

Les psychotropes

D. BENMESSAOUD ;
Faculté de Médecine, Université d'Alger 1,
Unité Femmes, EHS Psychiatrie Chéraga, Alger



Résumé

Cet article propose une brève description des principales molécules psychotropes des grandes classes médicamenteuses : les antipsychotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les hypnotiques, les stabilisateurs de l'humeur, les médications des troubles addictifs et du TDAH. Il passe en revue leurs principales caractéristiques d'usage en pratique clinique.

>>> Mots-clés :

Psychotropes, antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, thymorégulateurs, psychopharmacologie.

Introduction :

Delay et Deniker définissent les psychotropes comme étant des substances chimiques, naturelles ou artificielles, ayant un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger de la nature de cette modification. L'avènement des psychotropes a incontestablement apporté un progrès considérable dans le traitement des pathologies psychiatriques. Cet avènement introduisit, pour de nombreux malades et leurs familles, un immense changement. Les conditions de vie des patients se sont considérablement améliorées et les institutions psychiatriques se sont peu à peu transformées de lieux d'enfermement en lieux de soins. La découverte du premier antipsychotique remonte à près de 70 ans. Il s'agit d'une étape déterminante de l'histoire de la psychiatrie qui a marqué le début de la psychopharmacologie.

Les antipsychotiques

Définitions

Il est nécessaire de préciser l'origine et la signification des termes neuroleptiques, antipsychotiques, atypicité, première et seconde génération.

Abstract

This article provides a brief description of the main psychotropic agents of the major drug classes: antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, hypnotics, mood stabilizers, addictive and ADHD disorders medications. It reviews their main characteristics of use in clinical practice.

>>> Key-words :

Psychotropic agents, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, hypnotics, mood stabilizers, psychopharmacology.

Le terme de neuroleptique : a été proposé en 1955, par J. Delay et P. Deniker, dans une communication à l'Académie Nationale de Médecine. Le préfixe « neuro » se réfère aux effets neurologiques clairement visibles. Le suffixe « leptique » signifie une « prise sur ». Le choix de cette association tient au fait que l'effet neurologique ne durait que le temps du traitement et se relâchait à la fin (comme une prise sur les nerfs).

Côté anglo-saxon, c'est le terme de « tranquillisants majeurs » qui a été initialement retenu, pour rendre compte de l'effet sédatif de ces molécules, placé au premier plan par rapport à l'action antipsychotique (antidélirante et hallucinolytique).

Le terme d'antipsychotique : fait son apparition au début des années 60. Il fait référence aux actions antidélirante et anti hallucinatoire de ces molécules. L'école française l'utilisera bien plus tardivement. Quant au terme de neuroleptique, il perd de plus en plus de sa pertinence car les nouvelles molécules présentent de moins en moins d'effets neurologiques indésirables.

Le terme « atypique » : est utilisé pour la première fois pour qualifier ces nouvelles molécules possédant les

caractéristiques suivantes :

- Des effets extrapyramidaux induits rares ou absents ;
- Une activité plus importante sur la symptomatologie schizophrénique négative (isolement, retrait social, apathie, discours pauvre).

La notion de l'utilisation du terme atypique ne trouve sa raison d'être qu'en étant lié au terme neuroleptique : neuroleptique atypique.

Cette définition, considérée comme floue, conduira à l'utilisation récente, depuis 2004, des terminologies d'antipsychotiques de première et de seconde génération.

Antipsychotiques de première génération (APG) : Ce sont les neuroleptiques classiques, appelés aussi les neuroleptiques conventionnels. Il s'agit des premières molécules synthétisées. Ils répondent aux critères de Delay et Deniker (Tableau 1). Ils appartiennent aux classes des phénothiazines, des butyrophénones et des benzamides (Tableau 3).

Antipsychotiques de seconde génération (ASG) : Ce sont les neuroleptiques atypiques. Ils font partie des classes des Dibenzodiazépines, des Dibenzo-oxazépines, des

Benzisoxazoles et des Benzothiazolylpipérazines (Tableau 3).

Historique :

En 1950, P. Charpentier synthétise pour les Laboratoires Rhône-Poulenc la Chlorpromazine. En Février 1952, un chirurgien militaire, H. Laborit, expose, dans une première publication, ses observations sur l'état de « désintéressement du malade pour son entourage » induit par l'utilisation de cette molécule à des fins anesthésiantes. Il la propose ainsi à ses confrères psychiatres.

La même année, J. Delay et P. Deniker utilisent quotidiennement la chlorpromazine dans le traitement des patients psychotiques. Les résultats obtenus marquent une révolution dans la prise en charge de ces patients. J. Delay et P. Deniker créent alors le terme de « neuroleptiques » pour rendre compte des effets psychiques et neurologiques dominants constatés.

En 1957, ces deux auteurs définissent la classe des neuroleptiques comme celle de molécules possédant cinq caractéristiques psychophysiologiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition des neuroleptiques selon Delay et Deniker

Critères de DELAY et DENIKER
A. Création d'un état d'indifférence psychomotrice
B. Efficacité sur l'excitation et l'agitation
C. Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
D. Apparition de syndromes extrapyramidaux et végétatifs
E. Effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales

Le grand nombre d'indications thérapeutiques de la chlorpromazine a été à l'origine de son nom commercial de Largactil®, produit à action « large ».

En 1958, P. Janssen synthétise une autre molécule, l'halopéridol.

Dès les années 60, et au cours des années 70, de nouveaux produits voient le jour. Ils présentent une activité antipsychotique avec peu d'effets extrapyramidaux. Les principales molécules sont la clozapine (1970) et le sulpiride en 1976.

La survenue de cas mortels d'agranulocytose entraîne l'arrêt de la prescription de la clozapine en 1975, avant sa réintroduction en 1990 pour l'indication précise de schizophrénie résistante (sa prescription est encadrée de recommandations codifiées).

Ces dernières décennies ont vu l'émergence de nombreux antipsychotiques de seconde génération : Risperidone (1996) ; Olanzapine (2001) ; Aripiprazole (2004).

Quelques notions sur la neurotransmission :

Les données qui vont suivre peuvent être utiles au clinicien pour comprendre la base des effets cliniques et de certains effets indésirables des antipsychotiques.

Le cerveau constitue un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques.

La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnés en fonction de chaque situation vécue par le sujet.

Cette sélection est réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé au premier circuit.

Ces neurones modulateurs, minoritaires dans le système nerveux central puisqu'ils représentent moins de 1% des 100 milliards de cellules présentes dans le cerveau,

comprennent les neurones sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NA) et dopaminergiques (DA).

Bien que minoritaires, ces cellules apparaissent être la cible principale de la plupart des produits psychotropes, tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs ou les drogues toxicomanogènes.

