

Les médicaments des pathologies du psychisme

Classification Internationale des Maladies, OMS (CMI-10; mise à jour en 2006)

Chap. V, code F00-F99 : Troubles mentaux et du comportement



- 1.1 (F00-F09) Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
- 1.2 (F10-F19) Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives
- 1.3 (F20-F29) **Schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants**
- 1.4 (F30-F39) **Troubles de l'humeur (affectifs)**
- 1.5 (F40-F48) **Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes**
- 1.6 (F50-F59) Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
- 1.7 (F60-F69) **Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte**
- 1.8 (F70-F79) Retard mental
- 1.9 (F80-F89) Troubles du développement psychologique
- 1.10 (F90-F98) Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
- 1.11 (F99) Trouble mental, sans autre indication

Principales pathologies du psychisme :

- Troubles du comportement
anorexie, hyperactivité, autisme
- Troubles de l'humeur = Dépressions
- Névroses
phobies, anxiétés, TOC
- Psychoses
délire, schizophrénie, paranoïa, syndrome maniaco-dépressif

Différentes formes :

épisode, chroniques, récurrentes, inexplicables, réactionnelles

3

Classification des médicaments psychotropes (P. Deniker)

Préfixe: psycho- → psychisme
thymo- → humeur
noo- → vigilance

Suffixe: -leptique → inhibition
-analeptique → stimulation
-dysleptique → perturbation

psycholeptiques

{ thymorégulateurs (lithium ...)
anxiolytiques ou tranquillisants mineurs
(benzodiazépines ...)
neuroleptiques ou tranquillisants majeurs
(phénothiazines ...)
hypnotiques

psychoanaleptiques

{ noo-analeptiques ou psychostimulants
(modafinil, adrafinil, amphétamine)
antidépresseurs ou thymo-analeptiques
(imipraminiques ...)

psychodysleptiques

hallucinogènes, stupéfiants, alcool ...

4

Anxiolytiques ou Tranquillisants mineurs

7

Anxiolytiques

➤ Différents anxiolytiques :

- ↪ benzodiazépines
- ↪ buspirone
- ↪ hydroxyzine
- ↪ méprobamate
- ↪ divers : captodiamine, étifoxine

➤ Indications :

- ↪ Troubles névrotiques (anxiété, angoisse, phobie)
- ↪ Agitations, insomnies
- ↪ Désintoxication ou sevrage (alcoolisme, toxicomanie)
- ↪ Autres : soins palliatifs, délirium tremens
- ↪ Dépression

8

Troubles névrotiques :

- anxiété persistante, irrationnelle et disproportionnée, qui envahit toutes les activités de la vie quotidienne, sociale et professionnelle, source de détresse

→ trouble anxieux généralisé

- anxiété fixée sur une ou plusieurs situations très précises

→ phobie

- idée/comportement récurrent, excessif et irraisonné, interférant avec les activités quotidiennes, dont le caractère absurde et inutile est reconnu par le patient

→ trouble obsessionnel compulsif

9

Manifestations psychiques

inquiétude, peur, agitation
irritabilité, agressivité
troubles du sommeil
troubles cognitifs

Manifestations somatiques

musculaire, gastro-intestinal,
génito-urinaire,
cardiovasculaire, respiratoire
sensoriel, nerveux

- diagnostic selon **présence chronique d'au moins 3 symptômes**
- échelle d'anxiété de Hamilton (HARS ou HAMA)
échelles de mesure d'aspects particuliers de l'anxiété (phobies, attaques de panique, activités compulsives)

10

ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DE L'ANXIÉTÉ D'HAMILTON *		Anxiolytiques
Traduction française P. Pichot		
0 : absent - 1 : léger - 2 : moyen - 3 : fort - 4 : maximal	Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battement des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles	
1 - HUMEUR ANXIEUSE : Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité	10 - SYMPTÔMES RESPIRATOIRES : Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Soupirs - Sensations d'étouffement - Dyspnée	
2 - TENSION : Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place	11 - SYMPTÔMES GASTRO-INTESTINAUX : Dyspepsie : douleur avant ou après le repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation	
3 - PEURS : Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule	12 - SYMPTÔMES GÉNITO-URINAIRES : Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Aménorrhée - Difficultés pour avaler - Vents - « Coliques » abdominales - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Éjaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance	
4 - INSOMNIE : Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes	13 - SYMPTÔMES DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Vertiges - Tendances à la sudation - Céphalée de tension - Horripilation	
5 - FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES) : Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire	14 - COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN : GÉNÉRAL : Tendu non à son aise - Agitation nerveuse : des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir - Instabilité va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur faciale	
6 - HUMEUR DÉPRESSIVE : Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée	PHYSIOLOGIQUE : Avale sa salive - Éruptions - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/min - Réflexes tendineux vifs - Tremblement - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières	
7 - SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (MUSCULAIRES) : Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements de dents - Voix mal assurée		1 note d'anxiété psychique + 1 note d'anxiété somatique Total > 20 → significatif
8 - SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (SENSORIELS) : Tintements d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements		
9 - SYMPTÔMES CARDIO-VASCULAIRES :		

11

Tableau 2		Prévalence des troubles anxieux selon les variables socioprofessionnelles en population générale													
		Hommes						Femmes							
		Anxiété généralisée	Troubles panique	Agoraph.	Phobie sociale	SPT	Au moins un tr. anxieux	Anxiété généralisée	Troubles panique	Agoraph.	Phobie sociale	SPT	Au moins un tr. anxieux		
		N	%	%	%	%	%	N	%	%	%	%	%		
Âge en classe															
[18-30[4 810	12,9	4,2	1,7	4,8	0,9	22,1	5 136	15,1	7,4	2,6	7,5	1,1	29,9
[30-40[3 659	12,1	3,4	1,5	3,5	0,4	19,1	3 977	16,1	5,4	2,7	5,0	0,8	26,8
[40-50[3 260	12,3	3,4	1,1	2,9	0,6	19,0	3 650	16,0	5,4	3,4	5,8	0,7	27,8
[50-65[4 005	9,7	2,7	1,7	2,7	0,7	15,8	4 480	15,1	5,4	3,2	5,6	0,6	26,5
[65-		2 546	6,0	1,4	1,2	1,6	0,6	10,0	4 094	11,3	2,6	1,8	2,7	0,5	17,7
Statut d'emploi															
Actif au travail		10 968	11,3	2,7	1,2	3,0	0,5	17,3	10 118	14,9	5,3	2,4	5,3	0,7	25,7
Retraité		3 597	6,3	1,6	1,3	1,8	0,6	10,6	5 117	12,9	3,3	2,1	3,2	0,7	20,4
Chômeur		1 494	17,1	6,2	2,1	4,6	1,7	28,1	1 296	19,2	7,9	4,6	7,0	1,1	34,2
Étudiant		1 511	11,5	3,2	1,2	5,3	0,7	20,6	2 194	14,4	7,2	2,0	9,1	1,0	29,8
Au foyer		49	20,8	5,1	3,2	3,7	0,0	29,1	1 825	14,3	4,7	3,0	5,4	0,8	25,3
Autre inactif		661	15,0	10,0	5,1	7,4	1,0	31,9	787	13,0	5,3	4,6	4,7	0,7	25,0
PCS actifs															
Agriculteur		307	8,9	1,5	0,8	1,0	0,2	12,1	105	11,1	0,8	2,1	2,5	0,0	15,1
Artisan-com.		904	12,0	2,3	1,0	2,3	0,3	16,4	596	14,4	5,0	2,1	2,2	0,7	22,8
Cadre		1 598	9,2	1,7	1,1	2,2	0,3	13,7	1 175	11,6	3,4	1,8	3,8	0,4	20,0
Prof. Interm.		1 849	8,9	3,0	1,2	2,4	0,3	14,8	2 774	11,8	4,2	1,5	4,6	0,5	20,9
Employé		2 537	13,6	3,4	1,3	3,8	0,5	20,9	4 091	16,9	6,3	2,9	6,4	0,7	29,3
Ouvrier		3 773	12,8	3,0	1,4	3,6	0,8	19,8	1 377	16,7	6,3	2,7	5,1	1,0	29,0
Ensemble		18 820	10,7	3,1	1,5	3,2	0,6	17,4	21 337	14,5	5,1	2,7	5,2	0,7	25,4

NB : SPT : syndrome de stress post-traumatique - N : effectif de l'échantillon - % : pourcentage pondéré.

Prise en charge :

- bilan du trouble anxieux et des pathologies somatiques associées

⊖ prescriptions hors indication dans 30 % des cas

- **anxiolytique !!! prescription limitée à 12 semaines !!!**

ou antidépresseur (Effexor®) ou autre antidépresseur à ½ dose

± psychothérapie type analytique

± règles hygiéno-diététiques

(↓ excitants, adaptation des rythmes de vie, pratique sportive, alimentation)

± kiné-relaxation, ...

