Effets **anticholinergiques**: sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation,...
  - Effets adrénolytiques: **hypotension orthostatique** → éviter les changements de posture brutaux (lever)
  - Effets histaminiques: somnolence, surpoids
  - Troubles de la vigilance ou du sommeil (sédatifs/psychotoniques)
  - Cardiaques: troubles de la conduction
  - Risque suicidaire (association à un anxiolytique ou un neuroleptique)
  - Effets neurologiques: ↓ seuil épileptogène
  - Syndrome sérotoninergique non exclu

# Antidépresseurs

---

## ❖ Contre-Indications

- Glaucome
- Troubles urétroprostatiques

## ❖ Associations déconseillées

- IMAO A (Moclobémide)
- ISRS
- Alcool



# Antidépresseurs

## III. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

### ❖ Molécules

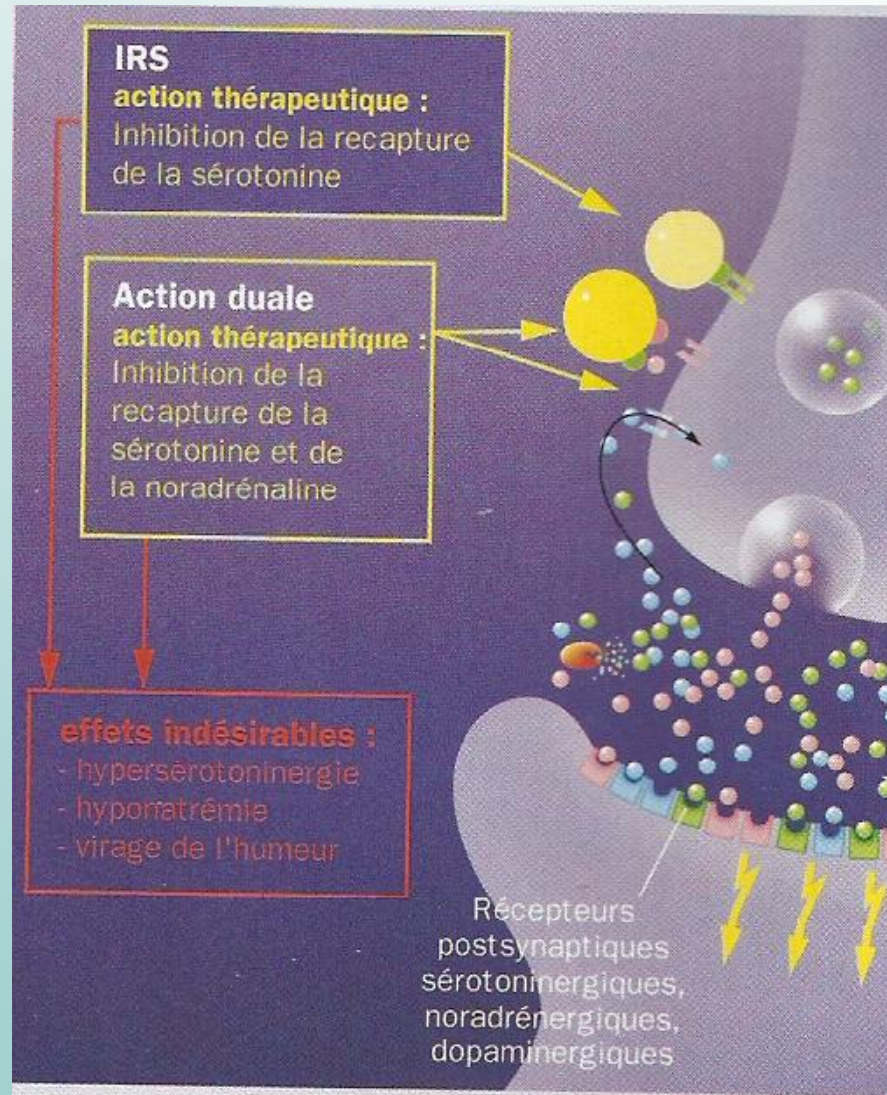
- Citalopram SEROPRAM ®
- Escitalopram SEROPLEX ®
- Fluoxétine PROZAC ®
- Paroxétine DEROXAT ®
- Sertraline ZOLOFT ®

### ❖ Mécanisme d'action

Inhibition **sélective** de la recapture de la sérotonine par le neurone pré synaptique

ISRS développent une activité à l'égard des récepteurs post synaptiques, mais **très faible** comparativement à celle des tricycliques.

