

**Psychotropes**  
(anxiolytiques, sédatifs,  
anti dépresseurs, neuroleptiques)

**Dr Eric GUILLEM**  
**Service Psychiatrie Adulte**  
**hôpital Lariboisière - Fernand Widal**

**UE 2.11.S3.**  
**Pharmacologie et Thérapeutique**

# Les anxiolytiques

Les anxiolytiques regroupent des classes médicamenteuses distinctes dont la propriété pharmacologique principale est d'agir sur le système GABAergique.

Les anxiolytiques regroupent :

- les benzodiazépines (BZD)
- les carbamates (équanyl®)
- les antihistaminiques (atarax®)
- les azapirones (buspar®)

# Les anxiolytiques

## Pharmacologie

Les BZD, les carbamates, les hypnotiques non benzodiazépiniques et certains anesthésiques ont une action GABAergique.

L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) est un récepteur neuronal ayant une forte activité inhibitrice sur la jonction neuromusculaire.

Les BZD se fixent sur le récepteur GABA-A.

# Les anxiolytiques

L'action GABAergique associe des effets :

- Anticonvulsivant
- Myorelaxant
- Sédatif
- Anxiolytique
- Amnésiant

# Les anxiolytiques

## Les benzodiazépines

- clonazépam (rivotril®)
- diazépam (valium®)
- bromazépam (lexomil®)
- clorazépate dipotassique (tranxène®)
- alprazolam (xanax®)
- lorazépam (témesta®)
- oxazépam (séresta®)

# Les anxiolytiques

## Les azapirones

- buspirone (buspar®)

## Les antihistaminiques

- hydroxyzine (atarax®)

## Les carbamates

- méprobamate (équanyl®)

# Les anxiolytiques

## Pharmacocinétique

- Métabolisme hépatique et élimination urinaire.
- Les métabolismes intermédiaires sont actifs. Certains métabolites terminaux sont commercialisés (séresta®).
- Les benzodiazépines ne sont pas inducteurs enzymatiques.
- Voie d'administration Per Os principalement. Voie IM si non observance (agitation), voie rectale dans la convulsion de l'enfant et IV en cas d'urgence (action rapide).

# Les anxiolytiques

## Contre-indications, surveillance et effets indésirables

### Contre-indications absolues rares :

Insuffisance respiratoire sévère ou non stabilisée (BZD sont des dépresseurs respiratoires), hypersensibilité, myasthénie, apnées du sommeil, encéphalopathie alcoolique.

### Surveillance :

- Fonction respiratoire,  $\uparrow$  si fréquence respiratoire  $< 10/\text{min}$
- Sujets insuffisant hépatique ou rénaux, risque d'accumulation.

# Les anxiolytiques

## Surveillance (suite)

- Grossesse (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre) risque d'hypotonie, troubles de la conscience, troubles respiratoires voire détresse, syndrome de sevrage chez le nouveau-né (risque d'état de mal épileptique).
- Patient toxicomane risque de mésusage (abus, dépendance) essentiellement avec le rohypnol® , le rivotril® et le tranxène® 50 mg. Risque de dépendance avec BZD 1/2 vie brève.

# Les anxiolytiques

## Effets indésirables

- Somnolence diurne, risque altération de la vigilance en cas de conduite d'un véhicule.

Effet sédatif renforcé par la prescription d'autres psychotropes.

- Troubles mnésiques

- Risque de dépendance psychologique et physique d'où la réévaluation systématique de la prescription pour limiter les prescriptions au long cours

Idéalement ↓ des BZD au bout de 3 mois, toujours de manière progressive car risque de syndrome de sevrage

# Les hypnotiques

Classe pharmacologique proche des anxiolytiques, dont les propriétés sédatives sont plus marquées.

## Les benzodiazépines :

· nitrazépam (mogadon®), lormétazépam (noctamide®), flunitrazépam (rohypnol®) mais risque de détournement avec ce dernier (prescription ordonnance sécurisée)

## Les apparentés aux BZD :

· zolpidem (stilnox®), zopiclone (imovane®)

## Autres classes médicamenteuses (effet sédatif) :

- neuroleptiques (tercian®, théralène®)
- antihistaminiques (atarax®, théralène®)

# Les hypnotiques

## Indications

- L'indication doit se limiter aux insomnies occasionnelles.
- La durée de prescription doit être la plus courte possible et ne devrait pas dépasser 4 semaines.
- L'association d'hypnotiques n'a pas d'intérêt sur le plan thérapeutique

# Les hypnotiques

## Contre-indications, surveillance et effets indésirables

### Contre-indications :

Les contre-indications sont celles des classes pharmacologiques correspondantes : benzodiazépines, antihistaminiques, neuroleptiques.

