

LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES DU PSYCHISME

I. Introduction

Classification internationale des maladies selon OMS: Chap. V : Troubles mentaux et du comportement

- Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives
- Schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants
- Troubles de l'humeur (affectifs)
- Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes
- Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
- Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
- Retard mental
- Troubles du développement psychologique
- Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
- Trouble mental, sans autre indication

Principales pathologies du psychisme :

- Troubles du comportement : anorexie, hyperactivité, autisme
- Troubles de l'humeur : dépression
- Névrologiques : TOC, anxiété, phobies
- Psychose : délire, schizophrénie, syndrome bipolaire (maniaco-dépressif), paranoïa

Peuvent avoir **différentes formes dans le temps** : épisodique (présence de crise suivies de périodes de rémission), chronique ou récurrentes.

Différence d'étiologie : inexplicables, réactionnelles à choc émotionnel ou traumatisme.

Nomenclature : médicaments psychotropes sont classés en famille par psychiatre (P. Deniker) :

- Préfixe : psycho- → psychisme, thymo- → humeur, noo- → vigilance
- Suffixe : -leptique → inhibition, -analeptique → stimulation, -dysleptique → perturbation (concerne pas médicaments, mais plutôt toxiques)

Psycholeptique : réprime le psychisme

- Thymorégulateurs : Lithium
- Anxiolytique ou tranquillisant mineurs: BZD surtout
- Neuroleptiques ou tranquillisant majeurs : phénothiazines...
- Hypnotiques

Psychoanaleptique : stimule le psychisme

- Nooanaleptique ou psychostimulants : agoniste adrénergique $\alpha 1$ → stimulation vigilance ; amphetamine → traitement des hyperactivités chez enfant
- AntiD ou thymoanaleptique : imipraminiques

Psychodysleptique : non utilisés en thérapeutiques : hallucinogènes, stupéfiants, alcool

Les psychotropes en quelques chiffres :

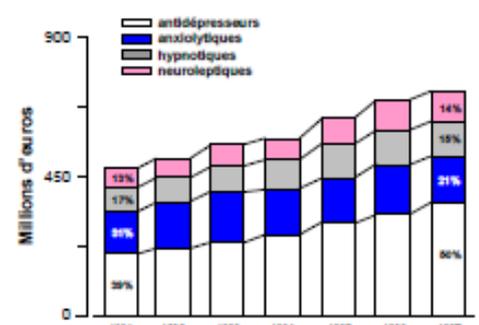
- ✚ France : Champions pour la consommation → 3 x plus que l'Allemagne
- ✚ 12% des français de plus de 15 ans ont consommé un ou plusieurs psychotropes pendant l'année (anxiolytique 7.9 % ; hypnotique 4.7 % ; antidépresseur 3.6 % ; neuroleptique 1.5 %)
- ✚ Consommation régulière (au moins 1 fois par semaine depuis 6 mois) chez les plus de 60 ans : 11%. 30% des femmes 60-69 ans, plus de 34% des femmes de plus de 80 ans → consommation ↗ avec âge

Marché : ↗ permanente de la consommation en général, dont 50% sont antidépresseurs.

↳ 7% du marché totale

Statistiques en 2007 :

↪ Psychoanaleptiques : 6ème/20 soit 898 millions d'euros



→ Psycholeptiques : 11ème/20 soit 650 millions d'euros

II. Les anxiolytiques ou tranquillisants mineurs

Différents anxiolytiques :

- Benzodiazépines
- buspirone
- hydroxyzine
- Méprobamate
- Divers : captodiamine, etifoxine

Indications :

- Troubles névrotiques, et surtout troubles anxieux → toute forme d'anxiété, d'angoisse et de phobie
- Agitation et insomnie, notamment d'endormissement
- Désintoxication, sevrage surtout alcoolique. Mais aussi toxicomanie
- Autres : Soins palliatifs, crises de délire aigu de forme sévère : délirium tremens
- Co prescription avec antiD (antidépresseur), hors AMM dans 50% des cas

A. Définition : troubles névrotiques

1. Différents troubles et manifestations

Anxiété : émotion normale, qui peut arriver à tout le monde par exemple : inquiétude devant situations inconnues. Pathologique si sensation persiste et si réaction est irrationnelle et disproportionnée par rapport à la stimulation et au stimulus → troubles anxieux généralisés. Perturbe complètement la vie quotidienne du patient qui modifie son comportement et empêche activité normale de vie sociale ou professionnelle. Source de détresse.

Phobie : anxiété fixée sur une ou plusieurs situations. Exemple : noir, certains animaux → troubles névrotiques les plus courants

TOC : présence d'une idée ou comportement récurrent, excessif par rapport au stimulus, irraisonné (non adapté à la réalité), incompatible avec vie du patient et activités quotidiennes. Caractère absurde de la situation est perçu par le patient → souffrance.

Manifestations psychiques des troubles : anxiété, grande inquiétude associée à peur et agitation, plus grande irritabilité, agressivité importante, troubles du sommeil (endormissement) et cognitifs.

Manif somatique : musculaire, gastro-intestinal, CV, respiratoire, génito-urinaire, sensoriels, nerveux

↳ Symptômes : Tremblement, Nausée, Diarrhée, constipation, trouble jusqu'au blocage respiratoire, palpitation, sécheresse buccale.

2. Diagnostic et prise en charge

Diagnostic final : se fait si présence d'au moins 3 symptômes, qui doivent être présents de manière chronique.

Sévérité des troubles : évaluée par échelle d'anxiété (Hamilton, HARS ou HAMA) : questionnaire, dont réponses ont degré de sévérité. Permet mise en place d'un traitement.

