
LES PSYCHOTROPES

SOMMAIRE

(Vous pouvez accéder directement aux différents chapitres en cliquant dessus)

Chapitre	Page
1. CLASSIFICATION	2
2. LES NEUROLEPTIQUES	3
3. LES ANTIDEPRESSEURS	7
4. LES THYMOREGULATEURS : LES SELS DE LITHIUM	11
5. LES TRANQUILISANTS	13

LES PSYCHOTROPES

Pr. Abdelouahhab TAZI

1. CLASSIFICATION

L'usage de molécules actives dans les troubles psychiatriques s'est généralisé vers le milieu des années 1950. Depuis, la prescription des psychotropes ne cesse de se développer et pour ne citer qu'un exemple, environ 10-15 % des ordonnances comprennent un psychotrope aux Etats-Unis. La psychopharmacologie est la science qui étudie la structure chimique, le devenir dans l'organisme, les actions la pharmacologie clinique de ces substances.

L'utilisation des psychotropes a bénéficié de deux sortes d'avantages. Le premier est lié au diagnostic des pathologies mentales qui devient de plus en plus objectif et fiable, tel que décrit dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM); le second tient aux études des bases biologiques des maladies mentales, stimulées par une meilleure connaissance des mécanismes d'action des psychotropes et par la naissance d'une nouvelle discipline, la psychiatrie biologique.

La classification des psychotropes repose sur les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des différentes familles de psychotropes. La classification de Delay et Deniker (1956) est la suivante :

- 1.1. Psycholeptiques:** Diminuent l'activité mentale
 - 1.1.1. Hypnotiques
 - 1.1.2. Neuroleptiques (tranquillisants majeurs)
 - 1.1.3. Anxiolytiques (tranquillisants mineurs)
 - 1.1.4. Anesthésiques généraux

- 1.2. Psychoanaleptiques:** Augmentent l'activité mentale
 - 1.2.1. Noo-analeptiques (amphétamine)
 - 1.2.2. Antidépresseurs
 - 1.2.3. Psychostimulants

- 1.3. Psychodysleptiques:** perturbent l'activité mentale
 - 1.3.1. Hallucinogènes (LSD)
 - 1.3.2. Toxicomanogènes (morphiniques)

- 1.4. Lithium:** thymorégulateur

2. LES NEUROLEPTIQUES

2.1. Rappel physiopathologique :

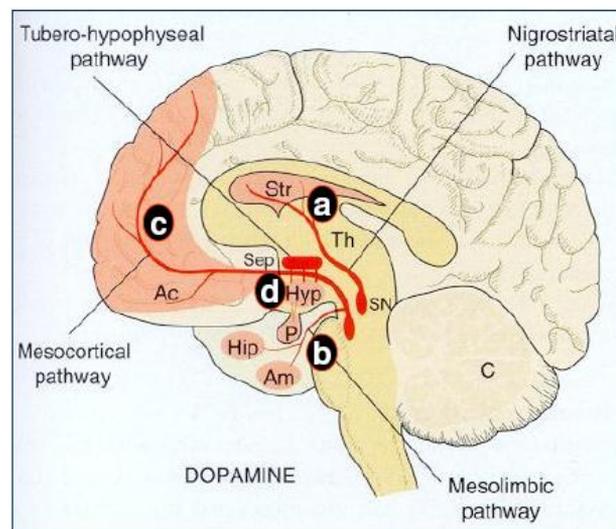
La schizophrénie est un état psychotique durant depuis plus de 6 mois, et comportant des épisodes de plus de 6 mois :

- dits « productifs ou positifs » (hallucinations visuelles ou auditives, cours de la pensée désorganisé, délire, catatonie)
- dits « négatifs », le retrait, l'anhédonie, une apathie, l'alogie (impossibilité d'exprimer les sentiments), athymhormie, perte de l'initiative, du contact.

On peut observer ces deux types de symptômes, chez un même patient, selon le moment, et selon le traitement.

- Existence par ailleurs de troubles cognitifs, d'agressivité, de troubles anxio-dépressifs

Bases biologiques de l'utilisation des neuroleptiques dans la schizophrénie :



Principales voies dopaminergiques centrales

Les neuroleptiques sont utilisés depuis 1950 sur des bases empiriques. Actuellement, on peut raisonner sur certaines bases biologiques de la schizophrénie :

- une hyperactivité dopaminergique dans le système méso- limbique expliquerait les symptômes positifs ; ces mêmes symptômes sont d'ailleurs observés dans le cadre de l'usage des stimulants dopaminergiques (pour traiter la maladie de Parkinson).
- un déséquilibre cortico sous-cortical, un dysfonctionnement de l'interaction glutamatergique et sérotoninergique dans le cortex préfrontal expliqueraient les symptômes négatifs [ces symptômes pourraient être en rapport avec un déficit cortical en dopamine ?, avec le blocage dopaminergique méso-cortical (aggravation ou cause véritable ?)].