### Surveillance :

La surveillance est la même que pour les classes pharmacologiques correspondantes.

# Les hypnotiques

## Effets indésirables :

- Les effets indésirables sont ceux des classes pharmacologiques correspondantes.
- Risque de dépendance psychologique et physique avec les benzodiazépines (BZD  $\frac{1}{2}$  vie courte, forte posologie et durée de prescription longue) avec risque de syndrome de sevrage.
- Risque de mésusage particulièrement avec le flunitrazépam (rohypnol®).

# Les antidépresseurs

En 1957, deux molécules l'iproniazide (marsilid®) premier inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et l'imipramine (tofranil®) ont révolutionné l'approche thérapeutique de la dépression majeure.

## Pharmacologie

Les antidépresseurs partagent une spécificité d'action sur les neurotransmetteurs centraux (sérotonine, noradrénaline et dopamine) en augmentant et/ou prolongeant leur activité au niveau des récepteurs post-synaptiques dans le Système Nerveux Central (SNC).

# Les classes d'antidépresseurs

## Les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO)

IMAO non sélectifs ou irréversibles :

- iproniazide (marsilid®)
- nardelzine (nardil®)

IMAO sélectifs ou réversibles :

- moclobémide (moclamine®)

# Les classes d'antidépresseurs

## Les tricycliques (imipraminiques)

- imipramine (tofranil®)
- clomipramine (anafranil®)
- amitriptyline (laroxyl®, elavil®)
- maprotiline (ludiomil®)
- dosulépine (prothiaden®)
- désipramine (pertofran®)

# Les classes d'antidépresseurs

## Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- fluoxétine (prozac®)
- paroxétine (déroxat®)
- sertraline (zoloft®)
- citalopram (séropam®)
- escitalopram (séroplex®)
- fluvoxamine (floxyfral®)

# Les classes d'antidépresseurs

## Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

- venlafaxine (effexor®)
- milnacipran (ixel®)

## Les antidépresseurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (NaSSA)

- mirtazapine (norset®)

# Les antidépresseurs (AD)

## Pharmacodynamie et métabolisme

L'administration des AD s'effectue Per Os. La voie parentérale est indiquée dans les mélancolies sévères permettant une meilleure observance particulièrement en cas de refus alimentaire.

Les AD sont métabolisés par le foie (cytochromes P450) et éliminés par voie biliaire et urinaire. Certains AD (ISRS: floxifral®, déroxat®, prozac®) sont inhibiteurs des cytochromes P450 et peuvent augmenter les taux sériques des autres médicaments.

# Les antidépresseurs

## Indications (1)

- La principale indication des antidépresseurs est le traitement de l'Episode Dépressif Majeur (EDM) c'est à dire caractérisé, par la durée, les symptômes dépressifs et l'intensité.
- La durée de traitement préconisée pour un premier EDM est de au moins 9 mois, sachant qu'il faut traiter durant au moins 6 mois après la résolution symptomatique de l'épisode.

# Les antidépresseurs

## Indications (2)

- La durée du traitement antidépresseur dans le traitement d'un épisode ou de récurrence d'épisodes dépressifs majeurs est conditionnée par la durée d'évolution de la maladie dépressive (nombre et durée des épisodes).

Par exemple : en cas de 3 EDM en 3 ans, la durée du traitement préconisée peut aller jusqu'à 5 ans.

- L'association d'un traitement médicamenteux antidépresseur et d'une psychothérapie a fait preuve de son efficacité.

# Les antidépresseurs

## Autres indications (3)

- Certains troubles du sommeil
- Enurésies
- Narcolepsie (tricycliques)
- Ejaculation précoce
- Douleurs chroniques (tricycliques, ISRS, IRSNA)

# Les antidépresseurs

## Effets indésirables (1)

- Effets anticholinergiques (bouche sèche, vision trouble, constipation, rétention urinaire, confusion, délire, tachycardie) principalement avec les tricycliques.
  - Effets sur le Système Nerveux Central, la sédation, par blocage des récepteurs histaminiques H1 avec les tricycliques.
- Précaution en cas de conduite de véhicule.

# Les antidépresseurs

## Effets indésirables (2)

- Effets cardio-vasculaires (troubles de la conduction, du rythme, de la contractilité myocardique et de la régulation TA orthostatique) avec les tricycliques et les IMAO.
- Effets neurologiques (troubles de la conscience, convulsions, tremblements) avec les tricycliques.
- Prise de poids avec tricycliques, miansérine (athymil®), effexor®, norset® et certains ISRS (déroxat®).