Exemple : Humeur anxieuse : inquiétude – attente du pire – appréhension (anticipation avec peur) - irritabilité. → Note de 0 à 4 selon stade de gravité.

Note final d'anxiété psychique et somatique, significative de pathologie si supérieure à 20.

↳ 25% des femmes et 17% des hommes présentent au moins un trouble anxieux

Prise en charge : après bilan global des troubles et des pathologies somatiques associés

↳ 30% des cas : prescription hors indications

Thérapeutique :

- ✚ Anxiolytiques : prescription limitée à 12 semaines.
- ✚ Effexor : antidépresseur ayant indication dans AMM : troubles anxieux généralisés.
- ✚ Autres antiD → hors AMM et à demi-dose

Traitement médicamenteux :

- ✚ DOIT être associé à prise en charge de type psychothérapie analytique
- ✚ mise en place de règle hygiéno-diététique : ↘ d'excitant (alcool), adaptation du rythme (cycle veille, sommeil), pratique d'un sport, alimentation
- ✚ kiné, relaxation

Rarement respecté. Souvent, ni suivi, ni prise en charge. Donc, à l'arrêt, risque de rechute très important. De plus, sans consultation avec spécialiste, trouble n'est pas clairement évalué, ce qui explique les prescriptions hors indications. Dans 85% des cas, la prescription est faite par un généraliste.

3. Précaution d'emploi pour tous les anxiolytiques

Utilisation chez conducteurs ou utilisateurs d'engins car souvent sédatifs

Grossesse et allaitement : tératogène au 1^{er} trimestre, effets II aux autres trimestres

Nombreuses associations déconseillées : alcool, médicaments agissant sur SNC (dépresseurs : AE), anesthésique, excitant

B. BZD

1. Introduction

Médicament très prescrit car bien tolérés

Dangers d'utilisation : conso abusive : 30% de la conso de médicaments en France

PK : différence d'utilisation → plus ou – facilement éliminé

↳ Permet choix selon application

Historique : 50' : peu de médicaments contre anxiété, ou alors très sédatifs → on voulait dissocier l'effet sédatif de l'effet anxiolytique

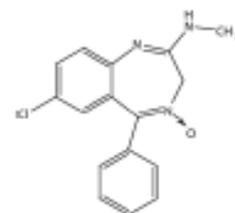
- Méprobamate
- Barbituriques (anti épileptiques)
- Morphiniques : sommeil facile mais pas action sur anxiété

↳ Recherche active pour trouver nouvelles molécules

Découverte : fortuite.

Objet de réaction secondaire, pas quinazoline → réarrangement → cycle du milieu à 7 atomes

↳ chlordiazépoxyde LIBRIUM : effet anxiolytique important, première BZD. « Touche » dans recherche : première molécule



2. Mécanisme d'action

Modulateur allostérique des récepteurs GABA-A (pas agoniste au sens pharmacologique). Récepteur : hétéropentamère

GABA endogène : Fixation du GABA provoque entrée de chlore → hyperpolarisation → ↓ excitabilité neuronale

Fixation de la BZD à su $\alpha\gamma$ du récepteur du GABA → potentialise effets du GABA. Besoin de la su γ pour se lier au rec. Si absente → pas d'action des BZD.

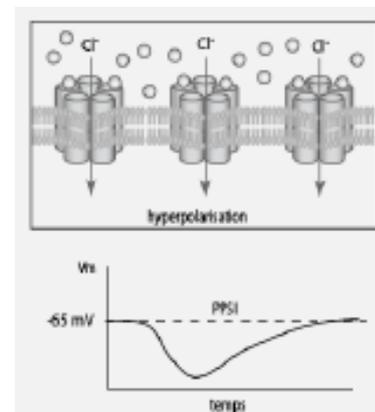
Effets : par ↓ excitabilité neuronale

- ↳ Anxiété → anxiolytique
- ↳ de la vigilance → effet sédatifs ou hypnotique
- ↳ du seuil d'épileptogénèse → AE ou anticonvulsivant
- ↳ du tonus musculaire → effet myorelaxant.

Toutes les BZD présentes ces effets, mais ils seront + ou moins marqués selon les molécules, certaines seront plutôt anxiolytiques, d'autres vont être plutôt AE, et certaines seront plutôt myorelaxantes.

Différence d'activité déterminée par la structure chimique, les propriétés PK, la diversité des récepteurs GABA-A et leur distribution cérébrale. Il existe différente su, pour chaque su, on a différents sous type : possibilité de combinaison infinie → selon conformation du récepteur, on aura effet différent lors de la fixation de BZD.

Exemple : Su $\alpha 2$ est impliquée dans effet anxiolytique, donc molécule ayant affinité pour $\alpha 2$ sera un anxiolytique. $\alpha 1$ → myorelaxant.



3. Indications

BZD AE : clonazépam RIVOTRIL mais aussi Clobazam URBANYL, diazépam VALIUM

Myorelaxant : traitement d'appoint des contractures musculaires : tétrazépam (MYOLASTANT), diazépam dans crise de tétanie. Egalement utilisé dans les tremblements essentiels si médicaments de 1^{ère} intention sont inefficaces

Anticonvulsivant : prévention et traitement des convulsions fébriles de l'enfant : diazépam VALIUM

Hypnotiques : Traitement des insomnies (BZD à ½ vie courte à moyenne si problème d'endormissement : lorazépam ; BZD à ½ vie longue si réveil nocturne : diazépam) et en prémédication dans l'anesthésie (chlorazépate TRANXENE ou midazolam HYPNOVEL). Plus tard dans le cours

Anxiolytique : Contre anxiété essentielle : bromazépam LEXOMIL, anxiété iatrogène (souvent liée à NL ou après pathologie grave) et les manifestations somatiques de ces troubles

Association aux neuroleptiques pour s'opposer à leurs EI moteurs, notamment à besoin compulsifs de bouger, et notamment impossibilité de rester assis.