2.2. Classification des neuroleptiques:

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

classe	phénothiazines	butyrophénones	thioxanthènes	benzamides
exemple	chlorpromazine	haloperidol	flupenthixol	amisulpride

Les neuroleptiques atypiques actuellement disponibles sont :

- clozapine
- rispéridone
- olanzapine
- quétiapine

Caractéristiques Biochimiques : ASD - Antagoniste mixte sérotonine (récepteurs 5HT2A) et dopamine (récepteur D2).

2.3. Propriétés pharmacologiques

2.3.1. En rapport avec le blocage dopaminergique :

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 s'observent aussi bien chez l'animal que chez l'Homme et on peut les 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 choréïques,
 - soit **dyskinésies tardives**

Les dyskinésies tardives surviennent après des traitements prolongés à dose forte (mais parfois à dose faible, après un an de traitement). Elles seraient liées à l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques nigrostriés (up-regulation) du fait du blocage dopaminergique post-synaptique chronique. Cependant, elles évoluent rapidement pour leur propre compte, ne disparaissant plus même si on augmente ou diminue les doses.

- soit grandes crises dystoniques du tronc,
- soit des akathisies, syndrome des jambes sans repos, jour et nuit.
- 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.

 TROUBLES ASSOCIÉS AUX PERTURBATIONS DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE		
Site	Fonction	Perturbation
Voie Mésolimbique = Nucleus Accumbens A10	- Affective / Émotionnelle	- Hyperactivité Dopaminergique DA = Symptômes positifs de la schizophrénie
Voie Mésocorticale = Cortex cingulaire, Cortex frontal A9-A10	- Affective / Émotionnelle / Intégrative	
Faisceau Nigro-striatal A8-A9	- Neurologique	-Hypoactivité DA = Maladie de Parkinson ou Chorée de Huntington
Voie Hypothalamique A12	- Endocrinienne	-Hypoactivité DA = Hyperprolactinémie – Troubles menstruels
Zone Chémo-sensitive Area postrema	- Émétique - Adaptative lumière/obscurité	-Hyper-excitabilité = Nausées – vomissements -???

Ces effets se traduisent chez l'Homme par un ralentissement psychomoteur, une indifférence affective et un apaisement émotionnel. Toutefois, c'est l'effet sédatif immédiat qui est la caractéristique principale de tous les neuroleptiques, quoiqu'il sera plus ou moins marqué selon les molécules et les familles de neuroleptiques. On assiste apparemment à une certaine tolérance pour l'effet sédatif des neuroleptiques au cours du traitement.

2.3.2. Autres effets pharmacologiques :

Ces effets ne sont pas toujours présents :

- blocage des récepteurs H₁ à l'histamine : effet antihistaminique pouvant expliquer une sédation et une prise de poids,
- blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique, à l'origine en périphérie d'une hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme,
- blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, avec tous les effets périphériques de type atropine (bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie) et les effets centraux (troubles de la mémoire, confusion).
- blocage des récepteurs 5HT (prise de poids, stimulation appétit)

Un autre effet observé avec les neuroleptiques est celui de l'hyperthermie, surtout en administration parentérale. Toutefois, on peut assister à une hypothermie lorsque le neuroleptique interagit avec les noyaux hypothalamiques thermorégulateurs ou lorsqu'il entraîne une vasodilatation périphérique (effet α 1-antagoniste). Quoi qu'il en soit, sous neuroleptique, le patient perd une certaine capacité d'adaptation aux changements de température ambiante, ce qui, en cas d'hyperthermie, pourrait lui être fatal.

2.4. Caractéristiques pharmacocinétiques

2.3.1. Résorption

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

2.3.2. Temps de demi-vie

-Très variable: 3-30 heures.

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

-L'équilibre des concentrations plasmatiques (et thérapeutiques) est atteint après une durée = 5 fois T_{1/2} → ne pas changer ou ajuster une thérapeutique avant l'atteinte de ce niveau d'équilibre

2.3.3. Métabolisme

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

2.5. Effets thérapeutiques

Effet thérapeutique	Conséquences	Effets secondaires	Exemple
Effet sédatif	- diminution des états d'agitation - indifférence psychomotrice - pas d'effet hypnotique	neurovégétatifs	Lévopromazine Thioridazine Propericiazine
Effet antiproductif (antipsychotique)	- diminution des délires/hallucinations - diminution agitation	extrapyramidaux	Chlorpromazine Haloperidol
Effet désinhibiteur (antidéficitaire)	- diminution de l'indifférence - stimulation de l'initiative, du contact - diminution de l'akinésie	neurologiques (hyperkinétiques)	Sulpiride Pimozide Pipotiazine

Tableau I : Effets thérapeutiques des neuroleptiques.