Il existe différents sous types de récepteurs :

- Dopaminergiques : D1, D2, D3, D4 et D5
- Sérotoninergiques : 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4.

Mode d'action des antipsychotiques :

Les bases pharmacologiques de l'action des antipsychotiques sont :

- L'antagonisme dopaminergique, et
- L'antagonisme sérotoninergique.

La résultante de ces effets étant un rééquilibrage de l'action des neuromédiateurs cérébraux. L'antagonisme dopaminergique caractérise l'action des APG.

L'antagonisme combiné et équilibré à la fois dopaminergique et sérotoninergique caractérise le mode d'action

pharmacologique des ASG. C'est cette combinaison équilibrée qui est responsable de la diminution marquée des effets secondaires neurologiques.

Action des APG

• **Sur les récepteurs D2** : Les APG agissent par blocage de la transmission dopaminergique (antagonisme dopaminergique). Il en résulte (figure 1) :

Une activité antipsychotique : blocage au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique (les signes positifs - délires et hallucinations - sont corrélés à une hyperdopaminergie mésolimbique et le blocage de cette voie diminue l'activité psychotique).

Une production des effets indésirables :

- Blocage au niveau de la voie nigrostriée : signes extrapyramidaux
- Blocage au niveau de la voie mésocorticale : aggravation des signes négatifs
- Blocage au niveau de la voie tubéroinfundibulaire : augmentation des taux de prolactine.

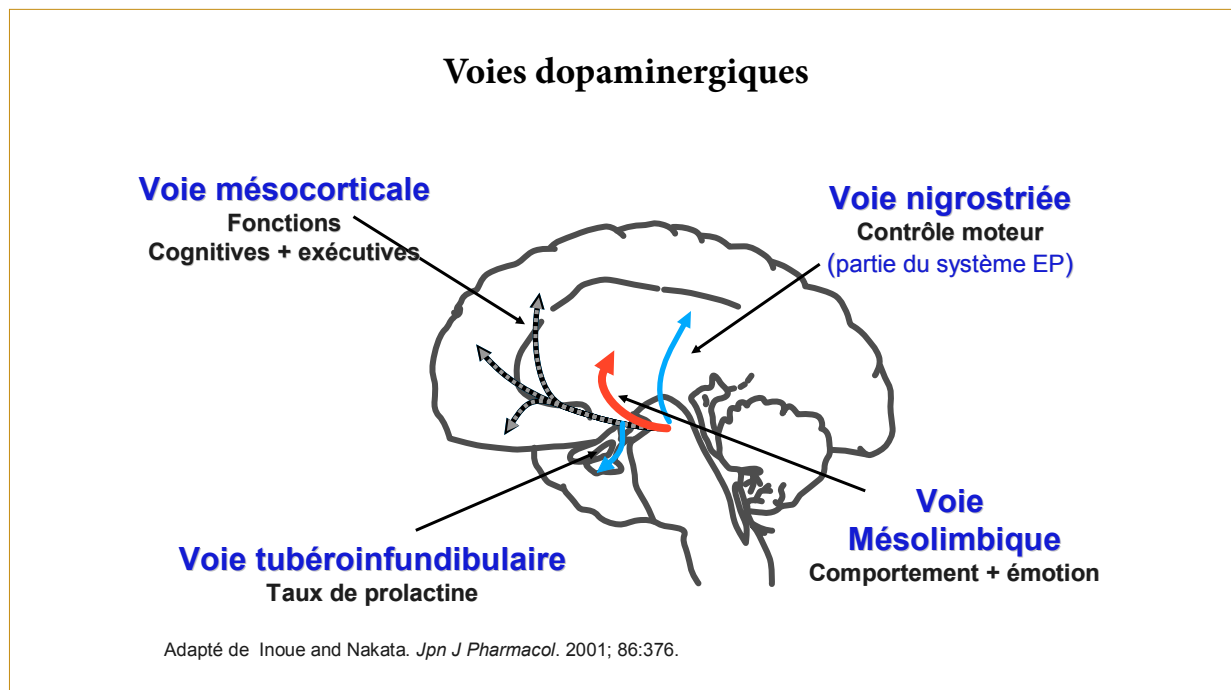


Figure 1 : Les voies dopaminergiques

Une occupation de 65% des récepteurs D2 est requise pour une efficacité thérapeutique. Une occupation de 80% des

récepteurs D2 est corrélée avec l'apparition des symptômes extra pyramidaux.

Au-delà de l'antagonisme dopaminergique, d'autres systèmes de neurotransmission sont impliqués (figure 2).

• **Sur les récepteurs histaminiques H1** : L'effet antihistaminique se manifeste par une prise de poids et une somnolence.

• **Sur les récepteurs muscariniques cholinergiques M1** : L'effet anticholinergique se manifeste par une sécheresse de la bouche, une constipation, un trouble visuel, une rétention urinaire.

• **Sur les récepteurs adrénergiques $\alpha 2$** : L'effet anti-adrénergique se manifeste par une hypotension orthostatique et une somnolence.

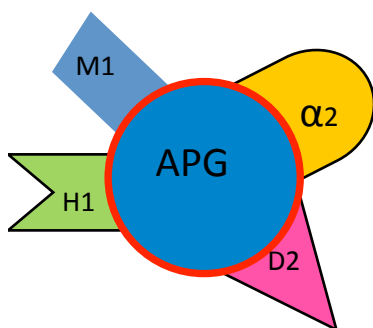


Figure 2 : Schéma d'un APG

Action des ASG sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques

Le blocage des récepteurs sérotoninergiques par les ASG entraîne une libération de dopamine qui entre en compétition avec ces mêmes molécules dans le blocage dopaminergique (figure 3).

Normalement, la sérotonine inhibe la libération de dopamine. Lorsque la sérotonine occupe les récepteurs sérotoninergiques du neurone dopaminergique, elle inhibe la libération de dopamine.

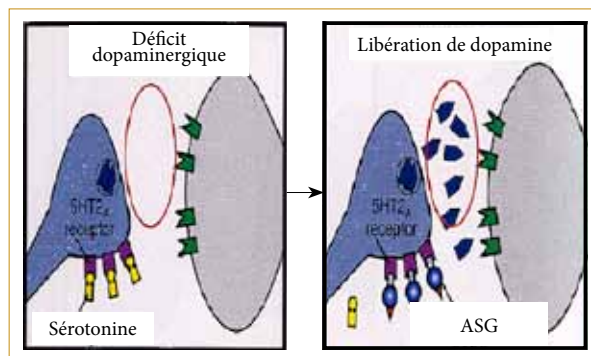


Figure 3 : Interaction Sérotonine - Dopamine

Les ASG sont des antagonistes sérotoninergiques et dopaminergiques. Au niveau de la voie mésocorticale, amélioration des symptômes négatifs attribués à une hypodopaminergie corticale (libération de dopamine). Ces interactions entre systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques se font surtout au niveau du cortex préfrontal et du striatum. Ceci entraîne :

- La réduction des symptômes extrapyramidaux.
- La réduction des symptômes négatifs et des troubles cognitifs.