# Les antidépresseurs

## Principes de prescription et choix (1)

- Un antidépresseur est efficace dans le traitement de 60 à 70 % des EDM.
- Les tricycliques sont préférés dans les EDM sévères ou épisodes mélancoliques.
- Faire un électrocardiogramme (ECG) et un ionogramme sanguin pour mesurer la kaliémie (k<sup>+</sup>) avant de débiter un AD tricyclique.
- Titration : par ex pour anafranil® débiter à 25 mg/j et augmenter progressivement jusqu'à 150 mg/j.

# Les antidépresseurs

## Principes de prescription et choix AD (2)

- Les ISRS, IRSNA et NaSSA sont indiqués dans les EDM d'intensité modérée ou moyenne du fait de la meilleure tolérance et les effets indésirables moindres.
- Les IMAO non sélectifs et l'électroconvulsivothérapie (ECT), sont indiqués en cas de dépression résistante : échec à 2 AD correctement prescrits (posologie, durée, observance).

# Les antidépresseurs

## Principes de prescription et choix AD (3)

- Indispensable d'informer le patient sur le début de l'action antidépressive différée (2 à 3 semaines), le délai permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique (4 à 6 semaines) et la nécessité de poursuivre le traitement au delà (> 6 mois) de la résolution symptomatique.
- Indispensable aussi d'informer sur les effets indésirables possibles.

# Les antidépresseurs tricycliques

## Contre-indications absolues

- Hypersensibilité aux tricycliques
- Glaucome par fermeture de l'angle (ou risque)
- Adénome (hypertrophie) de la prostate
- Infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque sévère, troubles du rythme cardiaque non stabilisés
- Association IMAO non sélectifs : iproniazide (marsilid®)

## Contre-indications relatives

- Epilepsie, insuffisance hépatique et rénale (adapter poso)

La grossesse n'est pas une contre-indication, surveillance nouveau-né.

# Les antidépresseurs

## Contre-indications absolues des ISRS, ISRSNA

- Hypersensibilité aux ISRS, ISRSNA
- IMAO non sélectifs

## Contre-indications absolues des IMAO sélectifs

- Hypersensibilité aux IMAO sélectifs
- Association à IMAO non sélectifs
- Etat confusionnel
- Enfant moins de 15 ans
- Allaitement
- Certains triptans (antimigraineux)

# Les antidépresseurs

## Contre-indications absolues des IMAO non sélectifs ou irréversibles (1)

- Insuffisance hépatique
- Phéochromocytome
- Allaitement
- Association avec bupropion (zyban®), autres antidépresseurs (ISRS, tricycliques, IRSNA, NaSSA), ritaline®, triptans (antimigraineux)  
→ Risque de crise hypertensive et/ou de syndrome sérotoninergique.

# Les antidépresseurs

## Contre-indications absolues des IMAO non sélectifs ou irréversibles (2)

- Consommation d'aliments riches en tyramine et/ou en tryptophane (fromages fermentés, alcool ++, foies de volaille, extraits de levure, viandes faisandées...), café en excès, substance contenant de la caféine.
- Ces produits peuvent entraîner des réactions hypertensives.

# Les antidépresseurs

## Contre-indications absolues des IMAO non sélectifs ou irréversibles (3)

→ Les crises hypertensives peuvent être mortelles par collapsus vasculaire ou hémorragie cérébrale. La crise hypertensive est caractérisée par : une céphalée occipitale avec parfois irradiation frontale, une raideur méningée, des nausées, des vomissements, une photophobie (intolérance à la lumière), une mydriase, des sueurs (parfois accompagnées d'une fièvre avec une peau froide et moite), des palpitations.

# Les antidépresseurs

## Contre-indications absolues des IMAO non sélectifs ou irréversibles (4)

→ Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par : des troubles psychiques (agitation, confusion, hypomanie), des troubles végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), des troubles moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), des troubles digestifs (diarrhée).

# Les neuroleptiques et antipsychotiques

La chlorpromazine (largactil®) est le premier neuroleptique synthétisé en 1952 par Henri Laborit.

Action « psycholeptique » sans effet hypnotique :

- action inhibitrice de l'excitation, l'agitation, l'agressivité.
- action sur les états maniaques, les psychoses aiguës et chroniques.

Mais les effets neurologiques, neurovégétatifs et cognitifs sont importants avec les neuroleptiques « classiques ».

Les neuroleptiques de nouvelle génération ou « neuroleptiques atypiques » ou « antipsychotiques » n'ont pas (ou très peu) d'effets neurologiques.

# Les neuroleptiques et antipsychotiques

## Pharmacologie (1)

Les neuroleptiques « classiques » ont une action prépondérante sur le système dopaminergique : ils sont principalement antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2.

Les récepteurs D2 sont impliqués dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation, la modulation des perceptions et des cognitions, et l'organisation des comportements.