Sevrage : alcoolique, ou toxicomane

Délirium trémens : forme sévère et aigue d'angoisse, délire avec ou sans convulsions et perte de la conscience

« Calmant » : Etat d'agressivité sévère et aigue et Prémédication en cas d'anesthésie

4. Caractéristiques

Test chez animaux : rats sont placés dans situations anxiogènes :

- Des rats ayant l'habitude de vivre en seul sont placés avec d'autres rats → observation du développement d'une agressivité avec ou sans BZD
- Les zones très dégagées et lumineuses sont des situations anxiogène pour un rat → administration de BZD. Si le rat reste dans son coin → pas d'action, si l'anxiolytique agit, activité exploratrice du rat doit augmenter.
- Nombre de défécations : ↓ du nombre si anxiolytique

a. Classement en fonction de la $\frac{1}{2}$ vie

(ici demi vie de la molécule et non des métabolites) :

| | | $\frac{1}{2}$ vie (h) | | | $\frac{1}{2}$ vie (h) |
|-------------|----------|-----------------------|--------------------------|----------|-----------------------|
| clotiazepam | Veratran | 5 | clorazepate dipotassique | Tranxene | 40 |
| oxazepam | Seresta | 10 | clobazam | Urbanyl | 20-50 |
| alprazolam | Xanax | 12 | prazepam | Lysanxia | 65 |
| lorazepam | Temesta | 12 | nordazepam | Nordaz | 65 |
| bromazepam | Lexomyl | 20 | loflazepate d'ethyl | Victan | 77 |
| Diazepam | Valium | 32 | | | |

Diazépam utilisable chez enfant à faible dose

b. Différentes formes

Formes orales :

- ↪ Anxiétés, état névrotique
- ↪ Manifestations psychosomatiques
- ↪ Insomnies d'endormissement
- ↪ Tremblements essentiels
- ↪ akathisie (besoin de bouger), tasikinesie (impossibilité de rester assis) (neuroleptiques)
- ↪ Désintoxication alcoolique

Formes injectables (clorazépate dipotassique, diazépam)

- ↪ Crise d'angoisse aigue sévère, delirium tremens
- ↪ Prémédication anesthésique
- ↪ État d'agitation et d'agressivité sévère

c. Précautions POUR TOUTES LES BZD

Fort risque de **tolérance** (effets de moins en moins marqués) et de **dépendance** (besoin réel physique ou psychique de prendre ces médicaments)

- Prescription limitée à 12 semaines, avec posologie graduelle par pallier.
- Essayer de trouver la posologie efficace la plus faible.

Fort risque de syndrome de **sevrage** (15-30% des patients) : réapparition des symptômes ayant amené au traitement (anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, céphalées), + symptômes somatique : douleurs musculaires, tremblements jusqu'à convulsions et hallucinations (non présents au début du traitement)

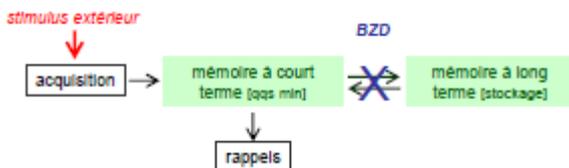
↪ Arrêt progressif avec ↓ progressive des doses sur plusieurs semaines et en espaçant les prises

Précautions d'emploi :

- Evaluer fonctions hépatique et rénale → PK différente si altération
- Sujet âgé : modulation de l'action rénale et hépatique
- Grossesse → EI chez le nouveau né : détresse respiratoire
- Allaitement → BZD passent dans le lait

CI stricte : lié à effet myorelaxant : Insuffisance respiratoire, myasthénie, apnée du sommeil, IH sévère

Effets II : assez rare (<5%) : somnolence diurne, difficulté de concentration, d'endormissement, vertiges, sensation d'ivresse, hypotonie, réaction paradoxale : ↗ anxiété, agressivité, confusion, hallucinations



EI typique : effet sur la mémoire : amnésie antérograde (après prise du médicament)

2 types de mémoire : court terme pour réagir à situation, long terme. Processus altéré est celui de la mémorisation à long terme : capable de réagir à situations mais n'en conserve aucun souvenir.

5. Différentes molécules

Structure de base : 1,4 benzodiazépine (position des N). Deux cycles accolés mais pas complètement coplanaires.

Puis diverses substitutions

Position 2 : dL CO → majorité des molécules ont des structures de diazépnone

Diazépinolone, carboxylique

Possible autres cycles à la place du benzène.

↳ Bcp de synthèse depuis 40 ans.

Structure privilégiée : synthèse de BZD mène souvent à structure ayant affinité pour récepteur. Le squelette est bon candidat pour des molécules ayant une activité

d. BZD dérivées de la diazépnone

Diazépam : chef de file VALIUM. Structure à connaître. Fait partie des 1ères BZD anxiolytiques

Vite développé, assez simple dans la structure : benzène, CO, 3 substituants.