Classification :

Il existe plusieurs modalités de classement des médicaments antipsychotiques

Classification chimique

Cette classification permet de distinguer sept grandes familles d'antipsychotiques (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification chimique des antipsychotiques

Classes chimiques	Molécules
Phénothiazines	Chlorpromazine (Largactril®), Lévomépromazine (Nozinan®), Thioridazine (Melleril®) Fluphénazine (Moditen®), Pipothiazine (Piportil®)
Butyrophénones	Halopéridol (Haldol®)
Benzamides	Sulpiride (Dogmatil®), Amisulpride (Solian®)
Dibenzodiazépines	Clozapine (Léponex®), Olanzapine (Zyprexa®)
Dibenzo-oxazépines	Loxapine (Loxapac®), Quétiapine (Séroquel®)
Benzisoxazoles	Risperidone (Risperdal®)
Benzothiazolylpipérazines	Ziprazidone (Zeldox®), Aripiprazole (Abilify®)

Classification thérapeutique

Elle classe les antipsychotiques en fonction de leur efficacité clinique, sédatrice, incisive ou désinhibitrice (Tableau 3).

- L'action sédatrice se manifeste très rapidement dans les états d'agitation et d'angoisse.
- L'action incisive vise à réduire les symptômes délirants et/ou hallucinatoires.
- L'action désinhibitrice agit sur les symptômes de type inhibition, indifférence, retrait, isolement.

Tableau 3 : Classification thérapeutique des antipsychotiques

Actions thérapeutiques	Molécules
Action sédatrice	Lévomépromazine (Nozinan®), Loxapine (Loxapac®)
Action incisive	Halopéridol (Haldol®), Risperidone (Risperdal®)
Action désinhibitrice	Sulpiride (Dogmatil®), Amisulpride (Solian®)

Classe des antipsychotiques à action prolongée

Les antipsychotiques à action prolongée (APAP), anciennement dénommés neuroleptiques à action prolongée (NAP) ou neuroleptiques retards, sont des molécules qui ont la particularité d'avoir un effet maintenu dans le temps. Injectées par voie intramusculaire, ces substances n'ont pas d'effet pharmacologique immédiat. Leur biodisponibilité est importante et leurs concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours.

La diffusion du produit est ainsi assurée pour une période allant de 2 à 4 semaines. Ceci permet un rythme d'administration bimensuel ou mensuel (tableau 4).

Les APAP sont indiqués chez les patients qui présentent des difficultés à respecter des schémas de traitement quotidiens.

Tableau 4 : Antipsychotiques d'action prolongée

Molécules	Présentations	Délais séparant 2 prises
Halopéridol Décanoate (Haldol Decanoas®)	Solution injectable à 50 mg	3 – 4 semaines
Fluphénazine Décanoate (Modécate®)	Solution injectable à 25 mg	3 – 4 semaines
Pipitiazine palmitate (Piportil L4®)	Solution injectable à 25 mg	4 semaines
Risperidone (Risperdal Consta LP®)	Solution injectable à 25 mg	2 semaines

Indications :

Les antipsychotiques sont utilisés dans une variété de pathologies psychiatriques.

Schizophrénie : L'indication élective et historique des antipsychotiques demeure la psychose schizophrénique. Le traitement antipsychotique doit y être prescrit aussitôt que possible.

Un retard dans l'instauration de la thérapeutique est associé à une moins bonne réponse au traitement ainsi qu'à une évolution défavorable au long cours. Le traitement antipsychotique est permanent mais la dose peut diminuer avec l'âge. Il doit être associé à des approches thérapeutiques de type entraînement aux habilités sociales.

Troubles bipolaires

• **Phase maniaque :** Les antipsychotiques sont utilisés lors de l'accès maniaque. Ils traitent efficacement l'agitation et les symptômes psychotiques lorsqu'ils sont associés.

• **Dépression avec symptômes psychotiques :** Pour la dépression avec caractéristiques psychotiques, les antipsychotiques sont habituellement nécessaires pour quelques mois, en plus d'un antidépresseur à plus long terme.

• **Prévention :** Ces dernières années, les ASG sont utilisés à long terme pour prévenir les rechutes bipolaires. Cette évolution a été favorisée par la mise en évidence de leurs effets thymostabilisateurs.

Troubles délirants

Pour les troubles délirants, les antipsychotiques sont nécessaires pour quelques semaines à plusieurs mois. Symptômes psychotiques associés à l'abus de substances. Différentes substances peuvent entraîner l'émergence, en cas d'intoxication ou de sevrage, de symptômes psychotiques nécessitant l'administration de médicaments antipsychotiques.

Troubles du comportement dans la démence

La démence (Alzheimer ou autre) est fréquemment associée à des troubles du comportement, de l'agitation ou des symptômes psychotiques pouvant amener le clinicien à prescrire des antipsychotiques. La stabilisation comportementale peut prendre jusqu'à 12 semaines. Elle peut nécessiter un traitement pendant au moins plusieurs mois jusqu'à une année. Les doses administrées doivent être faibles.

Trouble obsessionnel compulsif

Les antipsychotiques sont parfois utilisés dans les formes graves de trouble obsessionnel compulsif, en association avec les antidépresseurs.

Contre-indications :

Il s'agit plus de contre-indications relatives qu'absolues.

Le tableau 5 résume les situations cliniques où certains antipsychotiques doivent être évités.

Tableau 5 : Antipsychotiques et contre-indications

	Agranulocytose	Intolérance au gluten	Hypersensibilité au produit	Cardiopathie grave	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Glaucome & Adénome	Phéochromocytome	Epilepsie non contrôlée	Maladie de Parkinson	Etat comateux	Hémopathie	Tumeur prolactine dépendant
Chlorpromazine	x	x	x				x						
Lévomépromazine	x	x	x				x						
Halopéridol			x								x		
Sulpiride			x					x					
Amisulpride			x		x			x					x
Loxapine			x								x		
Clozapine	x		x	x	x	x	x		x			x	
Olanzapine			x				x						
Rispéridone			x										
Aripiprazole			x	x									

Effets Secondaires :

Bien que les antipsychotiques de seconde génération présentent de nombreux avantages sur les antipsychotiques de première génération, ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires.