2.6. Posologies et voies d'administration

- Posologies très variables d'un individu à l'autre
- Changer la posologie mais ne pas adjoindre un nouveau produit
- La voie orale est la plus courante
- Voie injectable: dans les situations d'agitation avec refus de traitement. Utiliser des substances à 1/2 vie courte et à fortes doses (Ex: Dropéridol, Droleptan®)
- Voie intramusculaire: pour neuroleptiques-retard= esters d'acides gras en solution huileuse → résorption lente et fonction de l'hydrolyse. (Ex: Enantate de fluphénazine: Moditen retard®; Palmitate de pipotiazine: Piportil L4®)

2.7. Effets secondaires

- **Neurologiques:** Crises dyskinétiques, syndromes pseudoparkinsoniens, dyskinésies tardives.
- **Neurovégétatifs anticholinergiques** (excepté les butyrophénones).
- **Cardiovasculaires:** hypotension orthostatique et troubles du rythme.
- **Endocriniens:** prise de poids, aménorrhée, galactorrhée, impuissance sexuelle.
- **Psychiques:** indifférence psychomotrice, états dépressifs, états confusionnels, anxiété.
- **Troubles graves:** mort subite, agranulocytose, ictère cholestatique.
- **Autres:** photosensibilisation, allergies cutanée, dépôts pigmentaires cornéens et tégumentaires.

- Le syndrome malin :

(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, myoglobinurie et sa conséquence l'insuffisance rénale
- des troubles neurovégétatifs, sueurs, dérégulation de la pression artérielle
- à l'extrême, le décès.

Au décours de ce syndrome malin, la question de la reprise du traitement se pose : changer de produit ? de classe ? de dose ? attendre ? On sait que la récurrence n'est pas systématique.

2.8. Interactions médicamenteuses : (voir ci-dessous)

2.8. Les antipsychotiques-neuroleptiques atypiques :

Ce qui n'est pas résolu avec les antipsychotiques conventionnels, c'est

- l'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets
- la présence de syndromes extrapyramidaux
- le traitement des signes négatifs, qui reste difficile.

Dans les noyaux nigro-striés où le blocage dopaminergique induit des syndromes extrapyramidaux, il existe en présynaptique des récepteurs dopaminergiques, mais aussi des récepteurs sérotoninergiques, de type 5HT₂, dont la stimulation freine le fonctionnement dopaminergique. Ainsi, des molécules ayant un effet antagoniste 5HT₂ vont-elles induire moins (voire pas) d'effets extrapyramidaux.

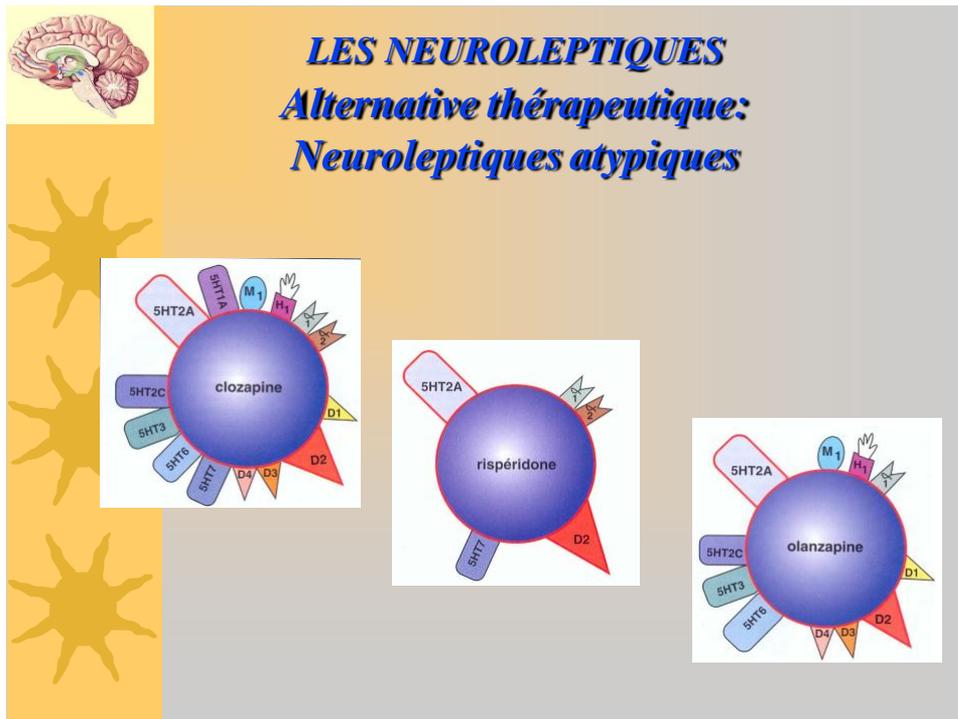
Les antipsychotiques atypiques ont donc pour **propriétés** :

- 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.