# Antidépresseurs



# Antidépresseurs

## ❖ Effets indésirables

Avantage: ils sont aussi efficaces que les tricycliques mais présentent **moins d'effets indésirables**. En revanche, ils exposent au risque d'hyponatrémie et d'hypersérotoninergie.

- Troubles digestifs (nausées, voire vomissements)
- Céphalées, migraines
- Risque de syndrome sérotoninergique:
  - sueurs, diarrhées, tremblements, agitation, confusion, rigidité, variations tensionnelles, tachycardie
  - GRAVE+++: arrêt du ttt et hospitalisation
- Risque d'hyponatrémie qui peut être à l'origine de signes psychiques avec confusion mentale

# Antidépresseurs

## ❖ Interactions médicamenteuses

- AD: antidépresseurs sérotoninergiques, antidépresseurs imipraminiques, IMAO A, alcool, médicaments dépresseurs du SNC

ATTENTION: certains ISRS sont des **inhibiteurs enzymatiques!!**  
(fluoxétine, paroxétine)

# Antidépresseurs

## IV. Antidépresseurs d'action duale

### ❖ Molécules

- Milnacipran IXEL ®
- Venlafaxine EFFEXOR®
- Duloxétine CYMBALTA®

### ❖ Mécanisme d'action

Inhibition de la recapture de 2 neuromédiateurs: sérotonine et NA

Pas d'effets sur les récepteurs postsynaptiques

### ❖ Effets indésirables

Profil de tolérance satisfaisant +++ → moins d'effets anticholinergiques

Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnies, vertiges



	Tricycliques	ISRS	Action duale
Action anticholinergique	OUI	NON ou peu significative	NON
Risque d'hypersérotoninergie	OUI	OUI	OUI
Risque d'hyponatrémie	NON	OUI, surtout chez le sujet âgé, dénutri	OUI, surtout chez le sujet âgé , dénutri
Cardiotoxicité	+++	Rare	Rare
Constipation	OUI Mesures HD	Peu de risque	Peu de risque
Tbles de l'accommodation	OUI	Peu de risque	Peu de risque
Hypotension orthostatique	OUI	Peu de risque	Peu de risque
Sécheresse buccale	OUI	OUI +/-	OUI +/-

# Antidépresseurs

## V. Autres antidépresseurs

### ❖ Miansérine ATHYMIL®

Bonne tolérance (pas d'activité anticholinergique)

Action sédatrice recherchée chez les patients anxieux ou fortement insomniaques.

Prise le soir

EI: agranulocytoses (exceptionnelles) → surveillance hémato (NFS) si signes d'infection ou de fièvre

### ❖ Mirtazapine NORSET®

Antidépresseur sédatif proche de la miansérine pouvant induire des agranulocytoses

Prise le soir



# Antidépresseurs

## ❖ tianeptine STABLON®

Bonne tolérance

Antidépresseur adapté aux sujets vulnérables (sujets âgés)

## ❖ Millepertuis

Manifestations dépressives légères et transitoires

Peu d'effets indésirables, mais risque important d'interactions médicamenteuses en raison d'un puissant effet **INDUCTEUR ENZYMATIQUE** (AVK, contraceptifs oraux, ...)

!! Automédication

---

## Chapitre IV:

# LES NEUROLEPTIQUES OU ANTIPSYCHOTIQUES

# Neuroleptiques

## I°) La schizophrénie

### ✓ Définition:

Psychoses aiguës ou chroniques: ce sont des troubles graves de la personnalité, occasionnant une perte partielle ou totale de la réalité

### ✓ Physiopathologie:

La schizophrénie appartient au groupe des psychoses chroniques (prévalence dans la population: 0,2 à 1%). Elle comporte 2 versants: positif et négatif

- Hyperactivité Dopaminergique (DA) au niveau méso-limbique: effets positifs (délires, hallucinations...)
- Hypoactivité Dopaminergique (DA) au niveau méso-corticale: effets négatifs (repli sur soi...)