⊕ prescription / généraliste dans 85 % des cas

13

Pour tous les anxiolytiques :

➤ Précautions d'emploi :

~ conducteurs, utilisateurs d'engins (sommolence)

~ grossesse, allaitement (contre-indication pour certains anxiolytiques)

➤ Associations déconseillées / avec prudence :

~ ALCOOL

~ médicaments dépresseurs du SNC (antiépileptiques)

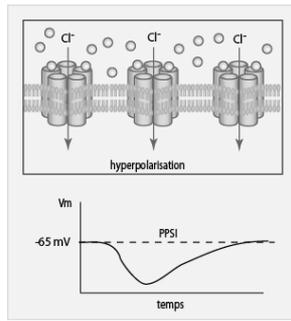
~ anesthésiques

~ excitants

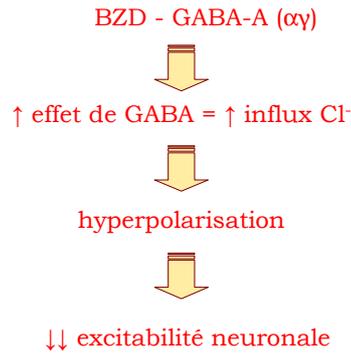
14

Benzodiazépines (BZP)

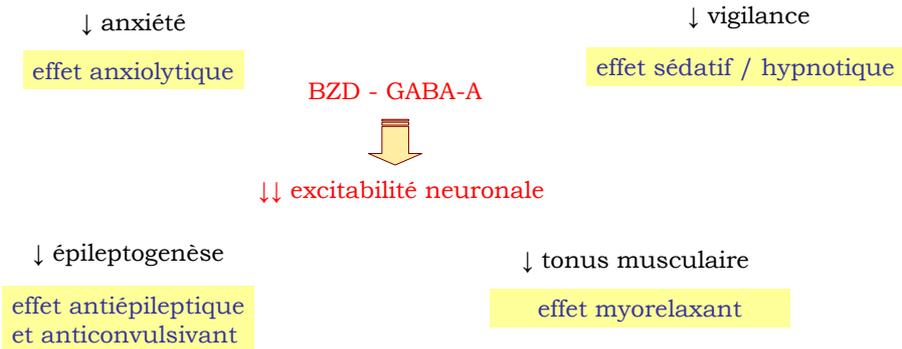
Modulateurs allostériques ou « agonistes » des récepteurs GABA-A



↓ excitabilité neuronale



15



Différences de profil pharmacologique entre différentes BZD :

- ~ structure chimique
- ~ propriétés pharmacocinétiques
- ~ diversité des récepteurs GABA-A et distribution cérébrale

16

BZD antiépileptiques :

clonazépam (Rivotril®) [clobazam (Urbanyl®), diazépam (Valium®)]

BZD myorelaxante :

→ traitement d'appoint des contractures musculaires

tétrazépam (Myolastan®, Panos®)

BZD anticonvulsivante :

→ prévention et traitement des convulsions fébriles (enfant)

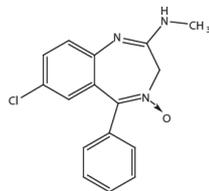
diazépam (Valium®)

17

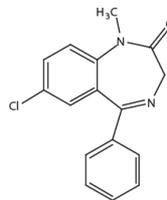
BZD hypnotiques :

→ traitement des insomnies

→ prémédication anesthésique

1^{ères} BZD anxiolytiques (Roche) :

chlordiazépoxide (Librium®), 1960



diazépam (Valium®), 1963

18

BZD anxiolytiques actuelles :

		½ vie (h)
clotiazépam	Vératran [®]	5
oxazépam	Séresta [®]	10
alprazolam	Xanax [®]	12
lorazépam	Témesta [®]	12
bromazépam	Lexomyl [®]	20
diazépam	Valium [®]	32
clorazépate dipotassique	Tranxène [®]	40
clobazam	Urbanyl [®]	20-50
prazépam	Lysanxia [®]	65
nordazépam	Nordaz [®]	65
loflazépate d'éthyl	Victan [®]	77

ⓘ enfants : diazépam et clobazam mais à dose ↓↓↓

19

Indications des BZD :formes orales

- ~ anxiétés, état névrotique
- ~ manifestations psychosomatiques
- ~ insomnies d'endormissement
- ~ tremblements essentiels
- ~ akathisie, tasikinésie (neuroleptiques)
- ~ désintoxication alcoolique

formes injectables (clorazépate dipotassique, diazépam)

- ~ crise d'angoisse aiguë, délirium tremens
- ~ état d'agitation et d'agressivité
- ~ prémédication anesthésique

20



Pour toutes les BZP :

- risque de **tolérance** et risque de **dépendance**
 - ⇒ durée de prescription limitée à 12 semaines
 - ⇒ posologie efficace la plus faible possible

- risque de **syndrome de sevrage** [15-30 % après traitement de pls semaines]
réapparition de l'anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, céphalées,
douleurs musculaires, tremblements, convulsions, hallucinations
 - ⇒ arrêt progressif
(diminution des doses, espacement des prises)



Pour toutes les BZP :

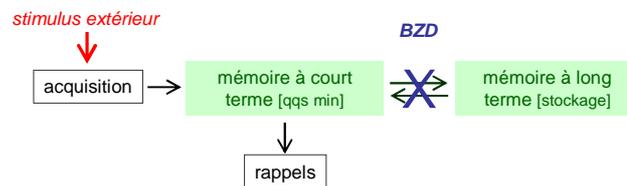
- Précautions d'emploi :
 - ~ insuffisance hépatique, rénale
 - ~ sujet âgé
 - ~ grossesse, allaitement

- Contre-indications :
 - ~ insuffisance respiratoire
 - ~ syndrome d'apnée du sommeil
 - ~ myasthénie
 - ~ insuffisance hépatique sévère



Pour toutes les BZP :

- effets indésirables : relativement rares (< 5 %)
 - ↪ somnolence, difficultés de concentration
 - ↪ vertiges, sensation d'ivresse
 - ↪ hypotonie
 - ↪ réactions paradoxales
(↑ anxiété, agitation, agressivité, confusion, hallucinations)
 - ↪ amnésie antérograde



23

Buspironne (Buspar®)

- mécanisme pharmacologique ??

↪ pas d'action sur GABA-A

↪ agoniste partiel 5HT_{1A}

↪ métabolite = agoniste α₂-adrénergique

effet antidépresseur ?

↪ antagoniste D₂ (forte concentration)

effet antipsychotique ?

24

- efficacité ≈ BZD



pas d'effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant
pas de dépendance
pas de syndrome de sevrage

mais prescription à doses progressives
délai d'action : 1-3 semaines

- Effets indésirables (rares et transitoires) : bonne tolérance
nausées, vomissements, céphalées, vertiges

- Précautions d'emploi / associations / contre-indications :
↪ voir « anxiolytiques »

Méprobamate (Equanil®)

- 1^{er} anxiolytique (AMM en 1955)
- Agoniste GABA-A
⇒ mêmes propriétés que BZD (anxiolytique, sédatif, myorelaxant)
- Efficacité < BZD + effets indésirables et toxicité >> BZD
⇒ 2nde intention
- Autres indications
↪ contracture musculaire

en association : Précyclan® (syndrome prémenstruel), Kaologeais® (troubles intestinaux)
Mépronizine® (insomnies)

- **Risque de tolérance, dépendance et syndrome de sevrage ↑**
- **Effets indésirables : nombreux et fréquents**
sommolence, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, bronchospasme, troubles de l'accommodation, agranulocytose, toxicité hépatique



Surdosage : dépression respiratoire et cardiovasculaire, coma

- Précautions d'emploi / associations :
↪ voir BZD
- Contre-indications :
↪ voir BZD
↪ porphyries
↪ grossesse (1^{er} trimestre), allaitement

27

Hydroxyzine (Atarax®)

- Anxiolytique sédatif ; pas de dépendance mais syndrome de sevrage
- Antagoniste H₁ , anti-cholinergique ⇒ effet anxiolytique ???
- Efficacité ?? ⇒ **troubles mineurs de l'anxiété**
+ prémédication (injectable), réaction allergique (effet antihistaminique)
- **Nombreux effets indésirables :**
sommolence, effets atropiniques (sécheresse buccale, constipation, trouble de l'accommodation, augmentation de la pression intra-oculaire, rétention urinaire)

28

Captodiame (Covatine[®]), Etifoxine (Stresam[®])

- Etifoxine = agoniste GABA-A mais site de liaison ≠ BZD
⇒ pas d'effets sédatifs et myorelaxants, pas de dépendance
- Captodiame : ?????
⇒ manifestations psychosomatiques de l'anxiété
- Effets indésirables :
sommolence, difficultés d'endormissement (début du traitement)
- Précautions d'emploi / associations / contre-indications :
≈ BZD

29

Les anxiolytiques en quelques chiffres

- consommation élevée (BZD)
 - ~ 1^{ers} médicaments psychotropes (67 millions d'unités en 1997)
 - ~ 20-25 % de la population française

Consommation en nombre de doses / 1000 personnes/jour

France	69,2
Italie	28,9
Allemagne	12,6
Royaume Uni	7,1

- ~ 1 spécialité dans Top50 des ventes (quantité)
Témesta[®] (33^e)

- consommation stable voire ↓ depuis 1993

30

**BZD : 1^{er} rang des médicaments détournés**

~ 29 % dans la classe « système nerveux central »

~ 17 % de l'ensemble

Classement des premiers principes actifs détournés :