Spécialités :

la clozapine (Leponex[®]) a une particularité gênante : elle induit des agranulocytoses, fréquentes. Usage hospitalier.
la rispéridone (Risperdal[®])
l'olanzapine (Zyprexa[®])



2.9. Quelques neuroleptiques commercialisés :

Dénomination commune	Nom de la Spécialité
Chlorpromazine	Largactil [®]
Haloperidol	Haldol [®] Haloperidol-G [®]
Lévopromazine	Nozinan [®]
Thioridazine	Melleril [®]
Fluphénazine	Moditen [®] Modecate [®]
Pipotiazine	Piportil [®]
Sulpiride	DogmatiL
Amisulpride	Solian
Clozapine	Clozapine Leponex
Loxapine	Loxapac
Rispéridone	Risperdal Risperidone
Olanzapine	Zyprexa
Quétiapine	
Aripiprazole	Abilify



LES NEUROLEPTIQUES

Interactions médicamenteuses

Hypnotiques
Opiacés
Alcool

Potentialisation des effets hypnotiques, narcotiques.
Risque de dépression respiratoire

Antihypertenseurs Σ^-
Vasodilatateurs

Potentialisation de la vasodilatation

L-DOPA
Agonistes DA

Antagonisme pharmacologique

Phénothiazines +
ATD Tricycliques
Anti-ACh

Potentialisation des effets anti-cholinergiques
centraux et périphériques

3. LES ANTIDEPRESSEURS

La découverte des antidépresseurs à la fin des années cinquante a marqué une véritable révolution thérapeutique dans le monde de la neuropsychiatrie. Les antidépresseurs (aussi appelés thymo-analéptiques) sont capables, moyennant un délai de quelques semaines d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. Si l'indication première des antidépresseurs reste évidemment la dépression unipolaire endogène, il faut connaître les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement, des conduites alimentaires mais également d'autres contextes nosographiques tels la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs.

Les antidépresseurs sont en règle associés aux approches psychothérapeutiques qui demeurent essentielles.

L'intérêt des antidépresseurs est de corriger une symptomatologie handicapante pour le sujet, la société et hautement à risque (suicide, déliquescence du réseau social et familial).

La classe pharmacologique des antidépresseurs reste très hétérogène tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets indésirables ; la différenciation entre les produits d'une même famille reste toujours difficile.

3.1. Hypothèses physiopathologiques

Syndrome dépressif = diminution de fonctionnement du système noradrénergique (NA) et/ou du système sérotoninergique (5-HT)

La plupart des médicaments utilisés visent donc à restaurer l'activité d'un ou de ces deux systèmes et entraînent un redressement de l'humeur.

3.2. Classifications

L'histoire des antidépresseurs est relativement récente. Débutée en 1957, elle a vu naître bon nombre de molécules avec des profils pharmacologiques différents mais d'efficacité quasi similaire pour ce qui est des dépressions sévères.

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). Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération et une meilleure sécurité, notamment en cas de surdosage.

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différenciant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la dopamine (DA), a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A ou B. On distingue ainsi, le moclobémide, la bécloxtone et la toloxtone (inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A), la sélégiline (inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase B), indiquée dans la maladie de Parkinson. Ces caractères réversibles et sélectifs différencient ces nouveaux produits des anciens IMAO. Pour ce qui est des derniers antidépresseurs connus, il est clair que leur effet thérapeutique résulte d'une action simultanée sur plusieurs grands systèmes de neurotransmission. Ainsi la mirtazapine, le milnacipran et la venlafaxine agissent à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques.

Actuellement les molécules en développement innovent par leur mécanisme d'action : les sous-types de récepteurs sérotoninergiques, comme l'ipsapirone et le gépirone (tous deux sont des

agonistes partiels 5HT_{1a}), la neurotransmission dopaminergique (bupropion), les autorécepteurs adrénergiques etc...

