

Pharmaco - Psychotropes

I. Neuroleptiques et antipsychotiques

- Neuroleptiques/antipsychotiques : **blocage des récepteurs dopaminergiques** = antagonistes DA
- Voies dopaminergiques :
 - **Nigro-striée** => SEP, dyskinésie, dystonie, akathisie
 - **Mésolimbique** : comportements (plaisir, addictions, hallucinations, délire) => effet antiproductif
 - **Mésocorticale** : symptômes négatifs, cognitifs AE des NL = effets « négatifs », troubles cognitifs
 - **Tubéroinfundibulaire** : prolactine => galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée

Autres effets pharmacologiques selon les classes :

Anticholinergique	Constipation, bouche sèche, rétention urinaire, trb mémoire, confusion
Blocage alpha I noradrénergique	Hypotension artérielle, hypotension orthostatique
Antihistaminique H1	Sédation, modification comportement alimentaire
Blocage 5HT2	Anxiolyse, modification comportement alimentaire

Neuroleptiques conventionnels :

- **Phénothiazines** : Chlorpromazine (Largactil)
- **Butyrophenones** : Haloperidol (Haldol)
- **Thioxanthenes** : flupentixol (fluaxol)
- **Benzamides** : amisulpride (dogmatil)

Antipsychotiques atypiques :

1. Interaction DA/5HT au niveau nigro-strié : augmentation libération DA => peu ou pas de blocage DA au niveau nigro-strié
 2. Antagoniste DA au niveau méso-limbique
 - Moins de syndrome extra-pyramidal
 - Effet anti-productif par blocage des récepteurs D2 méso-limbique
- Risperidone (Risperdal®), Olanzapine (Xyprexa®), Quetiapine (Xeroquel®), Clozapine (Leponex®)
 - *Attention avec la clozapine : agranulocytose, surveillance NFS*

Aripiprazole ABILIFY®

- **D2 agoniste partiel** : effet différent en fonction DA local et différentes voies
- **5HT2 antagoniste** : peu syndrome extra-pyramidal et d'effets cognitifs
- **5HT1A agoniste partiel** : effet sur anxiété, dépression effets négatifs et cognitifs
- **Double potentialité** d'agoniste et d'antagoniste selon la présence ou non du médiateur endogène et de sa concentration
- Administration par voie **orale**
- Existe aussi une **forme injectable** : pour effet rapide (état d'agitation – loxapac) ou pour effet prolongé (NAP – Haloperidol, fluphénazine, pipotiazine)

Effets indésirables

Blocage DA :

- **Risque de dyskinésie** :
 - Aigüe : torticolis spasmodiques, trismus, crises oculogyres
 - Survient dans les premiers jours d'un traitement neuroleptique
 - Tardive :
 - Physiopathologie : hypersensibilité des récepteurs
 - Fonction du coefficient de fixation : peu avec la clozapine

- Risque de survenue : si doses élevées et traitement chronique, si « cure » systématique d'anticholinergiques, moindre avec atypiques

Blocage DA, 5HT, Hist :

- **Prise de poids**
 - **Troubles endocriniens, sexuels, métaboliques :**
 - Elévation prolactine : galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée, dysfonction sexuelle
 - Trb sexuels : baisse libido, trb éjaculation/érection, cycle, orgasme, gynécomastie, galactorrhée
 - Liés : au blocage dopaminergique, à la sédation, à l'hyperprolactinémie
 - **Diabète +++**
 - **Augmentation risque AVC**
 - **Augmentation mortalité**
 - **Abaissement du seuil épileptogène**
 - **Allongement QT +++ torsades de pointe**
- => Surveillance cardio-métabolique

Syndrome malin :

- Hyperthermie (>38°C)
 - Hypertonie majeure, augmentation CPK
 - Trb conscience
 - Trb neurovégétatifs : pâleur, hypersudation, hypersialorrhée, tachycardie, hypotension artérielle, tachypnée)
 - Tremblements
 - Rhabdomyolyse, insuffisances cardiaque, rénale
- => **Arrêt Tt neuroleptique ; Réanimation**

Indications

- **Psychiatrie** : schizophrénie, trb comportement, état maniaque, état d'agitation (forme injectable)
- **Neurologie** : manifestations de type psychotique (hallucinations, délires) dans maladie Alzheimer ou maladie de Parkinson ; attention aux effets indésirables

II. Antidépresseurs

- **Théorie biologique de la dépression** : hypofonctionnement monoaminergiques (5HT) avec en retour hypersensibilité des récepteurs
- Imipraminiques, IRS (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine), IRSNA (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et noradrénaline), IMAO (inhibiteur de la mono amine oxydase)

Imipraminiques :

- **Mécanisme** : inhibition recaptage 5HT, NA, DA et modification de la sensibilité et du nombre de récepteur
 - **Autres effets** :
 - Cardiaques : **tachycardie** par effet anticholinergique, risque de **trb du rythme** par quinidine
 - Effets **anticholinergiques** MI : cœur, œil, sécrétions, mémoire
 - Effets **antihistaminiques** HI : poids, sédation
 - Bloqueurs alpha I : **hypotension, hypotension orthostatique, sédation**
 - Liés à la maladie : **tentative de suicide, inversion humeur, délire**
- => **Surveillance, TA et ECG ++++++**