1. **bromazépam** (Lexomil® et génériques)
2. zolpidem (Stilnox® et génériques)
3. buprénorphine (Subutex®)
4. **alprazolam** (Xanax® et génériques)
5. zopiclone (Imovane® et génériques)
6. **flunitrazépam** (Rohypnol®)
7. **clonazépam** (Rivotril®)
8. **oxazépam** (Seresta®)
9. **lorazépam** (Temesta®)
10. paracétamol/codéine (Codoliprane®, Dafalgan® codéine, Efferalgan® codéine)

Enquête 2006, AFSSAPS

31

Neuroleptiques ou
Tranquillisants majeurs ou
Antipsychotiques

32

Indications principales : Affections psychiatriques majeures

- ~ psychoses chroniques
agitation, délire paranoïaque, psychose hallucinatoire
- ~ psychoses aiguës
crise délirante, delirium tremens, état maniaque
- ~ (schizophrénie)

Autres indications :

- ~ affections psychiatriques mineures (posologies faibles)
anxiété et manifestations psychosomatiques
dépression endogène
- ~ désintoxication ou sevrage (toxicomanie)

33

Troubles psychotiques :

- désintégration de la personnalité, avec troubles de la perception, du jugement, du raisonnement et du comportement, dont le malade n'a pas conscience

→ **psychose**

- idées, croyances exagérées, sans rapport avec la réalité

→ **délire**

- perception imaginaire, en absence de stimulation externe (auditive, visuelle, tactile ...)

→ **hallucination**

34

Troubles psychotiques :

- état de surexcitation (surabondance d'idées, de parole et d'activité motrice), allant jusqu'à l'incohérence avec agitation

→ état maniaque

- succession de phase maniaque et de phase dépressive

→ trouble maniaco-dépressif

- dissociation chronique de la personnalité, avec incohérence et idées délirantes, perte de contact avec la réalité (symptômes productifs), perturbations affectives, détachement et repli sur soi (symptômes déficitaires)

→ schizophrénie

35

Diagnostic (psychiatre/psychologue) :

- présence isolée ou associée de **symptômes caractéristiques**
- symptomatologie **chronique et évolutive**

Symptômes annonciateurs

troubles cognitifs (attention, mémoire)
troubles des fonctions exécutives, difficulté de socialisation

Symptômes productifs (+)

inquiétude, agitation, hallucinations, délires
incohérence du langage, troubles comportementaux

Symptômes déficitaires (-)

isolement, repli sur soi, négligence, manque d'intérêt
apathie, perte d'énergie, difficulté de communication

36

Prise en charge médicamenteuse : **neuroleptique**

➤ Différents effets :

- ~ action sédatrice angoisse, agitation
- ~ action « antiproductive » délires, hallucinations
- ~ action « désinhibitrice » apathie, démotivation

➤ Différents modes d'administration :

- ~ voie orale prise quotidienne très régulière, automédication
- ~ injection libération progressive, stabilisation psychique

37

Prise en charge médicamenteuse : **neuroleptique**

➤ Adaptation progressive du traitement (sf psychose aiguë)

→ dose minimale efficace ≠ effets indésirables à long terme

➤ Pas d'associations de plusieurs neuroleptiques (sf cas résistants)

➤ ± antidépresseur, anxiolytique, hypnotique



Traitement médicamenteux indispensable mais insuffisant !!

38

Prise en charge psychothérapeutique et éducative :

- Psychothérapie analytique et comportementale
- Remédiation cognitive (thérapie rééducative)
- Réadaptation sociale

Electrochocs :

- Formes sévères de schizophrénie, résistantes à tous les médicaments
- Sismothérapie ou stimulation magnétique trans-crânienne

Phénothiazines

Butyrophénones

Pimozide

Thioxanthènes

Classement selon structure chimique

Benzamides

Dibenzo-oxazépines

Aripiprazole

Dibenzodiazépines

Benzisoxazoles

Théorie dopaminergique des troubles psychotiques

Altérations des neurotransmissions dopaminergiques

troubles psychotiques

▪ Argument clinique :

~> amélioration des symptômes délirants et dissociatifs avec la **chlorpromazine** (antagoniste des récepteurs dopaminergiques)

▪ Arguments expérimentaux :

- ~> relation efficacité antipsychotique / affinité pour les récepteurs D2
- ~> induction d'états délirants aigus après administration d'amphétamine (↑ libération de dopamine et de noradrénaline)

41

Voie dopaminergique méso-lobique

apprentissage, humeur, motivation, émotions, renforcement positif

↑↑ dopamine (hyperdopaminergie)

⇒ dissociations intentions / événements
troubles de la perception
pensées et réactions inappropriées

Symptômes productifs

↓ neurotransmissions dopaminergiques ~> antagonistes D2

Voie dopaminergique méso-corticale

planification et réalisation des actions volontaires, activités mnésiques, processus attentionnels

↓↓ dopamine (hypodopaminergie)

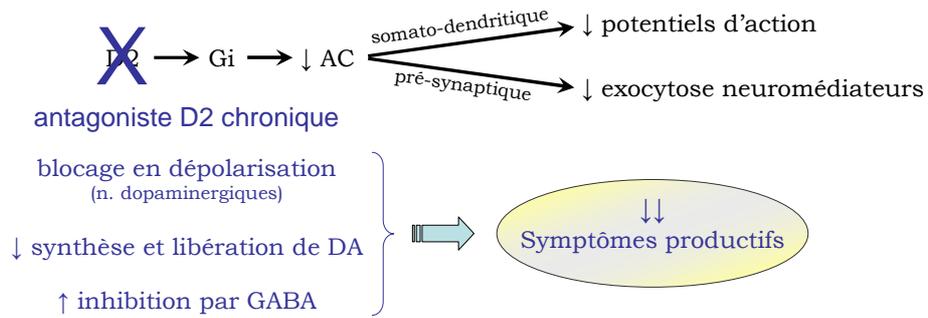
⇒ déficits attentionnels et exécutifs

Troubles cognitifs
Symptômes déficitaires

↑ neurotransmissions dopaminergiques ~> antagonistes 5HT2A

Antagonisme D2 et effets anti-psychotiques :

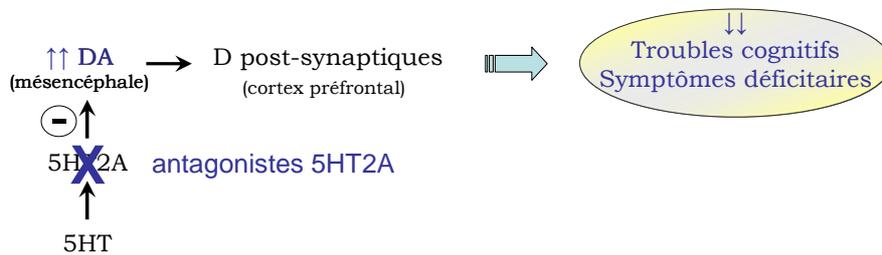
- Action sur la **voie méso-limbique**
- Localisation somato-dendritique et pré-synaptique



 ≈ pas d'effet ou aggravation des symptômes déficitaires !!

Antagonisme 5HT2A et effets anti-psychotiques :

- Action sur la **voie méso-corticale**



 Antagonistes mixtes D2 / 5HT2A = **Neuroleptiques atypiques**
 !!! Intérêt dans traitement de la schizophrénie !!!

Voie dopaminergique nigro-striatale

contrôle moteur (D2 → ↓ acétylcholine et glutamate)

antagoniste D2 → **désordres moteurs**
akathisie, dyskinésie aiguë ou tardive

- symptômes extra-pyramidaux = syndrome Parkinsonien
- taux d'occupation D2 > 80 %

Voie dopaminergique tubéro-infundibulaire

libération de prolactine par hypophyse antérieure (D2 → ↓ prolactine)

antagoniste D2 → **hyperprolactinémie**
aménorrhée galactorrhée (femme), impuissance (homme)

 **effets indésirables ↓↓ avec antagonistes D2/5HT2A**
(effet antagoniste D2 ↓ et DA ↑)

Autres récepteurs / neuromédiateurs ??