3.2.1. Les Imipraminiques

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

3.2.1.1. Propriétés pharmacologiques

Chez l'animal, les propriétés de l'Imipramine sont:

- action anti-résérpine.
- action anti-cataleptique.
- action anti-cholinergique centrale et périphérique.
- action sympatholytique, à fortes doses.
- action antihistaminique: discrète.
- action anti- sérotoninergique: discrète.

3.2.1.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

- Bien résorbés après ingestion par voie orale.
- T_{1/2}=30 heures environ → possibilité de prise unique quotidienne.
- Les concentrations plasmatiques d'équilibre sont atteintes au bout de 5-8 jours.
- Métabolisme hépatique.
- Élimination rénale.

3.2.1.3. Effets thérapeutiques = Thymoanaleptiques

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

L'effet thérapeutique n'apparaît qu'après environ 2 semaines de traitement

3.2.1.4. Effets secondaires

- Action anticholinergique centrale → état confusionnel.
- Action anticholinergique 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.

3.2.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

3.2.2.1. Propriétés pharmacologiques

- 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.

3.2.2.2. Effets secondaires

- Cardiovasculaires: hypotension orthostatique, crises hypertensives.
- Centraux: excitation, euphorie insomnie.

- Autres: Hépatites fulminantes: accident observé surtout avec les hydrazides.

3.2.2.3. 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.

3.2.3. les Inhibiteurs sélectifs de la Monoamine Oxydase A (IMAOA)

3.2.3.1. Propriétés pharmacologiques

3.2.3.1.1. Spécificité

- N'agissent que très faiblement sur d'autres types de récepteurs
- N'inhibent pas d'autres enzymes de synthèse ou de dégradation d'autres transmetteurs.

3.2.3.1.2. Sélectivité

- Inhibent l'activité de la Monoamine Oxydase A (MAOA), sans affecter l'activité de la MAOB.

3.2.3.1.3. Réversibilité

Antagonisme de type compétitif: le précurseur (monoamines) peut déplacer l'IMAO de son site pour être métabolisé.

3.2.3.2. Effets secondaires

En raison de leurs caractéristiques, les IMAOA induisent des effets secondaires moins importants que les IMAO de première génération.

- La cardio-toxicité est très faible en raison du maintien du métabolisme des amines vasopressives (Tyramine). De ce fait, un régime pauvre en Tyramine (fromage, vin...) n'est pas indispensable sous traitement aux IMAOA.
- Anxiété, vertiges, agitation, vue trouble.
- Sécheresse de la bouche, constipation, gêne épigastrique.

3.2.3.3. Produits

- Toloxatone (Humoryl®).
- Moclobémide (Aurorix®).

3.2.4. Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRS)

3.2.4.1. Propriétés pharmacologiques

- 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 α -adrénergiques, cholinergiques et histaminergiques, ce qui les distingue des tricycliques.

3.2.4.2. Effets secondaires

- Sont en général très peu fréquents, et relativement bien tolérés par les patients.
- Gastro-intestinaux: Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie.
- Centraux: céphalées, somnolence, vertiges.

3.2.4.3. Produits

- Sertraline (Zoloft[®]).
- Fluoxétine (Prozac[®]).

3.2.5. Les antidépresseurs non tricycliques non IMAO

- Il s'agit d'un groupe très hétérogène
- Certains produits revendent un délai d'action plus court et une meilleure tolérance que les imipraminiques (absence des effets anti-cholinergiques, et de toxicité cardiaque)

Ex: Miansérine (Athyml[®]): bloquant des récepteurs adrénérgiques Alpha-2 présynaptiques.
 Viloxazine (Vivalan[®]): stimulation des récepteurs post-synaptiques β -adrénérgiques.

Famille	Dénomination Commune Internationale	Nom de la Spécialité
Tricycliques	Amitriptiline Imipramine Opipranol Clomipramine Maprotiline	Laroxil [®] Tofranil [®] Insidon [®] Anafranil [®] Ludiomil [®]
IMAO réversibles	Moclobémide	Aurorix [®]
ISRS	Fluoxétine Sertraline	Prozac [®] Zoloft [®]

Tableau III: Les principaux antidépresseurs commercialisés.

4. LES THYMOREGULATEURS : LES SELS DE LITHIUM

Ne sont pas mentionnés dans la classification des psychotropes de Delay et Deniker. Ils sont situés dans un groupe à part et appelés Normothymiques ou Thymorégulateurs.