Le système dopaminergique joue aussi un rôle dans le contrôle de la motricité et l'inhibition de la sécrétion de prolactine.

# Les neuroleptiques et antipsychotiques

## Pharmacologie (2)

Les neuroleptiques « classiques » possèdent également des profils d'action spécifiques sur d'autres types de récepteurs, par exemple sérotoninergiques, mais aussi cholinergiques, histaminiques et  $\alpha 1$  adrénergiques à l'origine d'effets secondaires.

Depuis les années 90, une nouvelle génération de neuroleptiques alliant une efficacité antipsychotique à une meilleure tolérance neurologique a été caractérisée sous le terme de « neuroleptiques atypiques » ou d'« antipsychotiques ».

# Les neuroleptiques classiques

## Les phénothiazines

- chlorpromazine (largactil®) (PO, IM, IV)
- cyamémazine (tercian®) (PO, IM)
- lévomépromazine (nozinan®) (PO, IM)
- pipotiazine (piportil®) (PO, IM retard: piportil L4 14-28j)

## Les butyrophénones

- halopéridol (haldol®) (PO, IM, IM retard: haldol décanoas 28j)

# Les neuroleptiques classiques

## Les thioxanthènes

- zuclopenthixol (clopixol®) (PO, IM retard: clopixol action semi-prolongée 3j et action prolongée 14-28j)
- flupentixol (fluanxol®) (PO, IM retard: fluanxol LP 14j)

# Les antipsychotiques

## Les benzamides

- amisulpride (solian®) (PO, IM)
- sulpiride (dogmatil®) (PO, IM)

## Les diazépines et oxazépines

- clozapine (leponex®) (PO) risque d'agranulocytose +++.

## Antipsychotique de 2<sup>ème</sup> intention

- olanzapine (zyprexa®) (PO)
- loxapine (loxapac®) (PO, IM)

## Autres

- rispéridone (risperdal®) (PO, IM retard: risperdal LP 14j)
- aripiprazol (abilify®) (PO, IM)

# Les neuroleptiques

## Effets indésirables (1)

### Système nerveux :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus) → traitement par anticholinergiques (lepticur® , akinéton® , artane®).
- Dyskinésies tardives lors de cures prolongées → ne pas traiter par anticholinergiques.
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.
  - hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur.
  - tremblement, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie (impatiences), dystonie aiguë.

# Les neuroleptiques

## Effets indésirables (2)

### Syndrome malin des neuroleptiques :

En cas de survenue d'une hyperthermie inexplicquée  $\uparrow$  des neuroleptiques et éliminer un syndrome malin, caractérisé par : hyperthermie ++, pâleur, troubles végétatifs (sudation et instabilité artérielle), altération de la conscience, rigidité musculaire.

# Les neuroleptiques

## Effets indésirables (3)

- . Troubles cardiaques : troubles conduction (allongement espace QT), troubles du rythme (arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque), hypotension orthostatique.
- . Sensations de vertiges, insomnie, céphalées, confusion, convulsions.
- . Affections gastro-intestinales : constipation, sécheresse de la bouche et/ou hypersalivation, brûlures d'estomac, nausées, vomissements, dyspepsie.
- . Affections endocriniennes : Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- . Affections hépatobiliaires : hépatite.

# Les neuroleptiques

## Effets indésirables (4)

- . Affections oculaires : trouble de la vision.
- . Affections du système immunitaire : rash cutané, urticaire, réactions anaphylactiques systémiques.
- . Troubles du métabolisme et de la nutrition : prise de poids, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose.
- . Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance, trouble de l'érection, priapisme.
- . Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, thrombopénie.
- . Rétention urinaire.

# Les antipsychotiques

## Effets indésirables (5)

- Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont : somnolence; prise de poids +++; éosinophilie; augmentation des taux de : prolactine, cholestérol, glycémie, triglycérides; une glycosurie; une augmentation de l'appétit, des sensations vertigineuses, une akathisie, un parkinsonisme (syndrome extrapyramidal), des dyskinésies, une hypotension orthostatique, des effets anticholinergiques, une cytolyse, un rash, une asthénie, et des oedèmes.
- Les effets sur le système nerveux sont moindres qu'avec les neuroleptiques classiques.
- La clozapine (léponex®) présente un risque d'agranulocytose parfois mortelle (NFS hebdomadaire), de myocardite et de comitialité.

# Les thymorégulateurs

Les thymorégulateurs ou régulateurs de l'humeur rassemblent les sels de lithium (téralithe®), neurolithium®) et certains anti-épileptiques : valpromide (dépanide®), acide valproïque (dépakine®), valproate (dépakote®) et la carbamazépine (tégrétole®).