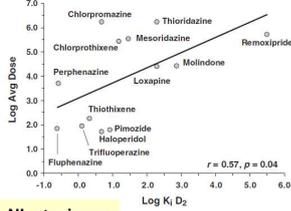
- effet anti-psychotique (qq semaines) # antagonisme D2 (24 h)
- sélectivité des neuroleptiques

molécule récepteurs	chlorpromazine	halopéridol	clozapine	rispéridone	amisulpride
D1-D5	+	+	+	+	-
D2	+++	+++	+	++	+++
D3	++	++	±	++	+++
D4	+	++	++	++	-
5HT6	+	±	+++	±	-
5HT2A	++	+	+++	++++	-
M1 à M5	+	-	+++	-	-
α1 - α2	++	+	+++	+++	-
H1	+++	-	+++	±	-

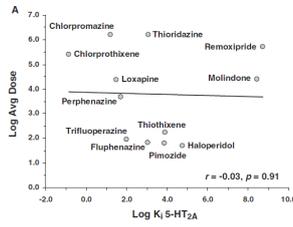
- glutamate et psychoses :
 - ~ ↓ récepteurs NMDA dans le cerveau de patients schizophrènes
 - ~ antagonistes NMDA ⇒ symptômes schizophréniques et troubles cognitifs (sujets sains)
 - ~ co-agonistes NMDA ⇒ ↓ symptômes déficitaires (schizophrènes)

Affinité D2

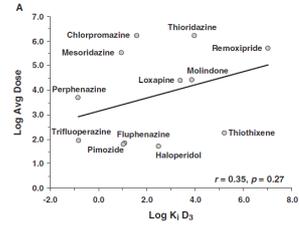
NLPG



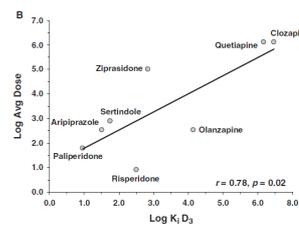
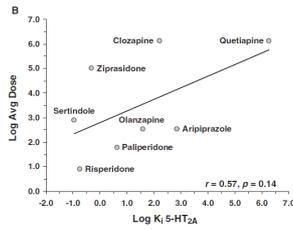
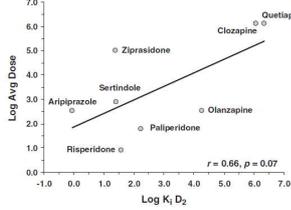
Affinité 5HT2A



Affinité D3



NL atypiques



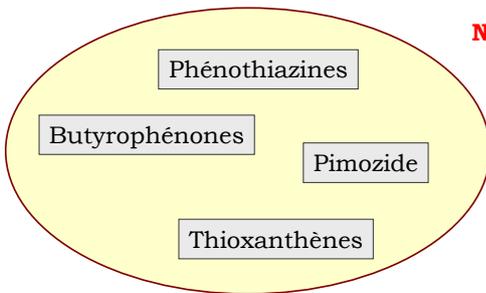
corrélation >

corrélation >
!! NL atypiques !!

corrélation >
!! NL atypiques !!

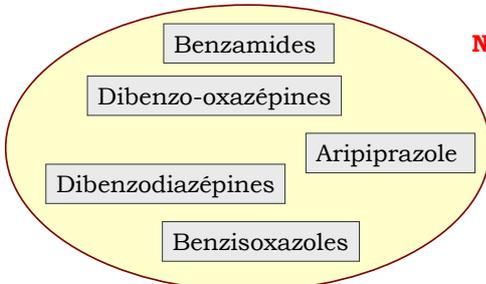
Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy
Richtand et al., Prog Brain Res 2008

Neuroleptiques de 1ère génération



- ✓ antagonisme D2
taux d'occupation > 70 %
- ✓ antagonisme 5HT2A ±
effets 5HT2A << effets D2
- ✓ ↓ symptômes productifs
- ✓ effets extrapyramidaux ↑

Neuroleptiques atypiques



- ✓ antagonisme D2
taux d'occupation < 70 %
- ✓ antagonisme 5HT2A ↑
effets 5HT2A >> effets D2
- ✓ ↓ symptômes productifs
et déficitaires
- ✓ effets extrapyramidaux ↓



Pour tous les neuroleptiques :

➤ Précautions d'emploi :

- ↪ conducteurs, utilisateurs d'engins (sommolence)
- ↪ sujet âgé (↑ mortalité)
- ↪ épilepsie (↓ seuil épileptogène)
- ↪ maladie de Parkinson, sclérose en plaque
- ↪ insuffisance hépatique, rénale
- ↪ grossesse et allaitement, enfants

➤ Associations déconseillées / avec prudence :

- ↪ alcool, psychostimulants
- ↪ médicaments dépresseurs du SNC (antiépileptiques, antidépresseurs)
- ↪ anti-émétiques apparentés aux neuroleptiques
- ↪ anti-parkinsoniens, agonistes dopaminergiques
- ↪ anti-hypertenseurs, anti-diabétiques, anti-cholinergiques

49



Pour tous les neuroleptiques :

➤ Formes orales / injectables (im), formes « retard »

➤ Doses efficaces très différentes

↳ **notion d'équivalent chlorpromazine**

- ↪ basé sur la dose minimale efficace de chaque neuroleptique
- ↪ 100 mg chlorpromazine ⇔ 2 mg halopéridol (CPZeq = 50)
2 mg rispéridone (CPZeq = 50)
5 mg olanzapine (CPZeq = 20)
7.5 mg aripiprazole (CPZeq = 13)

50

Phénothiazines (NLPG)

- phénothiazines pipéridinées : **action ≈ sédative**

chlorpromazine (Largatil[®]) (**polyvalent**)
 lévomépromazine (Nozinan[®], Nozinan faible[®])
 cyamémazine (Tercian[®])
 propériciazine (Neuleptil[®])

- phénothiazines pipérazinées : **action ≈ désinhibitrice**

fluphénazine (Moditen[®]), pipotiazine (Piportil[®])
perphénazine (Trilifan retard[®])

- autres indications :

- ↪ névralgies faciales, algies rebelles (lévomépromazine)
- ↪ nausées, vomissements / anticancéreux (chlorpromazine)

51

- enfants : chlorpromazine, lévomépromazine, propériciazine

- contre-indications :

- ↪ risque de glaucome
- ↪ rétention urinaire, obstruction uréthro-prostatique
- ↪ porphyries
- ↪ antécédent d'agranulocytose
- ↪ grossesse (sf chlorpromazine)



- photosensibilisation ⇒ éviter l'exposition au soleil !!!
- effet atropiniques ↑↑ (chlorpromazine)

52

Butyrophénones / Pimozide (NLPG)

➤ butyrophénones

halopéridol (Haldol[®], Haldol faible[®]) → polyvalent

pipampérone (Dipipéron[®]), *dropéridol (Droleptan[®])* → action sédatrice

➤ pimozide (Orap[®]) → action désinhibitrice

➤ autres indications :

↪ tics, syndrome de Gilles de la Tourette

↪ nausées, vomissements / anticancéreux (halopéridol)

53

➤ enfants : halopéridol, pipampérone, pimozide

➤ contre-indications :

↪ grossesse (butyrophénones)

↪ pathologies cardiaques (long QT, arythmies) (pimozide)



effets extrapyramidaux et endocriniens ↑ (halopéridol)

54

Thioxanthènes (NLPG)

flupentixol (Fluanxol[®]), zuclopenthixol (Clopixol[®]) → **action sédatrice**

- enfants : flupentixol
- contre-indications (≈ phénothiazines) :
 - ↪ risque de glaucome
 - ↪ rétention urinaire, obstruction uréthro-prostatique
 - ↪ insuffisance hépatique, rénale



délai d'action 2-4 sem

55

Benzamides (atypique)

sulpiride (Dogmatil[®], Sydénil[®]), amisulpride (Solian[®])
 → **bipolaires** (désinhibiteurs/antiproductifs)
 tiapride (Tiapridal[®]), sultopride (usage hospitalier) → **action sédatrice**

- autre indication :
 - ↪ névralgies faciales, algies rebelles (tiapride)
- enfants : tiapride
- contre-indications :
 - ↪ allaitement
 - ↪ phéochromocytome (sulpiride)

56

Dibenzo-diazépines (atypique)

olanzapine (Zyprexa[®]), clozapine (Leponex[®]) → polyvalents

- effets indésirables nombreux et ≈ fréquents
(sommolence > 50% ; sialorrhée : 30% ; prise de poids)



clozapine effets indésirables hématologiques graves
(leucopénie, agranulocytose)

⇒ **2nde intention (schizophrénies chroniques sévères)
prescription initiale hospitalière, carnet de surveillance**

- contre-indications :

↪ risque de glaucome

↪ affection hématologique, cardiaque, hépatique, rénale, épilepsie,
alcoolisme, toxicomanie (clozapine)

57

Autres neuroleptiques atypiques

- Dibenzo-oxazépines : loxapine (Loxapac[®]) → polyvalent

contre-indication : rétinopathie

- Benzisoxazoles : rispéridone (Risperdal[®]) → polyvalent

contre-indications : enfant (<15 ans), allaitement

- Aripiprazole (Abilify[®]) → polyvalent

agoniste partiel D2 ⇒ ↓ effets extrapyramidaux et endocriniens

sous ATU : quétiapine (Séroquel[®])

58

Formes injectables (IM)

NL polyvalents :

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| ➤ phénothiazine pipéridinée | chlorpromazine |
| ➤ dibenzodiazépine | olanzapine |
| ➤ butyrophénone | halopéridol |
| ➤ dibenzo-oxazépine | loxapine |

NL sédatifs :

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| ➤ phénothiazines pipéridinées | lévomépromazine, cyamémazine |
| ➤ butyrophénone | dropéridol |
| ➤ benzamide | tiapride |

NL désinhibiteurs :

- | | |
|--------------|------------------------|
| ➤ benzamides | sulpiride, amisulpride |
|--------------|------------------------|

59

Formes retards (IM profonde)

NL polyvalents :

- | | | | |
|-----------------------------|----------------|------------------------------------|---------|
| ➤ phénothiazine pipérazinée | pipotiazine | délai entre les
administrations | 4 sem |
| ➤ butyrophénone | halopéridol | | 3-4 sem |
| ➤ thioxanthènes | flupentixol | | 2-3 sem |
| | zuclopenthixol | | 2-4 sem |
| ➤ benzisoxazoles | rispéridone | | 2 sem |