4.1. Effets thérapeutiques

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

4.2. Sels utilisés

DCI	Spécialité	Présentation
Gluconate de Li	Neurothilium®	Amp. Buv 5 ml
Carbonate de Li	Teralithe®	Cp 250 mg

4.3 Pharmacocinétique

Absorption:	Rapide, après administration orale. Pratiquement complète après 6-8 h. Pic après 0.5-2h.
Distribution:	Non liée aux protéines plasmatiques. Distribué dans toute l'eau du corps. Entrée lente dans l'eau du compartiment intracellulaire Entrée rapide dans la circulation, lente dans le cerveau. Accumulation préférentielle dans la thyroïde. Phénomène de séquestration dans l'os.
Volume Apparent de distribution:	0.5-0.9 L/kg
Métabolisme:	Aucun.
Elimination:	Exclusivement par l'urine. Clairance: 10-40 ml/min, env 20% de la clairance de la créatinine. Demi-vie d'élimination: env. 24 h..

Remarques: Les taux efficaces de la lithiémie sont compris entre 0.5-0.8 mmoles/L; au-delà de 1.5 mmoles/L et suivant les sensibilités individuelles, les effets secondaires apparaissent avec une intensité plus ou moins proportionnelle aux concentrations plasmatiques.

4.4. Conduite du traitement

- 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.

4.5. Effets secondaires

4.5.1. Précoces

- D'ordre digestif: nausées- vomissements- diarrhée.
- D'ordre psychique: sédation- ralentissement.
- D'ordre musculaire: hypotonie.

4.5.2. Tardifs

- Tremblements des mains.
- Prise de poids.

- **Polyurie - polydipsie - goitres thyroïdiens.**
- Œdèmes de la face et des chevilles.

4.5.3. Intoxication

Par surdosage → réanimation (possibilité de toxicité cardiaque et neurologique).

4.6. Contre-indications :

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

5. LES TRANQUILLISANTS

5.1. Définitions

- Pour les Anglo-saxons les tranquillisants majeurs désignent les neuroleptiques et les tranquillisants mineurs ou anxiolytiques visent à atténuer l'anxiété.
- Beaucoup de substances font partie de la classe des tranquillisants. Nous nous limiterons aux benzodiazépines, les molécules les plus largement prescrites.

Bases biologiques participant à la survenue d'épisodes anxieux :

- le système GABA, système inhibiteur
- le système noradrénergique
- le système sérotoninergique

Le GABA ; le récepteur du GABA est un super récepteur où se fixent, sur différents sites :

- le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, l'alcool ;
- le GABA ouvre le canal chlore, le chlore peut alors rentrer dans la cellule, ce qui inhibe l'activité cellulaire.

En l'absence de GABA, la fixation des benzodiazépines sur le récepteur au GABA n'a pas d'effet. Les benzodiazépines augmentent l'affinité du GABA pour le récepteur, leur rôle est donc d'augmenter l'inhibition Gabaergique.

Les autres médiateurs impliqués : sérotonine, noradrénaline.

La sérotonine serait impliquée dans le contrôle du passage à l'acte.

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) comportent un parasitage du schéma d'action par l'absence de passage à l'acte.

5.2. Propriétés pharmacologiques

Chez l'animal, on observe après traitement par les benzodiazépines:

- ➔ une suppression des réponses émotionnelles,
- ➔ une inhibition d'un conditionnement suppressif,
- ➔ une réduction des hausses tensionnelles et des troubles du rythme (dues à la stimulation des structures centrales dans les situations de stress et de tension),
- ➔ des effets sédatifs,
- ➔ des effets myorelaxants,
- ➔ des effets anticonvulsivants,
- ➔ des effets hypnotiques,
- ➔ des effets amnésiants.

5.3. Effets thérapeutiques

Sont équivalents aux propriétés pharmacologiques:

- Anxiolytiques.
- Sédatifs.
- Anticonvulsivants.
- Myorelaxants.
- Amnésiants.

5.4. Caractéristiques pharmacocinétiques

5.4.1. Résorption

- Complète après administration orale.

- Très variable d'une benzodiazépine à l'autre.

- Une résorption rapide est souhaitable quand on recherche un effet hypnotique (Halcion® - Diazépam®).

Attention: Résorption très lente par voie IM pour le Diazépam (Tmax à 4 heures) ➔ ne pas utiliser en cas d'urgence.

5.4.2. Temps de demi-vie

-Variable: 3-70 heures.

-Les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ont des 1/2 vies:

- intermédiaires (Lorazépam- Bromazépam- Alprazolam) ou
- longues (Clorazépate- Médazépam- Chlordiazépoxyde- Clobazam).

Les substances à demi-vie longue ont une activité diurne et nocturne constante, même avec une seule prise par jour.

5.4.3. Métabolisme

-Benzodiazépines = métabolites actifs

-certaines benzodiazépines sont des prodrogues → ne sont actives que par leurs métabolites.