X = Cl, R1 = CH₃, R2 = cycle benzène

Tétrazépam : MYOLASTAN

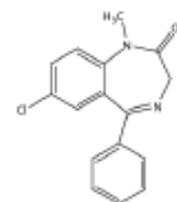
X = Cl, R1 = CH₃, R2 = tétrahydrobenzène

Nitrazépam : MOGADON

X = NO₂, R1 = H, R2 = benzène

Flunitrazépam : ROHYPNOL

X = NO₂, R1 = CH₃, R2 = benzène avec F en ortho



e. BZD dérivées de la diazépnone

Substituant hydroxy en 3 → **hydrophilie**, formation d'un **racémique** (sans activité optique lors du contrôle)

Lorazépam : TEMESTA, ATIVAN en injectable

f. BZD dérivées de la diazépnone carboxylique

Carboxylate sur C3.

Clorazépate TRANXENE, NOCTRAN (associé à des sédatifs)

Sus forme de sels de K. Sels dipotassiques car N perd son proton, remplacé par un K. Pas sous forme NH, mais sous forme N⁻.

g. BZD dérivées de la triazolo benzo 1,4 diazépnone

Alprazolam XANAX. Y = H

Triazolam : beaucoup de problème, effet amnésique.

6. RSA

Voir POLY

Triazol accolé : plus puissant, renforce caractère hypnotique, mais pas hypnotique pur (garde les 4 propriétés mais hypnotique est plus fort)

R1, R3 : position métabolique. Métabolisme hépatique touche ces parties là de la molécule. R1 peu de variété, mais R3 peut être hydrogène ou OH.

OH : ↘ ↘ ½ vie

X : Cl ou BR → caractère anxiolytique.

NO₂ : caractère hypnotique mais surtout anti convulsivant.

Cycle A : isostère, même volume dans espace

Thiophène ex : clotazépam

Cycle benzène : Halogène améliore activité F>Cl>H. Notamment hypnotique

Position 5 : noyau aromatique (benzène) ou non (certains isostères partiellement saturé)

Partiellement réduit pour le tétrazépam : activité myorelaxante ↗

Pyridine

A : pas toujours benzène mais reste BZD

BZD en 1,5 : N décalé. Isostère

Clobazam URBANYL

7. Synthèse, propriétés physicochimique et PK des BZD

a. Synthèse

A partir d'un intermédiaire apportant l'essentiel des éléments

5 amino 5 chloro benzophénone + dérivé de la glycine (activé sous forme d'ester, autre fonction protégé)

Réactif = pyridine + chauffage. Donne squelette des BZD.

Diazépam : arracher le H et mettre méthyle. Proton d'amide à légère acidité. Sulfate de méthyle pour méthylation, mais réactif cancérigène

b. Propriétés physico chimique et conséquence sur PK

Solubilité dans l'eau : faible → forme injectable difficile (ajout solubilisant)

Basicité faible

Miscibilité : solvant organique

Exceptions : 2 molécules aiment eau : chlorazépate dipotassique et Midazolam (imidazole pour solubilisation)

Diffusion : passage placenta et barrière HE (heureusement pour l'effet)

Métabolisation : hépatique pour ↗ hydrosolubilité

Beaucoup des métabolites sont actifs

Développement métabolites actifs : étape de fonctionnalisation. Diazépam donne 3 métabolites actifs : diméthylé et/ ou oxydation.

- Nordazépam : diméthylé NORDAZ (1/2 vie différente, 65heures)
- Témazépam : oxydé (1/2 vie plus courte, 5-8heures)
- Oxazépam : oxydation après déméthylation. SERESTA (8heures)

8. Antidote

Flumazénil : ANEXATE. En solution injectable. Plus grande sécurité à utilisation + réversion si surdosage ou tentative de suicide. A une structure de BZD

C. Autres que BZD

1. Bupirone BUSPAR

Mécanisme : pas bien connue. N'agit pas par l'intermédiaire des récepteurs du GABA-A. Présente des effets anxiolytiques, antiD et antipsychotiques. Plus ou moins reliés à propriétés pharmaco :

- Agoniste partielle 5HT-1, et son métabolite est agoniste au moins partiel des α_2 adrénergiques → Altération des transmissions NA et 5HT → effet antidépresseur ?
- Antagoniste D2 à de plus forte concentration → effet antipsychotique (composant présent chez tous les neuroleptiques) ?

Bonne efficacité (~BZD)

Bonne tolérance (> BZD) : pas d'effet sédatifs, ni myorelaxant, ni anticonvulsivant, pas de dépendance ni de syndrome de sevrage.

Prescription doit se faire à dose progressive, facteur limitant : délai d'action long : allant jusqu'à 3 semaines (donc pas possible si troubles importants) → inconvénient par rapport BZD

EI : rares et transitoires : céphalées, vertiges, Nausées, Vomissement → bonne tolérance

Pas de CI ou PE particulière : hors CI et PE générale des anxiolytiques : vues précédemment

2. Méprobamate EQUANIL

AMM en 1955, avant BZD. 1^{er} anxiolytique

Mécanisme d'action : Agoniste GABA-A → même propriétés et effets des BZD (même sédatif et myorelaxant)

Comparaison avec BZD : moins efficace et plus d'effets secondaires (indésirables et toxiques). → Utilisation en 2^{ème} intention, .

Autres indications : contractures musculaires en association. Precyclan^R (syndrome prémenstruel), Kaologais^R (troubles intestinaux), Mepronizine^R (insomnies)

Risque de tolérance, de dépendance et de sevrage amplifié

EI : nombreux et fréquents : somnolence, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, bronchospasme, troubles de l'accommodation, agranulocytose, toxicité hépatique

Surdosage : symptômes sévère : dépression respiratoire et CV pouvant aller jusqu'au coma.

Pas d'antidote (présent chez BZD)

PE, CI, IM : semblable aux BZD (grossesse au 1^{er} trimestre, allaitement, porphyries, etc...)