En fait, ce n'est que ces dernières années que la communauté psychiatrique s'est intéressée à l'état somatique des patients souffrant de schizophrénie avec l'avènement des antipsychotiques de seconde génération. En effet, avec les antipsychotiques de première génération, l'objectif était de mettre un terme aux délires et aux hallucinations, avec un domaine d'inquiétude prédominant, les dyskinésies tardives. Actuellement, l'alarme principale est celle des maladies coronariennes, conséquences de nombreux facteurs de risque favorisés, pour la plupart, par les antipsychotiques de seconde génération (diabète, insulino-résistance, prise de poids, syndrome métabolique).

Syndrome malin

Le syndrome malin représente l'effet secondaire le plus

grave car il engage le pronostic vital. D'incidence faible, il est caractérisé par les symptômes représentés dans la figure 4.

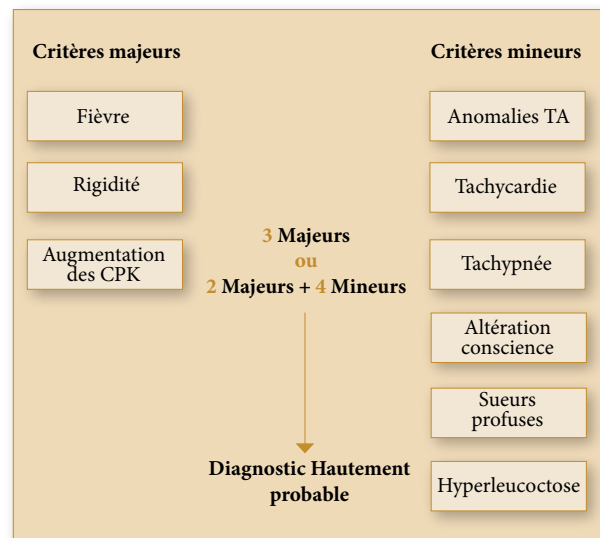


Figure 4 : Critères diagnostics du syndrome malin

Urgence médicale

- Interruption du traitement antipsychotique
- Transfert en Unité de soins intensifs
- Agoniste dopaminergique : Bromocriptine (Parlodel®)

Effets neurologiques

Ils peuvent être classés comme retracés dans le tableau 6.

Effets neurovégétatifs

- Hypotension artérielle avec renforcement orthostatique
- Sécheresse de la bouche
- Constipation (parfois occlusion intestinale)
- Dysurie

Effets endocriniens

Anorgasmie

Hyperprolactinémie avec :

- Chez l'homme : gynécomastie +/- galactorrhée
- Chez la femme : dysménorrhée, syndrome aménorrhée-galactorrhée

Syndrome métabolique

Les ASG sont impliqués dans l'apparition du syndrome métabolique, syndrome qui inclut l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires.

De nombreuses définitions se sont succédées utilisant chacune, de manières différentes, des valeurs seuils de tour de taille, de tension artérielle, de glycémie, de triglycéridémie, et d'HDL cholestérolémie.

Les plus utilisés sont les critères du NCEP ATP III et de l'IDF (tableau 7). Cette dernière propose une classification beaucoup plus rigoureuse.

Tableau 6 : Les effets neurologiques

Effets extrapyramidaux précoces			
Dystonies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésie tardive
Spasmes musculaires de la zone bucco-linguo-oculo-faciale	Hypomimie faciale +	Incapacité de rester dans une position, qu'elle soit assise, allongée ou debout	Mouvements involontaires et répétitifs oro-faciaux (Mâchonnement, grimaces, protrusion et mouvements vermiculaires de la langue)
Troubles de la déglutition	Akinésie +	+	
Hypersalivation	Tremblement +	Vécu désagréable exprimé par le patient	
Torticolis	Hypertonie musculaire plastique cédant par à-coups (roue dentée)		
Opisthotonos			

Tableau 7 : Critères diagnostics du syndrome métabolique

	NCEP ATP III* (2001) 3 des 5 critères	IDF** (2005) Tour de taille + 2 des autres critères
Périmètre abdominal	Homme : > 102 cm Femme : > 88 cm	Homme : > 94 cm Femme : > 80 cm
Tension artérielle	≥130 / 85 mm Hg	≥130 / 85 mm Hg
Glycémie	≥1.10 g/l (et/ou intolérance au glucose)	≥1.00 g/l (et/ou intolérance au glucose)
Triglycérides	>1.5 g/l	>1.5 g/l
HDL Cholestérol	Homme : < 0.50g/l Femme : < 0.40g/l	Homme : < 0.50g/l Femme : < 0.40g/l

*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III ; ** International Diabetes Federation

Autres

- Allongement de l'intervalle QTc : Homme ≥ 450 msec, Femme ≥ 470 msec ; (350 msec < QTc Normal < 440 msec)
- Accident hématologique : granulocytopenie pouvant évoluer vers l'agranulocytose. Ce risque est hautement présent pour la clozapine.
- Complications hépatiques toxiques : hépatite cholestastique due à la chlorpromazine, réversible à l'arrêt du traitement.
- Réactions cutanées de photosensibilisation
- Crises comitiales : bien que la plupart de neuroleptiques puissent abaisser le seuil épileptogène, la survenue de crise comitiale demeure exceptionnelle.

Instauration du traitement antipsychotique :

Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique, il est important de :

- Faire l'historique des traitements antipsychotiques déjà reçus et de l'efficacité procurée.
- S'enquérir des médicaments actuellement pris par le patient pouvant être à l'origine d'interactions (y compris des médicaments ne nécessitant pas de prescription, tels les laxatifs pouvant causer une hypokaliémie).
- Rechercher des antécédents d'adénome prostatique et de glaucome aigu (risque d'aggravation par les effets anticholinergiques).
- Rechercher une insuffisance rénale ou hépatique pouvant retentir sur le métabolisme du médicament prescrit.
- Repérer les facteurs de risque médicaux, comportementaux et génétiques de complications cardio-vasculaires et métaboliques (tableau 8).

Tableau 8 : Eléments pour le dépistage des patients à risque métabolique et cardio-vasculaire

Facteurs médicaux	Facteurs comportementaux	Facteurs génétiques
<ul style="list-style-type: none"> • Surcharge pondérale • Dyslipidémie • Hypertension artérielle • Diabète ou intolérance au glucose • Antécédents de syncope • Syndrome du QT long • Facteurs de risque d'arythmie cardiaque • Facteurs de risque de thrombose veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise hygiène alimentaire • Tabagisme et autres addictions • Inactivité physique • Stress • Polymédications 	<ul style="list-style-type: none"> • Histoire familiale de : <ul style="list-style-type: none"> • Maladies métaboliques ou cardio-vasculaires • De mort subite

- Examen clinique préalable, notamment neurologique (signes neurologiques mineurs).
- Biologie préalable : NFS, créatinine, bilan hépatique, glycémie, ionogramme sanguin, triglycérides et cholestérol (HDL et LDL).
- ECG, EEG (en cas d'antécédents de comitialité) avant le traitement et ECG sous traitement.
- Cas de la grossesse : la règle est d'utiliser plutôt les APG comme l'halopéridol ou la chlorpromazine dont la prescription est possible. La prescription des ASG est considérée comme « envisageable ». En revanche, ils pourraient générer des diabètes gestationnels, lesquels augmentent le risque de mortalité périnatale et de prématurité. Le tableau 9 détermine les recommandations en cas de grossesse.