Ex: Clorazépate- Lorazépam- Prazépam.

5.4.4. Elimination

Rénale: lente → accumulation → concentrations d'équilibre après un temps assez long (5 fois 1/2 vie) → effet maximal après un délai long

5.5. Indications thérapeutiques

-Anxiété + symptômes associés (émotivité - insomnie - asthénie - palpitations).

-Angoisse et anxiété dans les névroses, dépressions et certaines psychoses.

-Insomnie.

-Alcoolisme.

5.6. Effets secondaires

-Somnolence

-Diminution de la vigilance (attention à la conduite d'engins).

-Potentialisation des effets de l'alcool et des dépresseurs centraux (neuroleptiques- anesthésiques).

-Dépendance psychique (pas de toxicomanie).

-Sevrage à l'arrêt du traitement → rebond des symptômes préexistants (anxiété-insomnie). Dans ce cas, instaurer un sevrage progressif.

5.7. Contre indications

-Myasthénie.

-Insuffisance respiratoire.

-Grossesse: 3 premiers mois.

5.8. Autres substances

-Tous les sédatifs à doses modérées:

- neuroleptiques sédatifs (Lévopramazine),

- antihistaminiques (Alimémazine).

-Le méprobamate → alcooliques (attention dépendance après utilisation prolongée).

-β-Bloquants, anxiolytiques dénués d'effet sédatif.

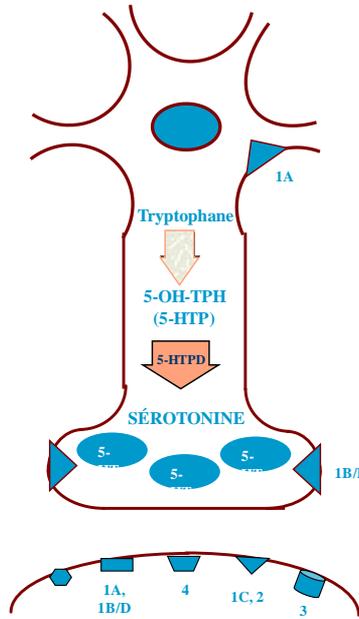
5.9. Anxiolytiques sérotoninergiques :



Les Tranquillisants

Les molécules Sérotoninergiques

TRYPTOPHANE



Récepteur Somato-dendritique

Buspirone

Ipsapirone



Récepteur Pré-synaptique

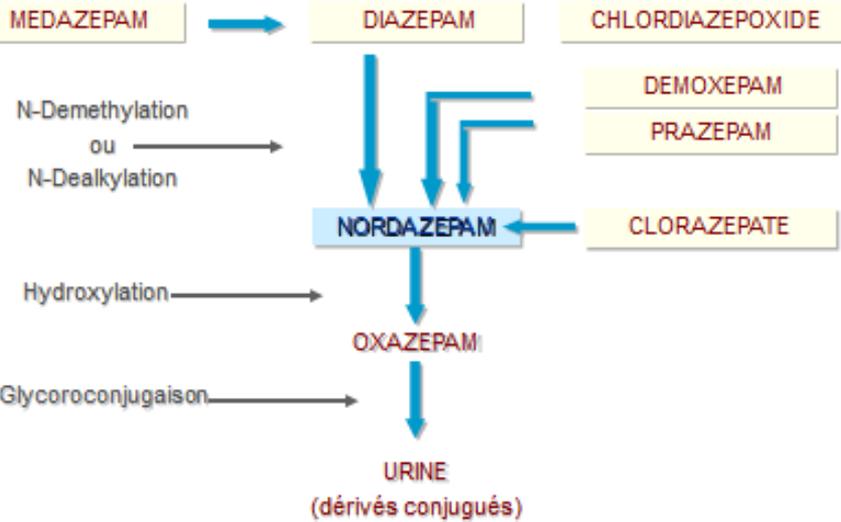
Récepteurs Post-synaptiques

COMPLEMENT :