NL désinhibiteurs :

- | | | |
|-----------------------------|--------------|---------|
| ➤ phénothiazine pipérazinée | fluphénazine | 3-4 sem |
| | perphénazine | 2-4 sem |

60

Efficacité des neuroleptiques

Rémission ≈ complète après 6 semaines

↳ 75 % groupe NLPG # 23 % groupe placebo

Absence d'amélioration ou aggravation

↳ 8 % groupe NLPG # 50 % groupe placebo

Persistence de symptômes modérés à sévères

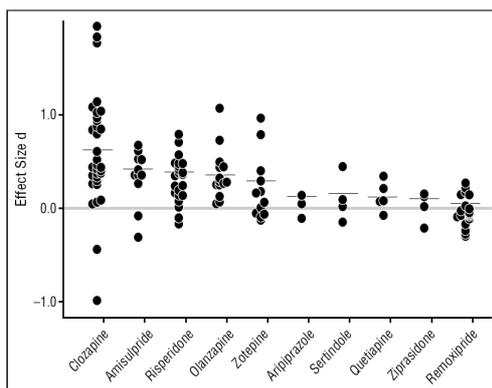
↳ 40 % groupe NLPG # 80 % groupe placebo

Rechutes à 6 mois (3600 schizophrènes)

↳ 18 % groupe NLPG # 52 % groupe placebo

NIH Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group, Arch Gen Psychiatry 1964
Davis et Andriukaitis S, J Clin Pharmacol 1986

61



A Meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics

Davis et al., Arch Gen Psychiatry (2003)

142 essais cliniques (1953-2002)
21020 patients

Comparateur :

halopéridol / équivalent halopéridol



Efficacité > des neuroleptiques atypiques

62

New-generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis

Leucht et al., Lancet (2003)

31 essais cliniques (1966-2002) , 2320 patients
rispéridone, clozapine, olanzapine, amisulpiride, quétiapine, zotépine, rémoxiptide

Comparateur : chlorpromazine / équivalent chlorpromazine

	Doses < 600 mg CPZ		Doses > 600 mg CPZ	
	NLPG	NL atypiques	NLPG	NL atypiques
Efficacité	36 %	40 %	25 %	45 %
Effets indésirables	21 %	20 %	44 %	15 %

⇒ **Supériorité des neuroleptiques atypiques selon doses NLPG**
!!! clozapine : seul neuroleptique atypique > NLPG !!!

63

Effets indésirables des neuroleptiques

- Prise de poids
- Abaissement du seuil épileptogène
- Allongement du QT
- Effets psychiques
- Effets atropiniques

Syndrome malin des neuroleptiques (< 1 %)



symptômes ≈ grippe (pâleur, sueurs, fièvre élevée)
+ salivation excessive + importants troubles de conscience

↳ **arrêt impératif du traitement, prise en charge médicale**

NLPG

- Effets neurologiques
- Effets endocriniens
- Symptômes déficitaires

NL atypiques

- Hyperglycémie et dyslipidémie (diBZD)

64

	Prise de poids	Epilepsie	Allongement du QT	Effets psychiques	Effets atropiniques
Chlorpromazine	+	+	+	++	+++
Halopéridol	+	+	+	++	0
Amisulpride	++	+	0	0	0
Aripiprazole	0	+	0	++	0
Clozapine	+++	+++	+	+++	+++
Olanzapine	+++	+	+	++	+
Rispéridone	+	+	+	+	0

Effets psychiques : sédation, somnolence, état confusionnel ou dépressif

Effets atropiniques : tachycardie, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation, augmentation de la pression intra-oculaire

65

Prise de poids :

- ↑ apport calorique et ↓ métabolisme basal (↑ appétit et ↑ leptine)
↓ activité physique (effet sédatif)
- dès début du traitement
- clozapine (4-11 kg), olanzapine (12 kg), chlorpromazine (3 kg)

 **Facteur de mauvaise observance et FR cardiovasculaire et métabolique**

Allongement du QT :

- risque de torsade de pointes, fibrillation ventriculaire
- risque de mort subite x 2.4 !!!
- ECG avant et pendant traitement

66

	Akathisie	Dyskinésie aiguë	Dyskinésie tardive	Syndrome parkinsonien
Chlorpromazine	+	+	+	+
Halopéridol	++	+++	+++	+++
Amisulpride	0	0	0	0
Aripiprazole	++	0	0	0
Clozapine	0	0	0	0
Olanzapine	0	0	0	0
Rispéridone	++	+	0	+

Akathisie : changement de NL ou traitement (propranolol ou BZD)

Dyskinésie aiguë, syndrome parkinsonien : traitement / anti-cholinergique anti-parkinsonien

Dyskinésie tardive : pas de traitement, potentiellement irréversible

67

	Hyperprolactinémie	Hyperglycémie	Dyslipidémie
Chlorpromazine	0	+	++
Halopéridol	+++	0	0
Amisulpride	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	0
Clozapine	0	+++	+++
Olanzapine	0	+++	+++
Rispéridone	++	0	0

68

➤ Choix d'un neuroleptique NLPG versus neuroleptique atypique :

- ↪ selon le profil d'effets indésirables
- ↪ selon historique du patient (si récurrence)

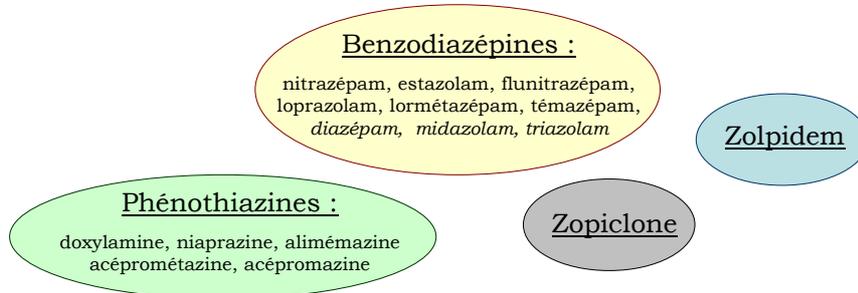
➤ Choix parmi les neuroleptiques atypiques :

- ↪ si antécédents d'effets extrapyramidaux, hyperprolactinémie
→ pas rispéridone
- ↪ si antécédents de prise de poids, hyperglycémie, hyperlipidémie
→ aripiprazole
- ↪ si résistance à 2 neuroleptiques
→ clozapine

➤ Les plus prescrits :

olanzapine (Zyprexa®) et rispéridone (Risperdal®)

Hypnotiques

Différents hypnotiques :

Effet sédatif → **Amélioration de endormissement**
Augmentation de durée du sommeil

71

➤ Indications :

- ↪ insomnies
- ↪ dépression

!!! prescription limitée à 4 semaines !!!

➤ Précautions d'emploi :

- ↪ conducteurs, utilisateurs d'engins (sommolence)
- ↪ grossesse, allaitement, enfants (contre-indication pour certains)

➤ Associations déconseillées / avec prudence :

- ↪ alcool
- ↪ médicaments dépresseurs du SNC

72

Benzodiazépines (BZP)

- Modulateurs allostériques ou « agonistes » des récepteurs GABA-A

⇒ ↓ excitabilité neuronale  **effet sédatif**

- BZD hypnotiques :

nitrazépam (Mogadon[®]), estazolam (Nuctalon[®]), flunitrazépam (Rohypnol[®])
loprazolam (Havlane[®]), lormétazépam (Noctamide[®]), témazépam (Normison[®])
(triazolam; Halcion[®])

- Autre indication :

prémédication anesthésique
diazépam (Valium[®]) et midazolam (Hypnovel[®]) injectables

73

- Autres effets :

~ myorelaxants, anticonvulsivants, anxiolytiques

- Risque de **tolérance**, **dépendance** et **syndrome de sevrage**

- Effets indésirables / précautions / contre-indications :

~ voir BZD anxiolytiques



Flunitrazépam

très recherché par les toxicomanes (+ alcool)
ordonnance sécurisée
prescription limitée à 2 sem, délivrance fractionnée (7 jrs)

74

Zopiclone (Imovane[®], Noctirex[®]) Zolpidem (Stilnox[®])

- Agonistes GABA-A mais site de liaison ≠ BZD
 - ⇒ effet sédatif rapide (+ myorelaxant, anticonvulsivant, anxiolytique)
- Effets indésirables / précautions / associations
 - ↪ voir BZD



Contre-indications : grossesse, allaitement, enfants

75

Phénothiazines

- Antagonistes non sélectifs : D, H1, 5HT2, M, α

doxylamine (Donormyl[®]), niaprazine (Nopron[®]), alimémazine (Théralène[®])

acéprométazine + méprobamate (Mépronizine[®])

acéprométazine + acépromazine + clorazépate dipotassique (Noctran[®])

- Effets indésirables / précautions / associations / contre-indications
 - ↪ voir Neuroleptiques ± Méprobamate ± BZD



Utilisation possible chez enfant > 1 an (niaprazine, alimémazine)