3. Hydroxyzine ATARAX

Forte composante sédatrice : pas de dépendance mais présence d'un syndrome de sevrage.

Mécanisme d'action : N'agit pas via GABA, antagoniste H1 : sédatifs, et anticholinergique

Pouvoir anxiolytique faible et non démontré → pas en 1^{ère} intention sauf si troubles vraiment mineurs

Indications : traitement de troubles de l'anxiété. Moins lourd que BZD, plus fréquemment utilisé sous forme injectable pour prémédication et traitement de la réaction allergique (activité antiH1)

EI : nombreux : somnolence, effets atropiniques (sécheresse buccale, constipation, trouble de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire, rétention urinaire)

4. Captodiamine (COVATINE^R), Etifoxine (STRESAM^R)

Pharmacologie pas bien identifiée

Etifoxine : Agoniste GABA-A mais site de liaison différent des BZD → Pas d'effet sédatif, ni myorelaxant, ni dépendance et syndrome de sevrage

Captodiamine : Mécanisme inconnu

Utilisation : manifestations psychosomatiques des troubles anxieux, souvent en association.

EI : somnolence diurne, difficulté d'endormissement en début de traitement → perturbation veille-sommeil

CI, PE, IM : semblables à celles des BZD

Prescription reste limitée

D. Les anxiolytiques en quelques chiffres

Consommation très élevée.

1^{er} psychotropes en termes de vente (67 millions d'unités en 1997).

20 à 25% de la population ont consommé ou consomment des BZD.

Consommation très largement supérieure aux autres pays.

1 spécialité dans Top50 des ventes (quantité) : TEMESTA^R (33e)

Consommation tant à se stabiliser voire à ↘

Mais reste au 1^{er} rang des médicaments détournés (17%) :

→ 29 % dans la classe des médicaments du « système nerveux central »

→ 17 % de l'ensemble des médicaments

Consommation en nombre de doses / 1000 personnes/jour

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

Classement des premiers principes actifs détournés :

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

Dans les 10 premiers PA détournés, on a 6 BZD, et 2 ayant un mécanisme très proche des BZD (zopiclone et zolpidem)

Détournement se fait par ordonnance falsifiée, copiée ou volée.

III. NEUROLEPTIQUES, tranquillisants majeurs, antipsychotiques

Indications principales : affections psychiatriques majeures : toutes les formes de psychoses qu'elles soient chroniques (agitation, délire paranoïaque, psychose hallucinatoire) ou aiguës (crise délirante, délirium tremens et état maniaque). Mais aussi dans la schizophrénie mais toutes les molécules n'y sont pas efficaces.

Autres indications :

- affections psychiatriques mineures : anxiété et manifestations psychosomatiques. Dans les névroses : en 2^{ème} intention (après les BZD) à des posologies plus faibles
- Certaines formes de dépression endogène (hors AMM)
- Désintoxication ou de sevrage aux opiacées (toxicomanie), prise en charge en milieu hospitalier

A. Principaux troubles psychotiques

Psychose : « anomalie de l'esprit ». Toutes les pathologies qualifiées autrefois de folies. Désintégration complète de la personnalité, s'associant à des troubles de la perception, du raisonnement, du jugement et du comportement du patient. Décalage entre situation réelle et perception de la situation. Patient n'a pas conscience du problème, pour lui sa réaction est adaptée à la situation

Délire : idée ou croyance exagérée sans rapport avec la réalité → Forme délirante de la psychose

Forme hallucinatoire : perception imaginaire d'une chose qui n'existe pas. Absence de stimulus externe. Peuvent être visuelles (les plus fréquentes), mais aussi auditives ou tactiles

Etat maniaque : état de surexcitation la plus totale (surabondance d'idées, de paroles, d'activités motrices ou de gestes) allant jusqu'à incohérence totale et grande agitation.

Troubles maniaco-dépressifs : succession de phase d'état maniaque et de phase d'état dépressif.

Schizophrénie : dissociation (dédoublément) complète et chronique de la personnalité avec altération permanente de la réalité. Association d'incohérence, d'idées délirantes, d'agressivité, d'hyperactivité et d'hallucinations, perception totalement erronée de la réalité → syndrome productif. Symptômes déficitaires, négatifs : perturbation de l'affectif, détachement, repli sur soi, insensibilité aux stimuli extérieurs, dépression.

↳ 500 000 cas en France, dont 300 000 sont pris en charge

Diagnostique posé par spécialiste (psychiatre et psychologue). Se fait selon la présence isolée ou associée de symptômes caractéristiques et en fonction de l'évolution de ces symptômes.

Symptômes doivent être chroniques et évolutifs

Evolution :

- **Symptômes annonciateurs** : premier symptômes peuvent se manifester à l'adolescence (crise de l'adolescence plus marquée) : troubles cognitifs (attention, mémoire) ; troubles des fonctions exécutives, difficulté à gérer son temps et à s'organiser. Difficulté de socialisation (crise d'adolescence plus marquée)
- Suivis de l'apparition de **symptômes positifs ou productifs** : jeune adultes (17-25 ans) : type anxiété, inquiétude, agitation, avec hallucination, délires, et début d'incohérence dans le langage ou dans le comportement
- Schizophrène : évolution (25-30 ans) : évolution et association de **symptômes négatifs ou déficitaires** : repliement sur soi, isolement, manque d'intérêt, absence d'émotion, négligence, perte d'énergie, grande difficulté de communication

↳ Caractéristique de schizophrène.