IRS :

- **Mécanisme** : inhibition recaptage 5HT
- **Effets indésirables** :
 - Moins sur le cœur
 - Akathisie

- Effets digestifs : nausées
- Trb sexuels
- Hyponatrémie
- Exacerbation anxiété
- Syndrome sérotoninergique
- Saignements (ecchymoses, purpura, hémorragies gastro-intestinales)
- Augmentation de QT (dose-dépendant) concerne Citalopram et Escitalopram
- **Médicaments :**
 - Fluoxétine (Prozac®)
 - Paroxétine (Deroxat®)
 - Sertraline (Zoloft®)
 - Fluvoxamine (Floxyfral®)
 - Citalopram (Seropram®)
 - Escitalopram (Seroplex®)

Inhibiteurs 5HT/NA :

- **Médicaments :**
 - Venlafaxine (Effexor®)
 - Milnacipran (Ixel®)
 - DUloxetine (Cymbalta®)
- Même effet que IRS + effet NA
- Effet sur cœur et TA ++ +> surveillance TA

IMAO :

	Non sélectif (irréversible)	Sélectif
Effets indésirables	- Hypotension orthostatique - Insomnie - Trb sexuels - restriction alimentaire (effet tyramine « fromage »), caféine - HTA majeure +++	- Risque syndrome sérotoninergique si association
Interactions médicamenteuses	+++++	Triptan, selegiline
Médicaments	Iproniazide, Marsilid®	Moclobemide (Moclamine®)
Indications	Prescription en 2 ^{nde} ligne Dépression résistante	

III. Antidépresseurs

- **Indications :** épisode dépressif majeur
- **Autres indications :** trb anxieux, antalgique, douleurs neuropathiques (imipraminiques), énurésie (imipraminiques)
- **Délai d'action :** 15j/3semaines à dose efficace
- **Durée traitement :** 16 à 20 semaines (6 mois réduit risque de récives)
- 30% de non répondeurs
- **Association :**
 - **Antipsychotiques** si anxiété, éléments psychotiques
 - Non systématique avec BZD
- **Syndrome de sevrage** implique un arrêt progressif
- **Risque suicidaire, diminution seuil épileptogène**
- Anxiolytiques
- 3 neurotransmetteurs impliqués : système GABA, noradrénaline, sérotonine (récepteurs 5HT2)

Benzodiazépines :

- Classe anxiolytique de référence, homogène sur le plan pharmacologique
- Anxiolyse, sédation, anticonvulsivante, oréxigène, myorelaxante, amnésiante, tolérance, dépendance
- Modulation de l'effet du GABA : 1) fixation 2) ouverture canal chlore 3) hyperpolarisation = diminution excitabilité
- Prescription doit être **limitée dans le temps, réévaluée**, fonction de l'indication
- **Arrêt** du traitement doit se faire de façon **progressive** pour éviter effet rebond, syndrome de sevrage

Anxiolytiques	Hypnotiques
12 semaines : - Alprazolam (Xanax®) - Bromazépam (Lexomil®) - Clobazam (Urbanyl®) - Diazépam (Valium®) - Lorazépam (Temesta®) - Oxazépam (Seresta®) - Prazépam (Lysanxia®) - Clorazépate (Tranxene®) <20mg/j	4 semaines : - Loprazolam (Havlane®) - Lormétazépam (Noctamide®) - Témazépam (Normison®) - Nitrazépam (Mogadon®)
28 jours : - Clorazépate (Tranxene®) >20mg/j Ordonnance sécurisée	14 jours : - Flunitrazépam (Rohypnol®) Ordonnance sécurisée avec délivrance fractionnée (7j)
	4 semaines : Apparentés BZD: - Zolpidem - Zopiclone

Normothymiques

- Lithium, carbamazépine, valproate de sodium, lamotrigine

Lithium :

- Mécanisme : prend la place du Na dans plusieurs mécanismes de transport de Na⁺ au niveau des membranes cellulaires
- Pharmacocinétique :
 - Résorption rapide 100%
 - Pas de liaison aux protéines plasmatiques
 - Distribution : passe mal la BHE, passe lait/placenta
 - Pas de métabolisme, excrétion REIN avec réabsorption tubulaire
- Contrôle fonction rénale/cardiaque/thyroïdienne avant Tt
- **Surveillance fonction rénale, cœur, thyroïdienne**
- Index thérapeutique étroit
- Contre-indications :
 - Absolue : **intolérance gluten, femmes enceintes, allaitantes**
 - Relative : si diminution excrétion rénale, risque de surdosage en cas d'IRénale, prise de diurétiques, AINS, IEC
- Interactions : NOMBREUSES
 - Association déconseillée :
 - Diminution excrétion rénale, risque de surdosage : **AINS, diurétique, IEC**
 - **Carbamazépine** : toxicité neurologique
 - **Neuroleptique** : toxicité neurologique (SEP)
 - Attention :
 - *IRS* : risque de syndrome sérotoninergique
 - *Clozapine* : myoclonies
- Indications : prévention rechutes maniaco-dépressives ; effet curatif accès maniaques