76

Dépression et antidépresseurs

77

Dépression

Etat pathologique caractérisé par des **troubles de l'humeur** associés généralement à une **réduction de l'activité psychique et physique**, pouvant s'accompagner d'**anxiété**

78

Origine, facteurs de risque :

- ✓ solitude, isolement
- ✓ stress, choc émotionnel
- ✓ antécédents familiaux
- ✓ difficultés (couple, argent, santé, travail)
- ✓ dépendance à l'alcool ou à la drogue



Fréquence 2x supérieure chez les femmes

Symptômes psychiques

sentiment de découragement, perte de confiance en soi, culpabilité, tristesse, pessimisme, pensées morbides, idées suicidaires

Troubles comportementaux

perte d'intérêt, lassitude, problèmes de concentration, irritabilité, agressivité

Syndrome dépressif

Troubles somatiques

↓ ou ↑ appétit ou poids, altération du sommeil, fatigue permanente, maux de têtes, douleurs diverses



Diagnostic :

- présence d'**au moins cinq des symptômes précédents**, pendant une même période d'une durée de deux semaines
- présence d'**au moins un des deux symptômes principaux** (humeur dépressive ou perte d'intérêt ou de plaisir)
- présence de **souffrance significative** et altération du fonctionnement social, familial et professionnel
- absence d'origine pathologique, physiologique, de deuil récent

Symptômes suffisamment aigus, nombreux, durables et invalidants

⇒ **dépression caractérisée (majeure)**

- sévérité (légère, moyenne, sévère) :
échelle de dépression de Hamilton (HDS ou HAMD)

81

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

- 1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)
- 0 Absent
 - 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
 - 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
 - 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression facile, attitude, voix, pleurs).
 - 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.
- 2) Sentiments de culpabilité
- 0 Absent.
 - 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
 - 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
 - 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
 - 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.
- 3) Suicide
- 0 Absent
 - 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
 - 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
 - 3 Idées ou gestes de suicide.
 - 4 Tentatives de suicide.
- 4) Insomnie du début de nuit
- 0 Absent.
 - 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
 - 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

etc (17 à 26 items selon version)

82

Prise en charge :

- Millepertuis (dépression légère)
- **Médicament antidépresseur**
± traitement psychologique (psychothérapie ou psychanalyse)
- Nouveaux traitements :
privation de sommeil, impulsions électriques ou magnétiques ...



> 60 % des dépressions non traitées car non diagnostiquées

83

La dépression en quelques chiffres (OMS) :

- 3^{ème} rang dans le classement des maladies aggravant le plus la qualité de vie (2002)
→ 2^{ème} rang en 2020
- **4-10 % de la population adulte** dans les pays occidentaux
- **121 millions de personnes** dans le monde
- Principale cause de suicide

Table 2. Psychiatric diagnoses in 5,588 cases of suicide.

Diagnosis	N	%
Organic brain syndrome	308	5
Substance abuse	947	16
Schizophrenia	612	10
Affective disorders	1,400	24
Neurotic & personality disorders	1,340	22
Other mental disorders	1,259	21
No diagnosis	137	2
TOTAL	6,003	100

84

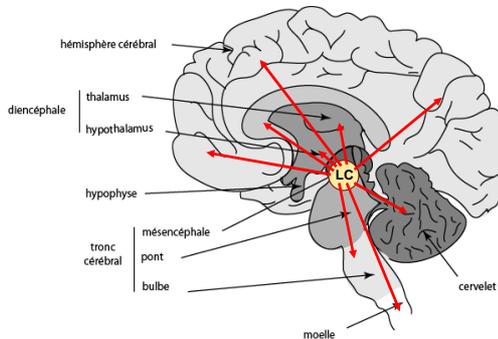
Tableau 1 Prévalence des troubles de l'humeur selon les variables socioprofessionnelles en population générale

	Hommes						Femmes									
	ED récent		ED récurrent		Dysthymie	E. maniaque vie entière	Au moins un trouble de l'humeur		ED récent		ED récurrent		Dysthymie	E. maniaque vie entière	Au moins un trouble de l'humeur	
	N	%	%	%	%	%	N	%	%	%	%	%	%	%	N	%
Âge en classe																
[18-30[4 810	10,6	5,6	1,6	2,3	12,9	5 136	15,0	7,8	2,9	1,9	18,0				
[30-40[3 659	9,1	4,5	1,9	2,9	12,3	3 977	12,5	7,0	3,1	1,4	15,9				
[40-50[3 260	9,2	4,6	2,2	2,4	12,2	3 650	13,5	7,1	3,3	1,2	16,5				
[50-65[4 005	8,6	4,5	1,5	1,4	10,3	4 480	12,7	6,8	2,9	1,3	15,4				
[65-	2 546	6,5	2,6	1,3	0,6	7,9	4 094	12,2	5,4	3,0	0,4	14,2				
Statut d'emploi																
Actif au travail	10 968	7,4	3,9	1,4	1,9	9,9	10 118	11,3	6,3	2,7	1,3	14,2				
Retraité	3 597	6,9	3,0	1,5	0,7	8,4	5 117	12,5	6,0	2,9	0,5	14,4				
Chômeur	1 494	18,5	9,2	2,9	3,7	22,1	1 296	20,7	11,0	4,3	2,3	25,1				
Étudiant	1 511	9,4	4,5	1,6	2,0	11,1	2 194	14,8	7,0	2,7	1,9	17,6				
Au foyer	49	9,5	3,7	4,1	0,0	13,6	1 825	12,6	6,8	3,5	0,8	15,2				
Autre inactif	661	22,3	11,4	4,3	6,9	26,7	787	17,3	7,2	3,8	1,6	21,0				
PCS actifs																
Agriculteur	307	3,3	1,4	0,2	1,0	4,6	105	9,9	4,0	2,9	0	12,8				
Artisan-com.	904	7,8	4,6	0,8	1,5	9,6	596	11,6	7,1	1,9	0,4	13,6				
Cadre	1 598	5,0	2,8	1,1	1,5	7,8	1 175	7,8	3,3	1,6	0,8	9,9				
Prof. Interm.	1 849	5,9	3,2	1,6	1,7	8,4	2 774	8,3	4,5	2,3	1,0	11,0				
Employé	2 537	9,5	5,1	2,0	2,2	12,5	4 091	12,9	7,3	3,1	1,6	16,1				
Ouvrier	3 773	8,8	4,4	1,6	2,2	11,3	1 377	13,9	8,7	3,0	1,5	16,4				
Ensemble	18 820	8,9	4,4	1,7	1,9	11,2	21 337	13,1	6,8	3,0	1,2	15,9				

NB : ED : épisode dépressif - N : effectif de l'échantillon - % : pourcentage pondéré.

Théorie noradrénergique de la dépression

LC = Locus coeruleus



régulation cardiovasculaire

cycle veille-sommeil

humeur, comportement affectif

vigilance, stress

apprentissage, mémorisation

↓ neurotransmissions [neurones noradrénergiques] ⇒ désordres affectifs → dépression

▪ autopsies de suicidés (LC) :

- ↓ densité neuronale
- ↓ transporteur NET
- ↑ tyrosine-hydroxylase
- ↑ autorécepteurs inhibiteurs α_2

} ↓ [NA] et ↓ effets de NA

▪ expérimentation animale : ↓ NA ⇒ comportement dépressif



Stratégie thérapeutique :

Augmentation des neurotransmissions noradrénergiques et sérotoninergiques dans le SNC

- ~ inhibition de la recapture
- ~ inhibition de la dégradation

87

**Médicaments antidépresseurs
= psychotropes thymo-analéptiques**

-3000 av JC	décoctions de pavot (Sumériens)
16 ^{ème} siècle	Laudanum = élixir à base de <i>Papaver somniferum</i> (Paracelse)
fin 19 ^{ème} siècle	teinture d'opium - cure de 3 semaines (3-25 gouttes/j) dinitrile succinate, hématorporphyrine (photo-sensibilisation)
mi-1950s	neuroleptiques (chlorpromazine)
fin-1950s	iproniazide (IMAO), imipramine (inhibiteur de recapture)

88

➤ Actuellement : cinq grandes classes

1^{ère} intention

- ↪ inhibiteurs de recapture imipraminiques
- ↪ inhibiteurs de recapture non-imipraminiques (IRSNA)
- ↪ inhibiteurs de recapture « sérotoninergiques » (ISRS)
- ↪ inhibiteurs de mono-amino-oxidase (IMAO)
- ↪ antidépresseurs divers

➤ Propriétés psychotoniques / sédatives / intermédiaires

89

• **dépression endogène ou mélancolique**

(asthénie, inhibition psycho-motrice)



**antidépresseurs psychotoniques
ou intermédiaires**

• **dépression névrotique**

(agitation, fort potentiel suicidaire)



**antidépresseurs sédatifs
ou intermédiaires**

• **dépression réactionnelle**

(grossesse, deuil, ...)



antidépresseurs sédatifs

• **dépression saisonnière**



luminothérapie, UV-thérapie

90

Recommandations de prescription :

- monothérapie (1^{ère} intention)
- pas d'association systématique avec autre médicament psychotrope
sauf : anxiété, insomnie, agitation, risque de levée de l'inhibition ↑↑

⊗ co-prescription dans 70 % des cas (anxiolytiques)