B. Prise en charge de ces troubles

1. Médicamenteuse

Nombreuse avec effets différents :

- Sédatifs : pour la prise en charge de l'anxiété, angoisse, agitation,
- Anti productifs : cas de la plupart des molécules. Pour les délires et les hallucinations
- Désinhibitrices : traitement des symptômes négatifs. Action plus difficiles à obtenir, pas toutes les molécules et parfois à doses élevées. Luttent contre l'apathie et la démotivation

Voies d'administration :

- ORALE : prise quotidienne, très régulière et très stricte (heure fixe). Implique auto surveillance et auto prise en charge.
- INJECTABLE. Libération progressive du PA, 1 à 2 fois par mois, en milieu hospitalier, avec suivi médical → meilleure stabilisation psychique. Traitement pour schizophrène, à domicile.

Caractéristiques de la thérapeutique :

- Adaptation progressive de la posologie sauf en cas d'urgence (psychoses aiguës) → dose minimale efficace ≠ effets indésirables à long terme
- Pas d'associations de plusieurs neuroleptiques (sauf cas résistants)
- Possible association à antiD, anxiolytiques, hypnotiques.

↳ Indispensable mais insuffisante → prise en charge psychothérapeutique et éducative nécessaire.

2. Psychothérapeutique et éducative

Psychothérapie analytique, comportementale : Prendre conscience des troubles, acceptation et comprendre origine.

Remédiation cognitive : thérapie rééducative

Réintégration sociale : gérer situation, se gérer lui-même, gérer sa journée (toilette, cuisine, sortir)

3. Electrochocs

Pour les formes très sévères, R aux autres traitements.

Mode d'action :

- stimulation magnétique trans-crânienne : décharge localisée (déchargée les neurones hyperexcités) → provoque crise d'épilepsie de type focale et partielle.
- Sismothérapie : sous anesthésie générale : crise d'épilepsie généralisée de manière à décharger complètement les neurones.

4. Classement molécules

Par structure chimique

- | | | |
|---------------------|------------------|--------------------|
| • Phénothiazines | • Thioxanthènes | • Aripiprazole |
| • Dibenzodiazépines | • Benzamides | • Dibenzoxazépines |
| • Butyrophénones | • Benzisoxazoles | • Pimozide |

C. Pharmacologie des NL

1. Théorie dopaminergique des troubles psychotiques

Théorie la plus ancienne de l'action des NL

Troubles psychotiques : Altération générale des neurotransmissions dopaminergiques

Arguments cliniques : amélioration des symptômes délirants et dissociatifs par traitement à la chlorpromazine (1^{er} neuroleptique étudié : comme sédatifs en pré anesthésie. Chlorpromazine = Antago dopaminergique.

Argument expérimental :

- Efficacité antipsychotique peut être corrélée à affinité des molécules pour récepteurs D2 → rôle important
- Possible induction de symptômes (états délirants aigus) par administration d'amphet → libération de dopamine et de NA.

Voie dopaminergique mésolimbique : part du mésencéphale et innerve système limbique (amygdale, etc...). Voie importante pour apprentissage, humeur, motivation, comportement. Important dans les comportements addictifs (dopamine ↗ après ingestion du toxique)

Influence dans psychose : ↗ des transmissions DA, ↗ dopamine libérée au niveau du système limbique → différents symptômes : dissociation entre intention et événement, troubles de la perception, pensée et réaction inapproprié → typique des troubles positifs

Stratégie thérapeutique : ↘ transmission DA par antagoniste des récepteurs D2 (fortement exprimé dans cette voie)

Voie dopaminergique mésocorticale : part du mésencéphale et innerve le cortex, surtout préfrontal. Voie impliquée dans réalisation et planification des actions volontaires, activité mnésique et processus attentionnels. Fonction de cette voie explique symptômes cliniques : ↘ des transmissions dopa= hypodopaminie → déficits intentionnels et exécutifs + troubles cognitifs → troubles négatifs ou déficitaires.

↳ Difficulté à gérer quotidien et à planifier tâches

Stratégie thérapeutique : ↗ transmission DA par antago 5HT 2A

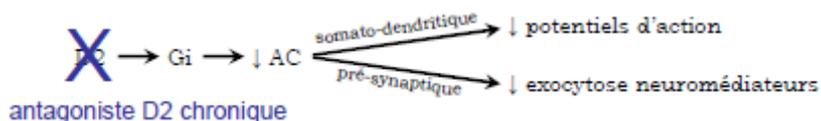
↳ Difficile de traiter hypo et hyper en même temps

a. Antagoniste D2 et effets antipsychotiques

Action principale sur la voie mésolimbique. Récepteur D2 localisés sur le corps cellulaire, les dendrites et sur la pré synapse.

Mode d'action : RCPGi, ↘ de AC intracellulaire.

Action différente selon la localisation des récepteurs.



↳ Antagoniste aurait effet inhibiteur mais effet paradoxal :

- ↗ transmission dopaminergique quand administration aigue
- administration chronique (24heures) : blocage de la voie et donc blocage de l'activité neuronale dopa.

- Blocage se fait en dépolarisation (hyperexcitabilité).
- Blocage des transmissions se traduit par \searrow libération dopamine et donc par rétrocontrôle \searrow de la synthèse de DA \rightarrow \searrow de la concentration en dopamine.
- Effet indirect : via le GABA \rightarrow stimule transmission GABAergique inhibitrice

\hookrightarrow \searrow Symptômes productifs : Pas d'effets bénéfiques sur symptômes \ominus pouvant même les aggraver.

b. Antagoniste 5HT2A et effets antipsychotiques

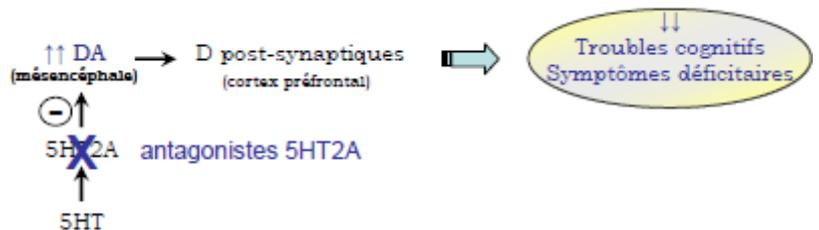
Mécanisme : action sur voie mésocorticale ayant déficit en dopamine.