### ✓ Traitement:

On distingue les neuroleptiques **conventionnels** et les neuroleptiques **atypiques**

# Neuroleptiques

## II°) Les neuroleptiques conventionnels

### ✓ Classification:

- Selon leur **structure chimique** → on distingue différentes familles:

Classe chimique	DCI	Nom Commercial
Phénothiazines	Chlorpromazine	Largactil
	Fluphénazine	Moditen
	Lévomépromazine	Nozinan
	Cyamémazine	Tercian
Butyrophénones	Pipampérone	Dipipéron
	Halopéridol	Haldol
Thioxanthènes	Zuclopenthixol	Clopixol
	Flupentixol	Fluanxol
Benzamides	Amisulpride	Solian
	Sulpride	Dogmatil
	Tiapride	Tiapridal
Dibenzooxazépines	Loxapine	Loxapac
Pipéridines	Pimozide	Orap
	Penfluridol	Semap

# Neuroleptiques

- Selon leur **activité thérapeutique** → action de 3 types:
  - ❖ Sédatif: action sur l'angoisse psychotique, l'agitation
  - ❖ Antiproductive: action sur les symptômes tels que les délires et les hallucinations
  - ❖ Antidéficitaire: action sur le repli sur soi

On distingue:

- **NL sédatifs** (Lévomépromazine NOZINAN®, Cyamémazine TERCIAN®, Sultopride BARNETIL®)
- **NL polyvalents** (Chlorpromazine LARGACTIL®, Halopéridol HALDOL®, Zuclopenthixol CLOPIXOL®)
- **NL antidéficients/désinhibiteurs** (Sulpiride DOGMATIL®, Amisulpride SOLIAN®, Penfluridol SEMAP®)

# Neuroleptiques

## Neuroleptique à action prolongée

**EXEMPLE:** Halopéridol HALDOL DECANOAS®:

- Voie parentérale IM exclusivement
- Effet prolongé de 1 à 4 semaines
- Meilleure observance
- Posologie plus faible donc diminution des effets indésirables à longs termes
- Effets indésirables graves: pas de possibilité d'arrêter l'effet thérapeutique donc pas en 1<sup>ère</sup> intention

# Neuroleptiques

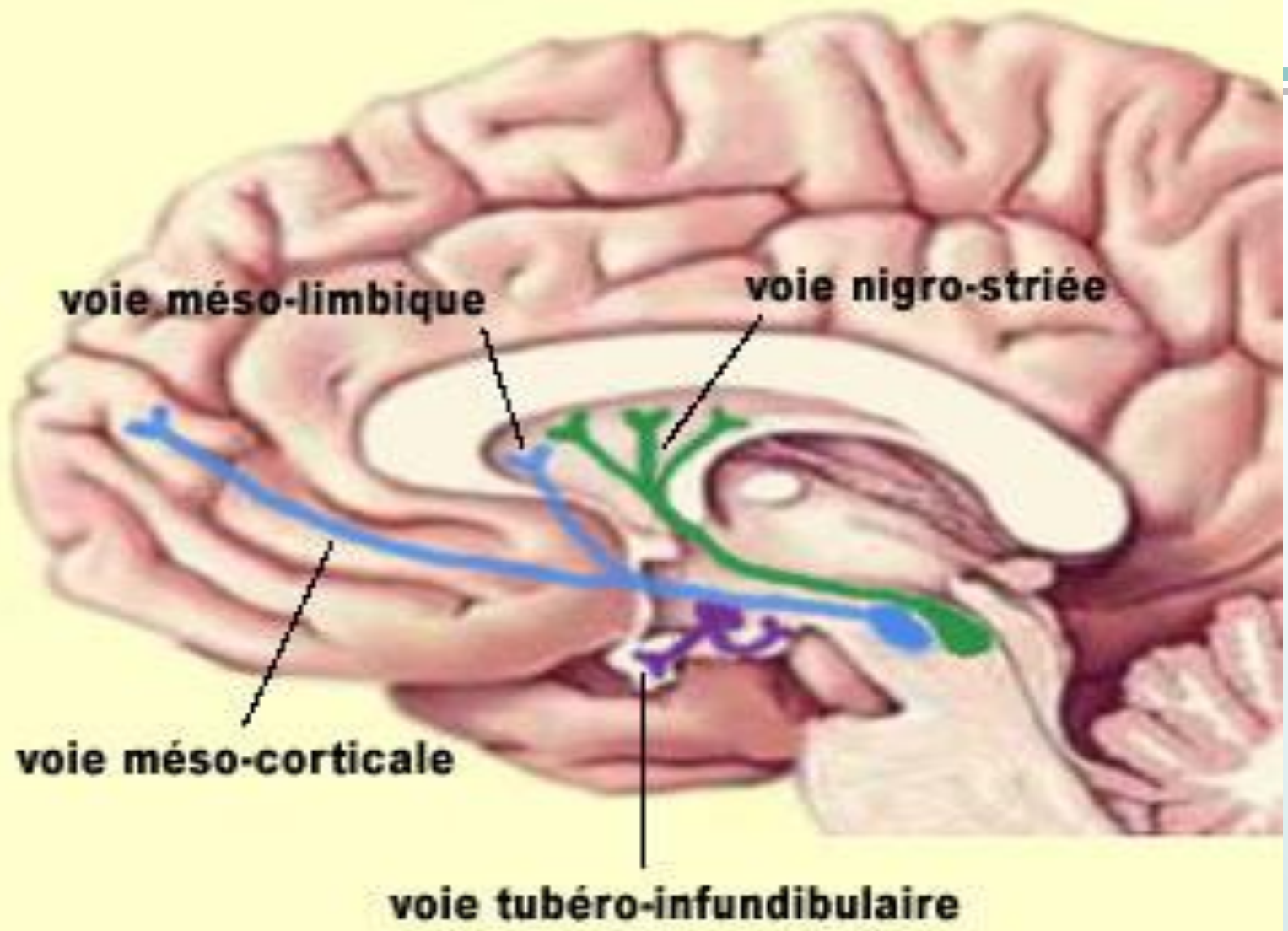
## ✓ Mécanisme d'action:

- Blocage des récepteurs D2 au niveau des voies dopaminergiques:
  - Méso-limbique
  - Nigro-striée
  - Méso-corticale
  - Tubéro-infundibulaire
- Blocage des autres récepteurs:
  - Cholinergiques
  - Histaminergiques
  - Adrénergiques

**Effets thérapeutiques**

**Effets indésirables**





# Neuroleptiques

## ✓ Effets indésirables:

### ❖ Neurologiques: par effet antidopaminergique

- Somnolence, sédation
- Dystonie, dyskinésies
- Syndrome extra-pyramidal
- Syndrome hyperkinétique
- Diminution du seuil épileptogène

### ❖ Neurovégétatifs: par effet anticholinergique

- Troubles digestifs (constipation, sécheresse buccale)
- Troubles urinaires (rétention urinaire)
- Troubles cardiovasculaires: hypotension orthostatique

### ❖ Endocriniens: par effet antidopaminergique

- Hyperprolactinémie (galactorrhée)
- Aménorrhée
- prise de poids (par blocage des récepteurs sérotoninergiques)

# Neuroleptiques

## ✓ Autres effets indésirables (rares)

- ❖ Photosensibilisation
- ❖ Troubles hématologiques
- ❖ Syndrome malin des NL (gravité++:mortalité 20% sans traitement )
  - survient en début de traitement, par voie parentérale, chez les sujets jeunes, et est caractérisé par une hyperthermie inexpliquée accompagnée de sueurs profuses, de troubles du tonus, de rigidité musculaire, de déshydratation et d'un bilan biologique perturbé
  - Toute hyperthermie inexpliquée nécessite l'arrêt immédiat du traitement et l'hospitalisation
  - Traitement: Dantrolène Dantrium® IV 20mg (myorelaxant)

# Neuroleptiques

## ✓ Indications:

- Psychiatriques:
  - Schizophrénie
  - Délires non schizophréniques (hallucinations)
  - Délires paranoïaques
  - Psychoses aiguës (accès maniaque, bouffées délirantes aiguës)
- Non psychiatriques:
  - Neurologie: mouvements anormaux choréiques
  - Action analgésique
  - Prémédication anesthésique (neurolepanalgésie)
  - Affections psychosomatiques (ulcères)
  - Nausées, vomissements secondaires à une chimiothérapie
  - Traitement préventif au syndrome de sevrage alcool et opiacés

# Neuroleptiques

## ✓ Conduite du traitement:

- Traitement d'attaque:

Augmentation progressive des doses jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique recherché, maintien quelques jours puis diminution jusqu'à la dose minimale efficace

- Traitement d'entretien: en général une seule prise par jour
- Effet rebond à l'arrêt du traitement: ne pas stopper brutalement un traitement par NL
- Adjonction si besoin d'anticholinergiques (traitement des troubles extrapyramidaux: trihexyphénidyle Artane®, Parkinane®, tropatépine Lepticur®, bipéridène Akinéton®) mais addition des effets anticholinergiques des NL: constipation, sécheresse buccale, hyposudation, confusion mentale, rétention urinaire, aggravation d'un glaucome, ...