Tableau 9 : Recommandations en cas de grossesse

1. Programmer si possible la grossesse
2. Instaurer rapidement un suivi (Psychiatre-Obstétricien)
3. Maintenir un antipsychotique durant et après la grossesse
4. Préférer l'halopéridol avec posologie minimale efficace
5. Proscrire les APAP
6. Arrêter les antipsychotiques 5 à 10 jours avant l'accouchement
7. L'allaitement est fortement déconseillé

Surveillance :

- Surveillance clinique : température, tension artérielle, transit intestinal, mouvements anormaux, poids, IMC [Indice de Masse Corporelle = Poids(kg)/Taille(m²)] et périmètre abdominal.
- Correction des effets secondaires : L'adjonction de thérapeutiques visant à corriger certains effets indésirables peut être utile. Il s'agit de traiter :
 - Les dystonies aiguës et le syndrome parkinsonien par les correcteurs anticholinergiques : trihexphénidyle (Parkinane®)
 - L'akathisie par les bêtabloquants : (Avlocardyl®)
 - La dyskinésie tardive : vitamine E
 - L'hypotension orthostatique : dihydroergotamine
 - La sécheresse buccale : Anétholtrithione (Sulfarlem S25®)
 - La constipation par un apport de fibres et une hydratation correcte. Les laxatifs peuvent être prescrits mais de façon occasionnelle.
- Prévention du syndrome métabolique par une évaluation clinique et biologique régulière des éléments représentés au niveau du tableau 10.

Tableau 10 : Protocole de surveillance

	Court terme				Long terme		
	T0	S4	S8	S12	4x/an	1x/an	Tous les 5 ans
ATCD Familiaux et personnels	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Tour de taille	X					X	
Pression artérielle	X			X		X	
Profil glycémique	X			X		X	
Profil lipidique	X			X			X

Les antidépresseurs :

Le premier antidépresseur est né en 1957 par sérénité à l'occasion de la découverte fortuite de l'effet euphorisant d'un antituberculeux (l'iproniazide) chez certains patients.

Delay et Deniker ont défini les antidépresseurs comme des thymoanaleptiques, c'est-à-dire des molécules capables de « relever » l'humeur. À cette indication classique, d'autres pathologies sont également améliorées

par ces molécules : les troubles anxieux, les douleurs chroniques, certains cas de personnalités pathologiques. Au milieu des années 1980, la situation a évolué avec la mise progressive sur le marché de nouvelles classes d'antidépresseurs : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine-oxydase (tableau 11).

Tableau 11 : Différentes classes des antidépresseurs

LES TRICYCLIQUES	LES ISRS (Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine)
Clomipramine (Anafranil®) Imipramine (Tofranil®) Amitryptiline (Laroxyl®) Maprotiline (Ludiomil®)	Fluoxétine (Prozac®) Paroxétine (Deroxat®) Escitalopram (Seroplex®) Sertraline (Zoloft®) Fluvoxamine (Floxyfral®)
« Ancêtre »	LES IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)
Iproniazide (Marsilid®)	Venlafaxine (Effexor®) Mirtazapine (Norset®, Remeron®) Duloxétine (Cymbalta®)
LES IMAO (Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase)	LES NON TRICYCLIQUES NON IMAO
Inhibiteurs Réversibles de la Monoamine (IRMA)	Tianéptine (Stablon®) Miansérine (Athymil®) Viloxazine (Vivalan®)
Moclobémide (Moclamine®)	
MELATONINERGIQUE	
Agomélatine (Valdoxan®)	

Mécanisme d'action :

Les antidépresseurs agissent en augmentant les concentrations en monoamines intracérébrales (sérotonine,

noradrénaline et dopamine), qui sont anormalement réduites en raison d'une neurotransmission perturbée (figure 5).

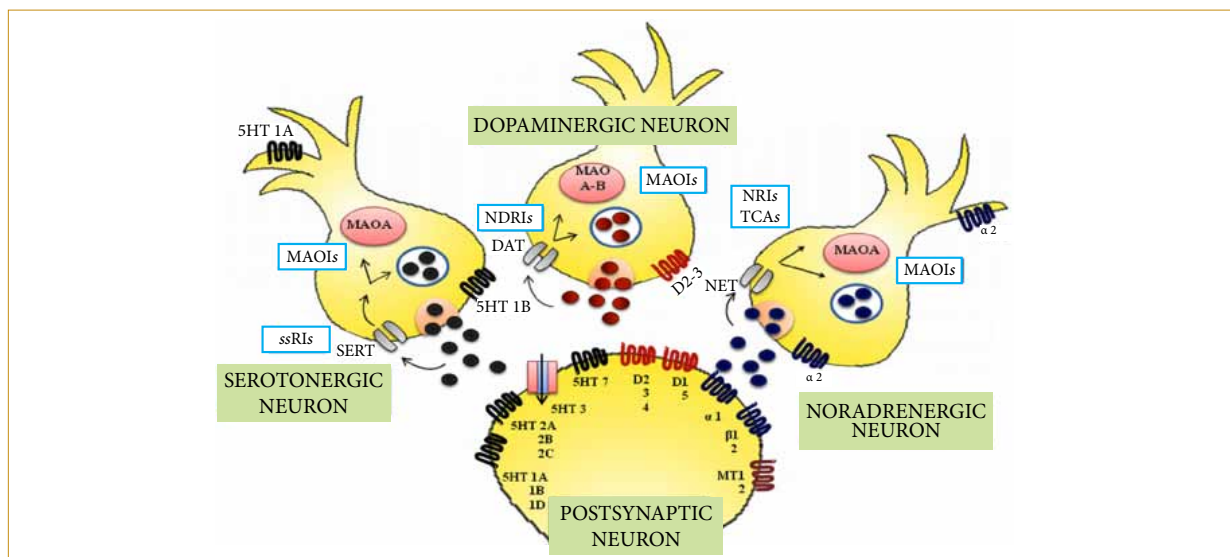


Figure 5 : Mécanismes d'action des antidépresseurs

Indications :

Elles dépassent largement les épisodes dépressifs caractérisés. Les antidépresseurs sont également prescrits dans d'autres situations cliniques :

- Trouble panique : ISRS, IRSNA ; tricycliques (clomipramine)
- Trouble obsessionnel compulsif : clomipramine, ISRS
- Etat de stress post traumatique : ISRS
- Trouble anxieux généralisé : IRSNA, ISRS
- Douleurs.