5HT régule une partie de l'activité dopaminergique de manière \ominus via 5HT2A \rightarrow inhibe activité neurone DA du mésencéphale.

Blocage 5HT2A : levée de l'inhibition de la 5HT sur la DA \rightarrow \nearrow de la DA dans cette voie \rightarrow \searrow des troubles cognitifs et des symptômes déficitaires.

\hookrightarrow Tous les NL sont antagoniste D2.

NL mixtes : antagoniste D2/5HT2A \rightarrow NL atypiques à effets mixtes avec action sur symptômes \oplus et \ominus . Bien pour schizophrénie.



2. Autres voies et autres récepteurs

Voie DA nigriostriatale : importante pour Parkinson (symptômes extra-pyramidaux : désordre moteur, dyskinésie), rôle dans le contrôle de la motricité. Contrôle se fait via récepteurs D2 qui contrôlent de nombreuses transmission dont ACh et glutamate (\searrow).

\hookrightarrow Responsable des effets indésirables : syndrome parkinsonien ou extrapyramidal des NL. Caractérise les NL de 1^{ère} génération et survient assez fréquemment. Apparition seulement quand taux d'occupation des récepteur est $> 80\%$, ce qui est souvent le cas pour les molécules de 1^{ère} génération.

Voie DA tubéro infundibulaire : récepteur D2 contrôlant libération de prolactine (par hypophyse antérieure) en la \searrow .

\hookrightarrow pas importante pour effet thérapeutique des NL, mais pour les EI.

Antagoniste D2 sont responsables d'une \nearrow de production de prolactine : dysfonctionnement hormonale \rightarrow apparition d'aménorrhée, de galactorrhée chez la femme, d'impuissance chez l'homme

EI très marqués avec les NL de 1^{ère} génération mais moins importants avec les NL atypiques ou mixtes, car l'effet antagoniste sur les récepteurs D2 est moins marqué et parce que la dopamine est \nearrow dans mésocorticale.

CCL théorie dopaminergique : simplifiée \rightarrow de nombreux autres systèmes sont surement impliqués

Argument autres systèmes :

- Délai de mise en place de l'effet clinique (antipsychotique) est plus long (quelques semaines) que la mise en place de l'effet pharmacologique (effet antagoniste D2 en 24h)
- Sélectivité des NL : tous ont affinité + ou - bonne pour les récepteurs D2. Idem pour les antagonistes mixtes et les récepteurs 5HT2A (cette affinité est $>$ pour récepteur de la 5HT que pour ceux de la DA, sauf pour amisulpiride). Les molécules se fixent également sur les récepteurs 5HT6, D1, D3, D4 et D5 mais aussi sur d'autres classes de récepteur : muscarinique, adrénergiques, histaminiques \rightarrow molécules pas sélectives du tout : altération des voies de l'ACh, du GABA, de la 5HT et de la NA.
- Glutamate montre rôle de plus en plus important dans la schizophrénie :
 - \searrow de la densité des récepteurs NMDA au glutamate dans le cerveau des schizophrènes
 - antagonistes NMDA \rightarrow symptômes schizophréniques et troubles cognitifs (sujets sains)
 - co-agonistes NMDA \rightarrow \downarrow symptômes déficitaires (schizophrènes)

\hookrightarrow Récepteur NMDA pourrait être nouvelle cible.

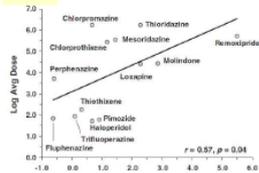
| récepteurs | molécule | chlorpromazine | halopéridol | clozapine | rispéridone | amisulpiride |
|------------|----------|----------------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| D1-D5 | | + | + | + | + | - |
| D2 | | +++ | +++ | + | ++ | +++ |
| D3 | | ++ | ++ | ± | ++ | +++ |
| D4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

Affinité D2

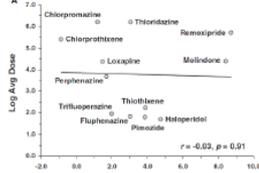
Affinité 5HT2A

Affinité D3

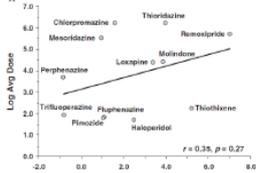
NLPG



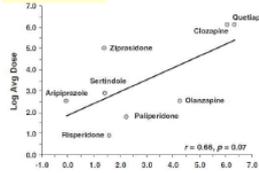
A



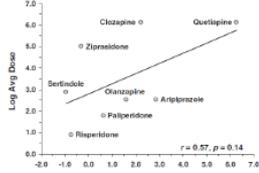
A



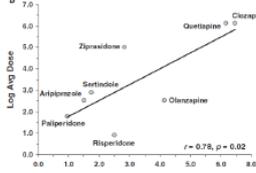
NL atypiques



B



B



corrélation >

corrélation >
!! NL atypiques !!

corrélation >
!! NL atypiques !!