→ Coprescription de sialagogues, laxatifs, larmes artificielles,...



# Neuroleptiques

## ✓ Précautions d'emploi:

- Rester quelques minutes au bord du lit la matin au lever
- Suspendre le traitement en cas de fièvre inexpliquée
- Surveillance de la survenue des effets indésirables

## ✓ Interactions médicamenteuses:

- Association de NL : augmentation des effets indésirables (majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire: ECG)
- AD: Alcool, antiémétiques apparentés aux NL (métoclopramide Primpéran®, métopimazine Vogalène®), antiparkinsoniens
- PE: Associations avec d'autres anticholinergiques, antihypertenseurs, Antidépresseurs

# Neuroleptiques

## III°) Les neuroleptiques atypiques (plus récents)

### ✓ Avantages/NL conventionnels:

- Efficaces sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (NL conventionnels peu actifs sur symptômes négatifs)
- Ce sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques
- Moins d'effets indésirables extrapyramidaux et endocriniens

### ✓ Molécules:

DCI	Nom Commercial
Rispéridone	Risperdal
Olanzapine	Zyprexa
Clozapine	Léponex
Aripiprazole	Abilify



# Neuroleptiques

- ✓ Clozapine Léponex®:
  - Schizophrénies résistantes
  - EI: agranulocytose → NFS avant l'initiation du traitement, 1 fois/semaine puis 1 fois/mois (carnet de suivi)
  
- ✓ Rispéridone Risperdal®:
  - EI: prise de poids, risque de troubles du rythme (augmentation espace QT)
  - RisperdalConsta® forme LP: 1 injection IM tous les 14 jours
  
- ✓ Olanzapine Zyprexa®:
  - Troubles métaboliques (diabète)
  - Forme injectable: Risque d'effets indésirables très graves = accidents vasculaires cérébraux, mort subite, dépression respiratoire

# Neuroleptiques

## ✓ Aripiprazole Abilify®:

- Agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques: action résiduelle → moins d'effets indésirables
- Il agit sur les signes positifs et négatifs
- Faible affinité pour les récepteurs cholinergiques, adrénergiques et histaminergiques donc moins d'effets indésirables
- 1 prise/j
- Tératogène

## Chapitre V:

# LES NORMOTHYMIQUES

# Normothymiques

## ✓ Définition

- La psychose Maniaco-Dépressive (PMD):

Maladie mentale caractérisée par la succession, à des intervalles variables, d'accès de manie ou de mélancolie, tantôt isolés, tantôt conjugués

Troubles bipolaires appartenant à la famille des troubles de l'humeur (dysthymies)

## ✓ Le Lithium: normothymique ou thymorégulateur

Action par modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire: effet stabilisateur de membrane

Molécules:

- Carbonate de Lithium Téralithe® 250mg ou 400mg LP
- Gluconate de Lithium Neurolithium® en solution buvable

# Normothymiques

## ✓ Pharmacocinétique

- Biodisponibilité 100% (ion): pas de forme injectable
- Initiation d'un traitement: équilibre des concentrations sanguines atteint entre le 5<sup>ème</sup> jour et le 8<sup>ème</sup> jour
- La réabsorption tubulaire du Lithium suit celle du sodium donc une déplétion hydro-sodée va augmenter la réabsorption de Sodium et donc du Lithium → augmentation de la lithémie pouvant aller jusqu'à l'intoxication au Lithium
- Situations avec risque d'intoxication: IR, régime sans sel, vomissements, diarrhées, sudation excessive, déshydratation, association à certains médicaments → surveillance des taux plasmatiques renforcée
- Variations interindividuelles nécessitant un suivi thérapeutique pour déterminer la posologie