Contre-indications :

Parmi les contre-indications les plus fréquentes des antidépresseurs tricycliques, il faut retenir les troubles du rythme cardiaque, les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, le glaucome à angle étroit et l'adénome de la prostate.

L'association des ISRS aux antimigraux de la classe des triptans (destinés au traitement aigu des crises) est contre-indiquée

pour le sumatriptan (Imigrane®) et déconseillée pour le naratriptan (Naramig®) et le zolmitriptan (Zomig®).

Remarque : Une attention particulière doit être réservée au risque d'intoxication aiguë (exemple de tentative de suicide par ingestion médicamenteuse). En effet, l'absorption d'une dose de 1.000 mg d'antidépresseur tricyclique entraîne des conséquences graves et une dose de 2.000 mg est potentiellement fatale. Les manifestations cliniques principales sont : hypotension, effets anticholinergiques, hyperthermie, troubles du rythme cardiaque, dépression respiratoire, crises convulsives, coma. La suspicion fondée d'une intoxication avec des antidépresseurs tricycliques nécessite l'admission du patient dans une unité de soins intensifs.

Effets secondaires :

Ils sont résumés dans le tableau 12 qui reprend les principaux effets indésirables propres à chaque classe d'antidépresseurs.

Tableau 12 : Effets indésirables des antidépresseurs

LES TRICYCLIQUES	Effets psychiques	Asthénie, troubles de la vigilance, Troubles confusionnels, anxiété, décompensation délirante
	Effets neurologiques	Tremblements, dysathrie (effet adrénomimétique) Crises comitiales, manifestations dyskinétiques
	Effets métaboliques	Prise de poids
	Effets anticholinergiques	Sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, dysurie, tachycardie, troubles du rythme
	Effets adrénolytiques alpha	Hypotension orthostatique, vertiges
LES ISRS, LES IRSNA	Troubles bénins communs	Troubles digestifs mineurs, asthénie, tremblement discret, parfois prise de poids
	Troubles spécifiques	Fluoxétine : rebond anxiété, insomnie Paroxétine, Escitalopram : libido perturbée, dysfonctions érectiles, retard éjaculation Venlafaxine à doses élevées : augmentation importante de la tension artérielle
	Syndrome sérotoninergique	Troubles confusionnels, myoclonies, hyperréflexie tremblements, diarrhée, fièvre, sueurs, hypo ou hypertension artérielle

Choix de l'antidépresseur : efficacité et tolérance

Les antidépresseurs sont de plus en plus prescrits dans le monde. Une équipe internationale a récemment publié (2018) une étude qui a montré que tous les antidépresseurs ont une efficacité supérieure à celle d'un placebo.

Certaines différences d'efficacité et de tolérance sont identifiées parmi les antidépresseurs. La paroxétine, la fluoxétine, l'escitalopram et la venlafaxine se distinguent par un meilleur profil associant efficacité et tolérance. Cette étude pourrait - peut-être - aider les praticiens à mieux guider leur choix de prescription.

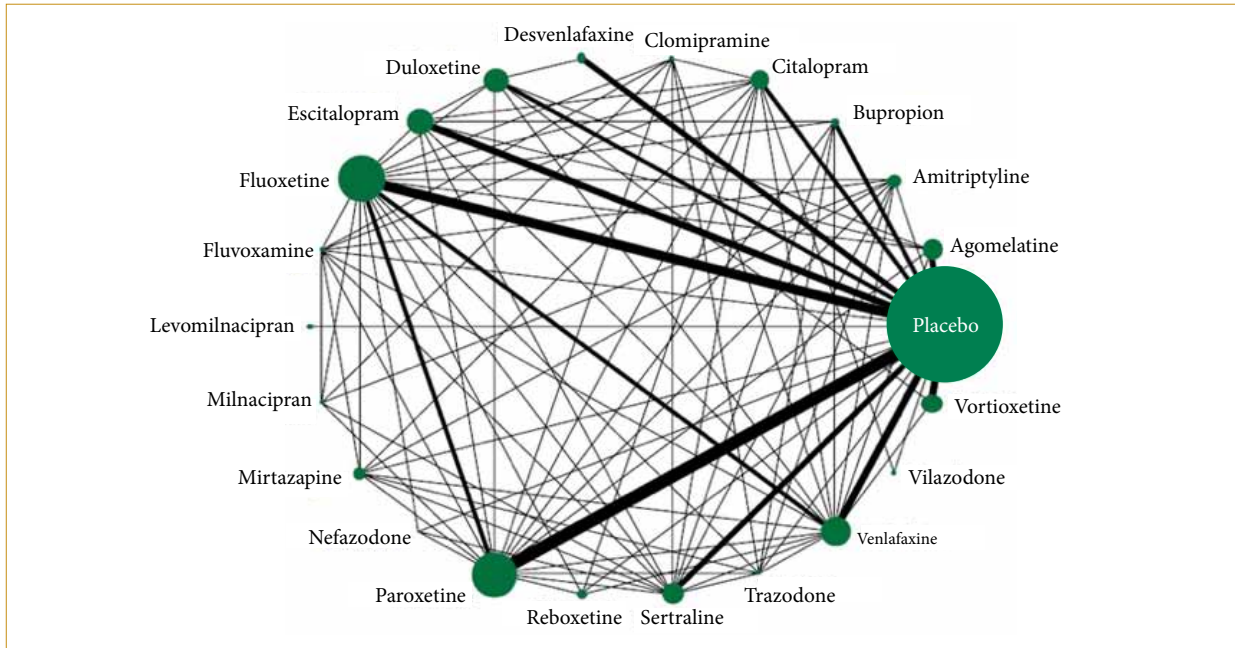


Figure 6 : Efficacité et tolérance des antidépresseurs

L'agomélatine (Valdoxan®) : agoniste des récepteurs à mélatonine MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs 5HT2C. Il présente une efficacité antidépressive à 25 mg en dose unique quotidienne (2/3 à 3/4 des patients) et une bonne tolérance dans l'ensemble hormis le risque d'une élévation des transaminases hépatiques nécessitant contrôle biologique mensuel.

Le Bupropion : inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, il possède un profil psychostimulant. Il est contre-indiqué dans les schizophrénies paranoïdes (profil dopaminergique).

Même si actuellement les antidépresseurs tricycliques ne sont pas utilisés en première intention, ils demeurent très efficaces en cas de symptomatologie sévère nécessitant une hospitalisation (perfusion de clomipramine).