Les Tranquillisants

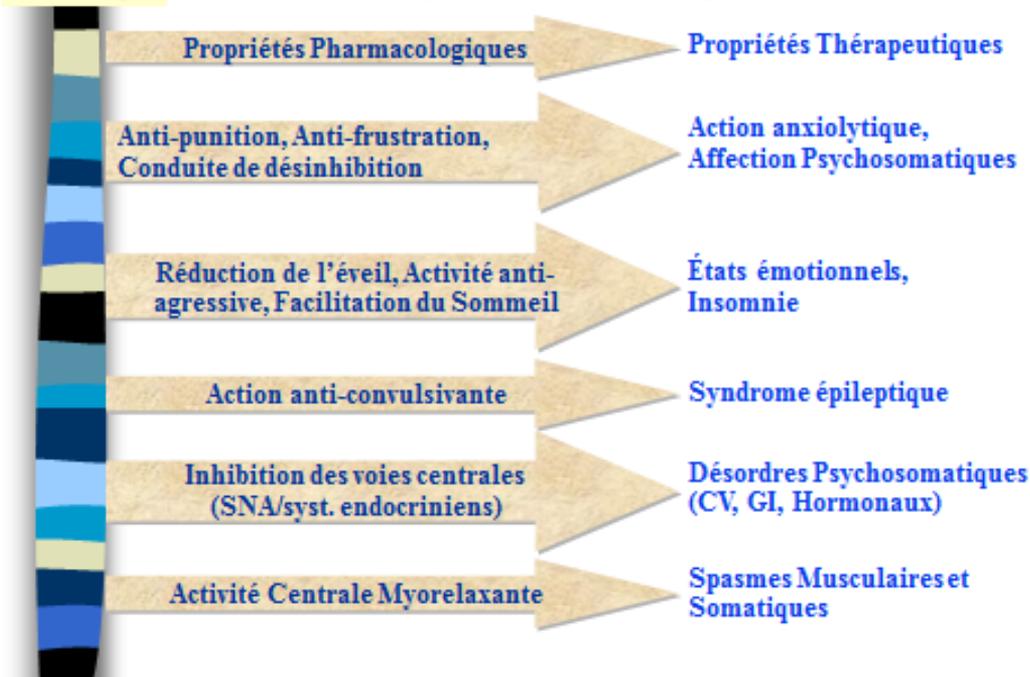
Propriétés Pharmacocinétiques





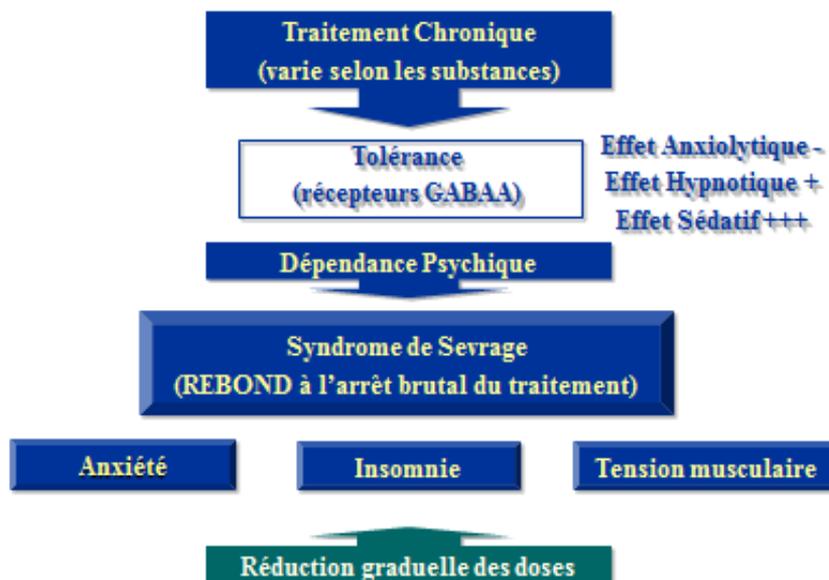
Les Tranquillisants

Propriétés Thérapeutiques



Les Tranquillisants

Dépendance et Sevrage



DCI	Nom Commercial
ANXIOLYTIQUES	
ALPRAZOLAM	Xanax [®]
BROMAZEPAM	Lexomil [®]
CHLORDIAZEPOXIDE	Librium [®]
CLOBAZAM	Urbanyl [®]
CLORAZEPATE	Tranxène [®]
CLOTIAZEPAM	Veratran [®]
DIAZEPAM	Valium "Roche" [®]
LORAZEPAM	Temesta [®]
MEDAZEPAM	Nobrium [®]
NITRAZEPAM	Mogadon [®]
NORDAZEPAM	Nordaz [®]
PRAZEPAM	Lysanxia [®]
TOFISOPAM	Seriel [®]
TEMAZEPAM	Levanxol [®]
ANTICONVULSIVANTS	
CLONAZEPAM	Rivotril [®]
CLOBAZAM	Urbanyl [®]
DIAZEPAM	Valium [®]
HYPNOTIQUES	
FLUNITRAZEPAM	Hypnosedon [®]
MIDAZOLAM	Hypnovel [®]
NITRAZEPAM	Mogadon [®]

Tableau IV : *Quelques benzodiazépines commercialisées.*