- durée de traitement : 4-6 mois
sauf : antécédents, dépression sévère

⊗ > 6 mois (60-70 %) ou > 12 mois (50 %)

- prise en charge psychologique (± sociale)

⊗ psychothérapie dans < 30 % des cas

⊗ prescriptions hors indication dans > 30 % des cas

91

Pour tous les antidépresseurs :

- Effet retardé : 10 à 20 jours (jusqu'à 6 semaines)
- Efficacité : 60-70 % (effet placebo ↑)
- Adaptation de posologie et arrêt du traitement par paliers
- Effets indésirables liés à la pathologie :
 - ↪ anxiétés, délires (patients névrotiques ou psychotiques)
 - ↪ inversion de l'humeur (patients maniaque-dépressifs)
 - ↪ levée de l'inhibition (risque suicidaire !!)
- ⇒ ± hypnotique, anxiolytique, neuroleptique ± hospitalisation

92

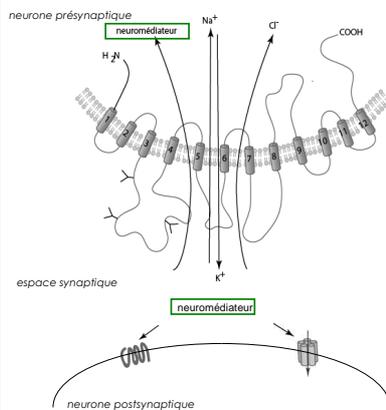


Pour tous les antidépresseurs :

- Précautions d'emploi :
 - ~ conducteurs, utilisateurs d'engins
 - ~ épilepsie
 - ~ grossesse et allaitement
 - ~ enfants, sujets âgés
- Associations déconseillées / avec prudence :
 - ~ autre antidépresseur
 - délai : 15 jrs IMAO → autre antidépresseur
 - 7 jrs autre antidépresseur → IMAO
 - ~ médicaments dépresseurs du SNC (antiépileptiques)
 - ~ clonidine, guanéthidine et apparentés (effets sédatifs)
 - ~ alcool, excitants, anesthésiques ...
- **Pas d'associations avec les IMAO non sélectifs**

Antidépresseurs inhibiteurs des transporteurs de recapture

Transporteurs membranaires à 12 hélices



- ✓ NET : adrénaline, noradrénaline > dopamine
- ✓ SERT : sérotonine
- ✓ DAT : dopamine > adrénaline, noradrénaline
- ✓ GAT : GABA
- ✓ CT : choline

Inhibition de NET / SERT



↑ neurotransmetteurs dans l'espace synaptique



↑ neurotransmissions

Fig. 10.16 modifiée (Landry & Gies, Dunod 2003)

Table 1. Structures of Commonly Prescribed Antidepressants and K_i Values for Inhibition at hSERT and hNET.*

Structure	Antidepressants	hSERT K_i (nM), [PH]5-HT Uptake Inhibition	hNET K_i (nM), [PH]NE Uptake Inhibition	NET/SERT
	Amitriptyline	36 ± 1	102 ± 9	3
	Nortriptyline	279 ± 20	21 ± 0.77	0.08
	Desipramine	163 ± 5	3.5 ± 0.6	0.02
	Imipramine	20 ± 2	142 ± 8	7
	Venlafaxine	102 ± 9	1644 ± 84	16
	Sertraline	3.3 ± 0.4	1716 ± 151	520
	Fluoxetine	20 ± 2	2186 ± 142	109
	Citalopram	8.9 ± 0.7	30,285 ± 1600	3403
	Paroxetine	0.83 ± 0.06	328 ± 25	395

NET

NET / SERT

SERT

Antidépresseurs : inhibiteurs NET/SERT

Inhibiteurs NET ± SERT		Inhibiteurs SERT Sérotoninergiques purs
Imipraminiques antidépresseurs tri-cycliques	Non-imipraminiques	
imipramine clomipramine, dosulépine, amitriptyline, doxépine, amoxapine, trimipramine, maprotiline	milnacipran, venlafaxine duloxétine	fluoxétine fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram

Antidépresseurs imipraminiques : **2^{de} intention**

➤ **imipramine** (Tofranil®) : 1^{er} antidépresseur tricyclique (AMM en 1958)

- antidépresseur intermédiaire
- non sélectif NET / SERT

Autres : **clomipramine** (Anafranil®), **dosulépine** (Prothiaden®)

➤ Antidépresseurs sédatifs

- non sélectifs NET / SERT :
amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), **doxépine** (Quitaxon®),
amoxapine (Défanyl®), **trimipramine** (Surmontil®)
- sélectif NET
maprotiline (Ludiomil®)

97

➤ autres indications : **imipramine, clomipramine, amitriptyline**

↪ TOC, phobies, paniques, akinésie, dépressions des parkinsoniens

↪ prévention de rechute

↪ anxiété névrotique

↪ insomnies isolées

↪ migraine, douleurs rebelles

↪ enfant >5 ans : énurésie, terreurs nocturnes

posologie ↓

➤ parmi les plus efficaces (dépression endogène)

➤ **MAIS très nombreux effets indésirables** :

↪ effets centraux

insomnie et anxiété, somnolence diurne et asthénie, confusion

↪ effets atropiniques

sécheresse buccale, constipation, mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, tachycardie ...

↪ **toxicité cardio-vasculaire** (surdosage)

98

Antidépresseurs non-imipraminiques (IRSNA) : 1^{ère} intention

milnacipran (Ixel[®]), **venlafaxine** (Effexor[®]), duloxétine (Cymbalta[®])

- antidépresseurs intermédiaires
- non sélectifs NET / SERT
- efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques (> pour venlafaxine)

➤ autres indications : **venlafaxine**

- ~> prévention des récives
- ~> trouble anxieux généralisé
- ~> attaque de panique ± agoraphobie

➤ effets indésirables : **plus nombreux et fréquents pour venlafaxine**

nausées (28%), somnolence (24%), sécheresse buccale (22%),
insomnie (18%), vertiges (18%) ...

99

Antidépresseurs « sérotoninergiques purs » (ISRS) :

➤ **fluoxétine** (Prozac[®]) : 1^{er} inhibiteur sélectif de SERT (AMM en 1988)

antidépresseur psychotonique

➤ fluvoxamine (Floxyfral[®]), paroxétine (Deroxat[®]), sertraline (Zoloft[®]),
citalopram (Seropram[®]), escitalopram (Seroplex[®])

trazodone (Trazolan[®], ATU)

antidépresseurs intermédiaires

- efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques
mais ↓ effets indésirables (effets atropiniques et toxicité cardiaque)

⇒ **1^{ère} intention**

➤ autres indications :

- ~> TOC, trouble anxieux
- ~> attaque de panique ± agoraphobie, phobie sociale

100

Méta-analyse sur 300 essais cliniques
 D'après Davis JM et coll. (1993) Psychopharmacol Bull 129: 175-181

Drugs		Response rate*		
Name	Class	Drug	Placebo	Δ
Imipramine	NSRI/TA	68	40	28
Amoxapine	NSRI/TA	67	49	18
Amitriptyline	NSRI/TA	60	25	35
Fluoxétine	ISRS	60	33	27
Fluvoxamine	ISRS	67	39	28
Sertraline	ISRS	79	48	31
Paroxétine	ISRS	45	23	22

* Response rates measured by a 50% or greater decrease in the total scores of the Hamilton Rating Scale for Depression



Pas de différence d'efficacité NSRI / ISRS

Depression and Anxiety 6:10-18 (1997)

ARE SSRI'S BETTER THAN TCAs? COMPARISON OF SSRI'S AND TCAs: A META-ANALYSIS

David C. Steffens, M.D.,* K. Ranga R. Krishnan, M.D., and Michael J. Helms

Méta-analyse sur 36 essais cliniques

NSRI : imipramine, amitriptyline, nortriptyline, desipramine, clomipramine, doxépine

ISRS : fluoxétine, sertraline, paroxétine

Comparison	SSRI ratio (%)	TCA ratio (%)
Efficacy, all studies, intention-to-treat group	995 (48.0)	973 (48.6)
Efficacy, HDRS studies, intention-to-treat group	2,074 (45.3)	2,002 (47.3)
Efficacy, all studies, completer group	1,628 (63.2)	1,557 (68.2)
Efficacy, HDRS studies, completer group	1,126 (62.1)	1,056 (68.3)
Drop-out due to adverse event, all studies	610 (15.9)	627 (22.4) *
Drop-out due to lack of efficacy, all studies	984 (9.3)	918 (7.8)
Drop-out due to adverse event or lack of efficacy, all studies	364 (24.7)	491 (30.0)



Plus d'effets secondaires avec TCA

TABLE 6. Results for reported side effects*

Reported side effect	SSRI ratio (%)	TCA ratio (%)
Abdominal pain/nausea	440 (22.5)	233 (13.3)
	1,953	1,753
Anxiety/agitation/ nervousness/ overexcitement	174 (13.9)	151 (12.5)
	1,250	1,206
Somnolence/sedation/ drowsiness	269 (15.1)	422 (25.0)
	1,785	1,689
lightheadedness/ dizziness	254 (13.4)	413 (22.8)
	1,898	1,809
Dry mouth	491 (23.3)	1022 (50.8)
	2,104	2,013
Dyspepsia	91 (7.8)	55 (5.1)
	1,173	1,070
Diarrhea	71 (7.2)	17 (1.9)
	978	885
Constipation	236 (12.5)	409 (22.4)
	978	885
Sexual dysfunction	93 (7.4)	66 (5.9)
	978	885
Asthenia/fatigue	155 (11.5)	154 (12.6)
	1,348	1,227