# Normothymiques

## ✓ Suivi thérapeutique

- Le traitement par Lithium repose sur le principe d'imprégnation contrôlée et nécessite le dosage régulier des taux sanguins
- Index thérapeutique très étroit: concentration sanguine thérapeutique = 0,5 à 0,8mmol/L

- Mesure de la concentration minimale efficace:

Le matin avec les formes immédiates = 12h après la dernière prise de la veille au soir et juste avant la première prise du jour

Le soir avec les formes LP = 24h après la dernière prise unique de la veille au soir et juste avant la prise unique du soir

- Signes cliniques de surdosage: soif, nausées, troubles neurologiques (tremblements, troubles de l'équilibre, sensation de faiblesse, confusion mentale)
- Risque de séquelles neurologiques et cardiaques lors d'un surdosage



# Normothymiques

## ✓ Effets indésirables nombreux:

- Digestifs: nausées, vomissements, diarrhées
- Neuropsychiques: tremblements des mains, états convulsifs, vertiges, sédation
- Endocriniens: prise de poids, goitre, polyurie, polydypsie
- Cutanés: chute des cheveux, acné
- Rares: cardiaques, hyperleucocytose
- Tératogène

Intoxication grave: signes cardiovasculaires (perturbation de l'ECG), troubles neurologiques: vertiges, troubles vigilance, hyperréflexie puis coma vigile

# Normothymiques

## ✓ Contre-indications:

- Hypersensibilité: troubles cutanés
- IRC: prudence
- Traitement salidiurétique: prudence
- Épilepsie: prudence car baisse le seuil épileptogène
- Grossesse, allaitement

## ✓ Indications:

### ❖ Curatif:

- Accès maniaque
- Manie à évolution chronique
- Accès dépressifs notamment dans les PMD
- Dépression résistante aux ATD

### ❖ Préventif:

- Rechute des PMD

# Normothymiques

## ✓ Interactions médicamenteuses:

- CI: régime hyposodé ou désodé, alcool
- AD:
  - Diurétiques, AINS, IEC, AAI: diminution de l'excrétion rénale du Li
  - Carbamazépine Tégrétol®: risque additionné de confusion, somnolence; ainsi que pour tous les antiépileptiques → risque d'abaissement du seuil épileptogène à prendre en compte
  - NL: risque additionné de confusion, hypertonie

## ✓ Initiation du traitement: 3 étapes

1) Nécessite un bilan initial:

Pesée, bilan rénal (Cl créat, protéinurie), ECG, Ionogramme, NFS, bilan hépatique et thyroïdien (TSH), EEG

Vérifier l'absence de gestation

# Normothymiques

## 2) Adaptation de la posologie:

Augmentation progressive des doses avec dosage de la lithiémie à jeun 12heures après la dernière prise, tous les 5jours jusqu'à 3 lithiémies stables

## 3) Traitement au long court:

Dosage mensuel de la lithiémie

### ✓ Education thérapeutique

- Surveiller les signes de surdosage: tremblements, incoordination motrice, soif...
- Prendre les médicaments tous les jours à heure fixe
- Régime alimentaire: boire beaucoup (de l'eau!!), éviter les boissons alcoolisées, ne pas diminuer la ration normale de sel dans les aliments car la diminution des apports en sodium entraîne une augmentation de la rétention du lithium par le rein+++

# Normothymiques

---

✓ Autres molécules utilisées en seconde intention:

- Carbamazépine TEGRETOL®
- Valpromide DEPAMIDE®
- Divalproate de sodium DEPAKOTE®

---

## Chapitre VI:

# LES ADDICTIONS ET TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS



# Addictions et traitements substitutifs

---

- ✓ Définition de l'addiction:

- Conduites caractérisées par des actes répétés dans lesquels prédomine la dépendance à une situation ou à un objet matériel qui est recherché et consommé avec avidité

- ✓ Les différentes addictions:

- ❖ À un produit psychoactif:

- Alcoolisme
- Tabagisme
- Toxicomanie aux substances illicites
- Dépendance aux médicaments

# Addictions et traitements substitutifs

---

## ❖ Comportementales

- Troubles des conduites alimentaires
- Jeu pathologique
- Addiction sexuelle
- Comportements violents à risque
- Achats compulsifs
- Hyperactivité physique