Bilan pré thérapeutique :

1. Evaluer la sévérité de la pathologie
2. Evaluer les facteurs de risque suicidaire en cas de dépression
3. Rechercher pathologies associées et traitements en cours (interactions médicamenteuses)

4. Réaliser (pour les antidépresseurs imipraminiques tricycliques)

- Un ECG : recherche trouble de la conduction, IDM récent
- Un bilan ophtalmologique : recherche de glaucome
- Bilan rénal
- Bilan hépatique
- Un EEG si antécédents d'épilepsie

Règles de prescription :

1. Chez les patients aux antécédents de conduite suicidaire, le profil de toxicité est à prendre en compte (les antidépresseurs imipraminiques tricycliques).
2. La posologie efficace est obtenue :
 - Soit progressivement : antidépresseurs imipraminiques tricycliques
 - Soit d'emblée : ISRS
3. Chez le sujet âgé (> 70 ans), la posologie est la moitié de celle recommandée chez l'adulte.
4. Les anxiolytiques peuvent être prescrits en traitement symptomatique durant les premiers jours.
5. La monothérapie est privilégiée.

6. L'arrêt du traitement antidépresseur se fait 6 mois à 1 an après la rémission de l'épisode dépressif :

- Si durée du traitement < 1 an : arrêt en quelques jours
- Si durée du traitement > 1 an : arrêt en quelques mois

7. Le tabac et l'alcool diminuent la concentration des antidépresseurs.

Les anxiolytiques : les benzodiazépines

Les benzodiazépines représentent une classe de molécules qui agissent sur les récepteurs du neurotransmetteur inhibiteur GABA (Acide Gamma-AminoButyrique). Ils augmentent la liaison du GABA à ses récepteurs, ce qui a pour effet de diminuer l'activité neuronale. Cette diminution de l'activité neuronale se manifeste par une myorelaxation, une anxiolyse et une sédation. Ils possèdent également une activité anti-convulsive.

Indications :

- Traitement ponctuel « un accès anxieux »

Tableau 13 : Benzodiazépines

DCI	DEMI-VIE	PIC	
		PLASMATIQUE	METABOLITES ACTIFS
Prozépam (Lysanzia®) 10 mg	65 h	4 - 6 h	OUI
Clorzépaté Dipotassique (Tranxène®) 5, 10 mg	40 h	1 h	OUI
Diazépam (Valium®) 2, 5, 10 mg	32 h	30 min. - 1h30	OUI
Bromazépam (Lexomil®, Kiétyl®) 6 mg	20h	2 - 4 h	OUI
Lorazépam (Témesta®) 1, 2,5 mg	12 h	2 - 4 h	OUI

Modalités de prescription :

Bilan pré thérapeutique :

1. Evaluer la symptomatologie anxieuse
2. Faire la différence entre l'anxiété en rapport avec :
 - Des difficultés transitoires
 - Une réaction à une pathologie somatique
 - Pathologie psychiatrique
3. Rechercher les contre-indications absolues : insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, syndrome apnée du sommeil, myasthénie.
4. Rechercher les pathologies associées et traitements en cours (interactions médicamenteuses)

Règles de prescription :

1. Débuter par la posologie la plus faible
2. Ne pas associer deux molécules benzodiazépines
3. Tenir compte des métabolites actifs : La distinction entre les molécules à demi-vie courte, intermédiaire

- Traitement adjuvant possible en début du traitement de la dépression
- Association transitoire possible avec un traitement antipsychotique

Contre-Indications absolues :

- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Myasthénie

Contre-Indications relatives :

- Grossesse et allaitement
- Insuffisance rénale et hépatique
- Antécédents d'addiction

Les molécules benzodiazépines :

Les principales sont résumées dans le tableau 13.

ou longue n'a pas d'intérêt en raison de la présence de métabolites actifs

4. Ne pas reconduire la prescription de manière systématique avant réévaluation
5. Le caractère ponctuel de la prescription est expliqué au patient
6. Ne pas dépasser la durée maximale réglementaire de prescription : 12 semaines (incluant la période d'arrêt progressif)
7. L'arrêt doit toujours être progressif
8. Chez les sujets âgés (> 70 ans), les posologies doivent être réduites car les benzodiazépines sont en règle métabolisées plus lentement (Par exemple, pour le Diazépam, la demi-vie serait de 20 heures à 20 ans et de 90 heures à 80 ans).

Surveillance :

1. Recherche systématique :

- Réponse thérapeutique : évolution clinique (utilisation

possible de l'échelle Hamilton anxiété)

- Effets secondaires : Asthénie, sensation vertigineuse, altération de la vigilance, troubles de la mémoire.

2. Informer le patient :

- Du risque de somnolence diurne
- De la potentialisation de la sédation par l'alcool
- Du risque de confusion (surtout chez le sujet âgé : réadapter alors les doses)

Les hypnotiques :

Les hypnotiques diminuent la période de latence du sommeil, réduisent les réveils nocturnes. Ils augmentent le temps total du sommeil et le sentiment d'un sommeil réparateur. Ils réduisent cependant le temps du sommeil paradoxal.

En plus des molécules benzodiazépiniques, il existe d'autres molécules, non-benzodiazépiniques, ayant des propriétés hypnotiques. Ce sont :

- Zopiclone (Imovane®), zolpidem (Stilnox®) : augmentent le stade 2 du sommeil, sans modifier les stades 3 et 4 et très peu le sommeil paradoxal.
- Les antihistaminiques : Alimimazine (Théralène®),

prométhazine (Phénergan®) : ont une action sédatrice, avec peu de perturbation du sommeil.

- Certains antidépresseurs

Les hypnotiques doivent être prescrits de façon transitoire et à court terme.

Les stabilisateurs de l'humeur (ou thymorégulateurs) :

Un stabilisateur de l'humeur (ou thymorégulateur) est défini comme un médicament qui normalise un épisode thymique (effet curatif sur les symptômes maniaques et sur les symptômes dépressifs) et joue un rôle préventif pour d'éventuels épisodes ultérieurs (prévention des symptômes maniaques, mixtes et hypomaniaques et des symptômes dépressifs), sans aggraver ou induire des épisodes et symptômes de polarité opposée.

Selon cette définition, seul le lithium peut être considéré comme un thymorégulateur. Il est le traitement le plus ancien (Cade, 1949). Sa toxicité a retardé son utilisation (Shou, 1970). Des précautions d'emploi et de contrôle régulier de la lithiémie sont recommandées. La figure 7 résume les différents dosages de lithiémie selon les indications et risques.