↓ principaux effets secondaires des TCA

Antidépresseurs inhibiteurs des enzymes de dégradation (IMAO)

Mono-amino-oxydase :
désamination oxydative des bioamines → métabolites inactifs

- ✓ MAO-A : noradrénaline, sérotonine
- ✓ MAO-B : dopamine

Inhibition de MAO



↑ neuromédiateurs dans l'espace synaptique



↑ neurotransmissions

- **iproniazide (Marsilid®)** : 1^{er} antidépresseur IMAO (1956)
 - antidépresseur psychotonique
 - non sélectif IMAO-A et-B
 - efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques
- nombreux effets indésirables, contre-indications et nécessité de restriction alimentaire
 - ⇒ **2nde intention (dépressions sévères)**
- « effet fromage » ⇒ restrictions alimentaires
(aliments riches en tyramine : vin, bière, gibier, viandes et poissons fumés ou séchés, fromages fermentés, crevette, soja, avocat, banane, figue)

IMAO non sélectifs sous ATU : phénelzine (Nardil®), tranlycypromine (Parnate®)

105

- effets indésirables :
 - ~ effets centraux
(euphorie, excitation, insomnie, vertiges, éblouissements, sueurs, céphalées)
 - ~ effets cardiovasculaires
(hypotension orthostatique, crise hypertensive)
 - ~ toxicité hépatique (rare mais sévère)
- contre-indications :
 - pathologie cardiovasculaire ou antécédent d'AVC, atteinte hépatique
- précautions d'emploi :
 - surveillance accrue (fonctions hépatique et rénale, pression artérielle, céphalées)
- association contre-indiquée :
 - triptans, analgésiques morphiniques, sympathomimétiques directs et indirects

106

- **moclobémide (Moclamine®)** **2^{ème} intention**
 - antidépresseur psychotonique
 - sélectif IMAO-A
 - efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques

- effets indésirables rares : nausées, céphalées, vertiges, insomnies

- précautions d'emploi : insuffisance hépatique

- association contre-indiquée : triptans, sympathomimétiques

- associations déconseillées / avec prudence :
millepertuis, lithium, antihistaminiques, morphiniques,
antihypertenseurs, neuroleptiques

107

Antidépresseurs divers

- tianeptine (Stablon®)** activateur sélectif de SERT (??)
antidépresseur intermédiaire

- efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques (dépressions modérées)

- effets indésirables rares (centraux, digestifs)

- ⊗ **toxicomanogène** (1 à 3 ‰)

108

miansérine (Athymil®) , mirtazapine (Norset®)

- antidépresseurs sédatifs
- efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques
- pharmacologie complexe : antagonistes α_2 et 5-HT (2 et 3)
→ effet antidépresseur ???
- effets indésirables :
agranulocytose (1/1000 à 1/10000 → arrêt du traitement)
sécheresse buccale, somnolence, prise de poids ...
- précautions d'emploi :
insuffisance hépatique ou rénale, pathologie cardiovasculaire, glaucome,
hypertrophie prostatique (mirtazapine)

109

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

- pas d'efficacité démontrée (dépressions non caractérisées légères)
- effets indésirables rares
sédation, sécheresse buccale, troubles digestifs, photosensibilisation
- risque important d'interactions médicamenteuse
(induction du CYP 3A4 et glycoprotéine P)

110

Les antidépresseurs en quelques chiffres

➤ consommation élevée

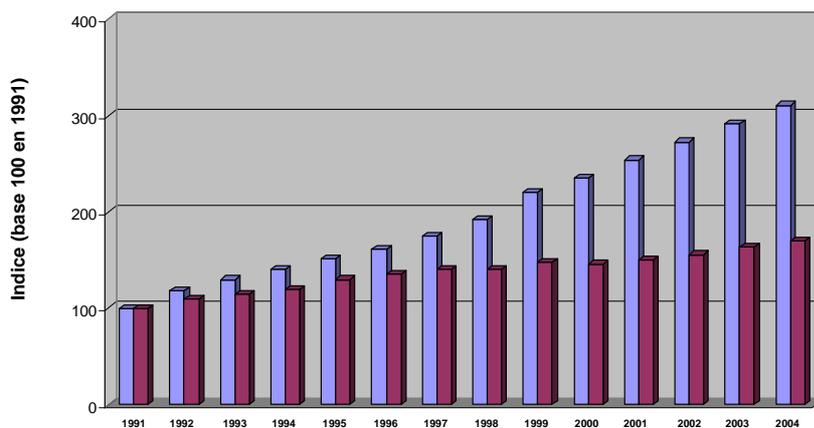
↪ 4 % du marché total à l'officine (6^{ème}/20)
soit ≈ 900 millions d'euros

↪ 2 spécialités dans Top50 des ventes (valeur)
Effexor® (24^e), Seroplex® (47^e)

↪ 1 spécialité dans Top50 des ventes (quantité)
Effexor® (41^e)

➤ consommation en augmentation

Evolution des ventes d'antidépresseurs
en quantité (■) et en valeur (□)

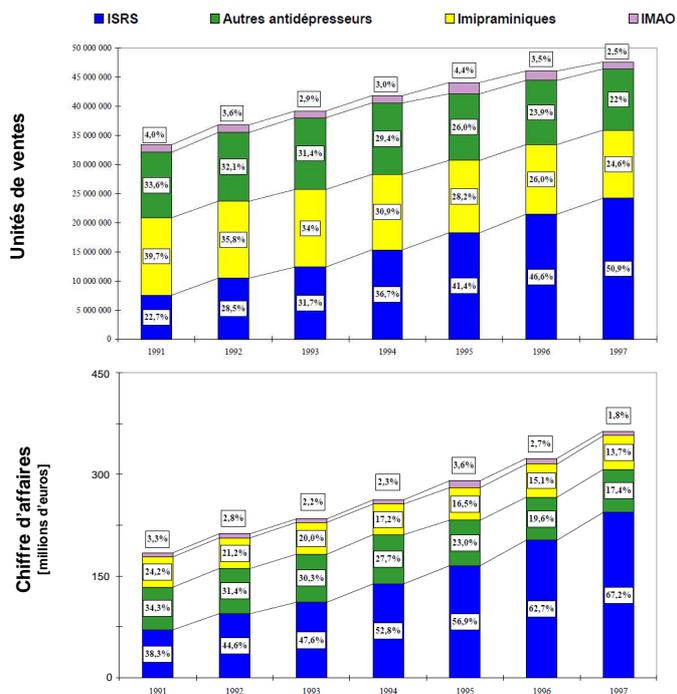


Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire
Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments (Juillet 1998)

Tableau 5 : Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997.

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression (en milliers)	8 964	7 868	3 461
Part relative des 10 premiers antidépresseurs prescrits dans la dépression dont :	87,2 %	81,8 %	51,9 %
Inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines (dont les imipraminiques)	15,5 %	35,6 %	35 %
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	54,1 %	46,3 %	-
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	-	-	1,8 %
Autres antidépresseurs (miansérine, tianeptine, viloxazine....)	17,6 %	-	-
« Phytothérapie »	-	-	15 %

113



114

Cible(s) pharmacologique(s) des antidépresseurs ?

- délai d'action > 3 semaines

⇒ Pas de corrélation directe avec l'action pharmacologique

- modification d'expression de certains gènes ???
 - ↑ CREB / traitement antidépresseur chronique
- action neurotrophique ou neuroprotectrice ???
 - ↑ BDNF / traitement antidépresseur chronique
- autres hypothèses : dopamine, dérèglement hormonal (surréaliennes, thyroïdiennes)

Efficacité des antidépresseurs ?

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration
 Irving Kirsh¹, Bruce J. Dickey², Tania B. Huicho-Medina², Alan Scott³, Thomas J. Moore², Blair T. Johnson²
 February 2008 | Volume 5 | Issue 2 | e45

- Méta-analyse à partir de tous les essais cliniques soumis à la FDA pour 4 antidépresseurs :
- fluoxétine
 - paroxétine
 - venlafaxine
 - néfazodone

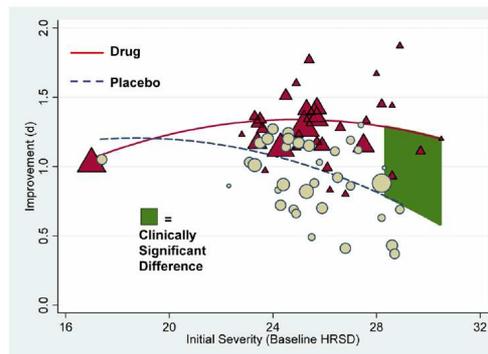


Figure 2. Mean Standardized Improvement as a Function of Initial Severity and Treatment Group

⇒ Effet significatif uniquement dans dépression très sévère !!