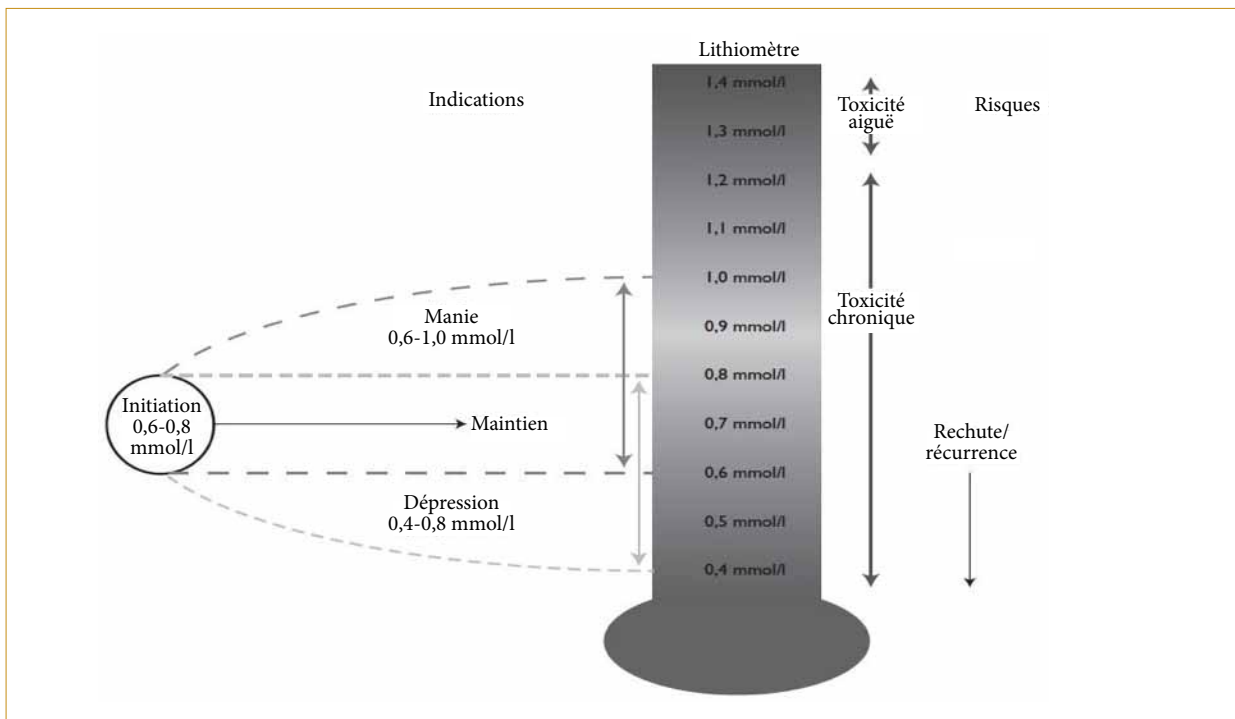


Figure 7 : Dosages recommandés de lithium

D'autres classes thérapeutiques ont prouvé leur efficacité stabilisatrice de l'humeur. Il s'agit de certains anti-convulsivants et antipsychotiques (cf. Dans ce même numéro, « Les troubles bipolaires », tableau 11).

Une attention particulière doit être accordée à la lamotrigine. En effet, en raison du risque d'apparition d'une éruption cutanée (5-10% des patients), pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson (0,1% des patients), il est impératif de suivre les recommandations de prescription (tableau 14).

Tableau 14 : Règles de prescription de la Lamotrigine

Semaines	Lamotrigine (mg/j)
1 + 2	25
3 + 4	50
5	100
6 + 7 + 8	200
Dose maximale	300

Perspectives : nouvelle classification

Récemment, des neuro-pharmacologues ont établi une nouvelle nomenclature pour les psychotropes dénommée : Nomenclature basée sur les Neurosciences (NbN). Cette nouvelle nomenclature a été présentée au Congrès du Collège Européen de Neuro-Psychopharmacologie (ECNP) en 2014. Cinq organisations internationales participent à ce travail : l'ECNP, le Collège Asiatique de Neuro-Psychopharmacologie (AsCNP), le Collège Américain de Neuro-Psychopharmacologie (ACNP), le Collège International de Neuro-Psychopharmacologie (CINP) ; et l'Union Internationale de Pharmacologie Fondamentale et Clinique (IUPHAR).

Le but de cette nouvelle classification est de faciliter aux patients la compréhension du mode d'action des médicaments qui leurs sont prescrits et d'éviter ainsi l'anxiété et le rejet engendrés lorsque, par exemple, des antipsychotiques sont prescrits pour une dépression sans aucun signe de psychose ou des antidépresseurs pour une anxiété.

Sept classes pharmacologiques ont été définies :

- Les médicaments de la dépression (plutôt qu'antidépresseurs) ;
- Les médicaments de la psychose (plutôt qu'antipsychotiques ou neuroleptiques ou encore tranquillisants majeurs) ;
- Les traitements de l'insomnie (plutôt que hypnotiques) ;
- Les traitements de l'anxiété (plutôt qu'anxiolytiques) ;
- Les traitements de prévention de la rechute (plutôt que stabilisateurs de l'humeur) ;
- Les stimulants ;
- Les autres.

Les molécules ont été caractérisées au sein de chaque classe en fonction de leur mode d'action : inhibiteur enzymatique, modulateur enzymatique, bloqueur de canal ionique, libérateur de neurotransmetteur, modulateur allostérique positif, agoniste du récepteur, antagoniste du récepteur, agoniste partiel du récepteur et inhibiteur de la recapture.

Et, sur le plan pharmacologique, 10 cibles ont été définies : acétylcholine, dopamine, GABA, glutamate, histamine, mélatonine, norépinephrine, opioïde, orexine et sérotonine.

Conclusion :

Ces trois dernières décennies ont vu une augmentation de l'utilisation des thérapeutiques biologiques en psychiatrie. Cette augmentation est associée à l'évolution des connaissances neurobiologiques et psychopharmacologiques. C'est ainsi que la logique de la médecine fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine) prend du terrain dans les recommandations proposées aux professionnels dans le domaine de la psycho-pharmacothérapie.

Date de soumission :

08 Mai 2019.

Liens d'intérêts :

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Calop J et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris: Masson; 2008.
2. Cipriani A Et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128) : 1357 – 136
3. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. American Diabetes Association, et al. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
4. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC – Psychiatrie* 2; 2005: 300-339.
5. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC – Psychiatrie* 2; 2005: 282-299.
6. Frazer A, Blier P; Neuroscience-Based Nomenclature (NbN) for Psychotropic Agents. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016; 19(8): 1–2
7. Germain C. Antipsychotiques et grossesse. *Annales Médico-Psychologiques*, 2005; 163: 436-439.
8. Inoue A, Nakata Y. Strategy for modulation of central dopamine transmission based on the partial agonist concept in schizophrenia therapy. *Japanese Journal of Pharmacology*, 2001; 86(4): 376-380.
9. Kapsambelis V. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Alger: Centre de Recherche et d'Édition et d'Applications Psychologiques; 2015.
10. Malhi GS et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding. CNS Drugs*, 2013; 27: 135 – 153.
11. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Paris: Masson; 2010.
12. Stahl S M. Psychopharmacologie essentielle. Flammarion; 2007.