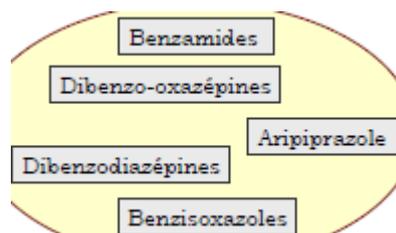
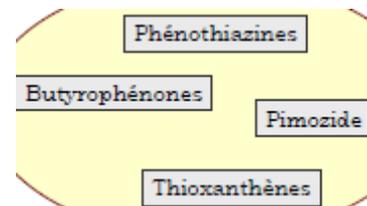
Affinité D2 : corrélation pour les 2 types de NL
Affinité 5HT2A : corrélation entre affinité et efficacité est vérifiée pour les mixtes, mais pas pour les NL1G
Affinité D3 : bonne corrélation pour les atypiques, pas pour les 1G → ce récepteur est également important.

NL1G :

- Présente des effets antagonistes D2 à partir d'un taux d'occupation > 70%.
- plus ou moins antagoniste des récepteurs 5HT2A : effets 5HT2A << effets D2
- ↘ les symptômes productifs
- Important effets extrapyramidaux

NL atypiques :

- Effet antagoniste D2 pour un taux d'occupation toujours < 70% → toujours aux doses efficaces
- Plus fortement antagoniste pour les 5HT2A que les NL1G : effets 5HT2A >> effets D2
- Action bénéfique sur les symptômes ⊕ et négatifs
- Tolérance meilleure : ↘ symptômes pyramidaux >>



D. Précautions pour tous les NL

1. Précautions d'Emploi

- Conducteurs et utilisateurs d'engins car risques de somnolence
- Chez sujets âgés : ↗ de la mortalité, surtout chez patient traité pour démence sénile (AVC, accident de type IDM, suite à chutes répétées). ↗ de l'IMC, des chutes
- Epilepsie : ↘ seuil épiléptogène
- Pathologie centrale : Parkinson, sclérose en plaque
- IH et IR : métabolisation H et élimination R
- Grossesse, AL (passe dans le lait), enfants (posologie doivent être très ↘)

2. Associations déconseillées

Alcool : amplifie effets sédatifs ; psychostimulant, troubles de type hallucination

Médicaments déprimeurs du SNC : AE et autres psychotropes

Antiémétiques apparentés aux NL : antagoniste D2

Antiparkinsoniens et agoniste DA

Nombreux autres médicaments : antiHT, antidiabétique et anti-cholinergique

3. Autres caractéristiques

Différentes formes : Orale et injectable. Forme retard pour prise en charge différente (injection 1 à 2x/ mois), meilleure stabilisation

Doses efficaces : très différentes selon les molécules. Comparaison des essais cliniques est difficile. Efficacité comparé à 100 mg de chlorpromazine → notion d'équivalent chlorpromazine : basé sur la dose minimale efficace de chaque NL variable.

100 mg chlorpromazine ↔ 2 mg haloperidol (Chlorpromazine equivalent = 50)

2 mg rispéridone (CPZeq = 50)

5 mg olanzapine (CPZeq = 20)

7.5 mg aripiprazole (CPZeq = 13)

E. Exemples de molécules

1. Phénotiazine (NL1G)

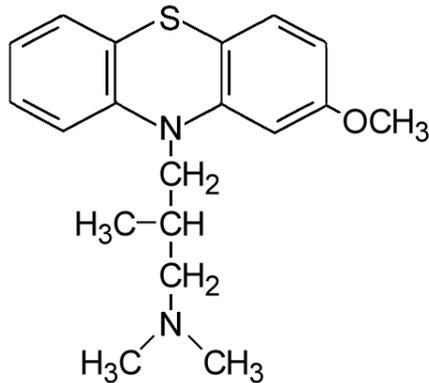
a. Caractéristiques

(1) Structure

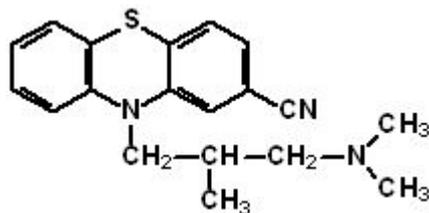
Classification selon structure chimique :

- Pipéridine : action plutôt sédatrice → action sur symptômes productifs
- Chlorpromazine (LARGATIL) (polyvalente : désinhibitrice et sédatrice)

lévomepromazine (NOZINAN, NOZINAN faible)

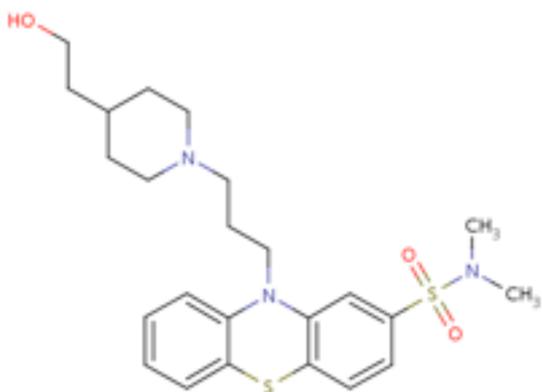


cyamémazine (TERCIAN)



propériciazine (NEULEPTIL)

- Pipéridines : désinhibitrice
- fluphénazine (MODITEN),
pipotiazine (PIPORTIL),



perphénazine (TRILIFAN retard)

Structure : composés tricycliques, famille structurale très homogène

RSA :

- Carbone 2 : substituant électroattracteurs
- N10 : chaîne alkylamino, plusieurs carbones enchaînés (3) entre les 2N, avec N tertiaire au bout
- Lévomépromazine: méthoxy = X. Avec carbone lévogyre
- Pipotiazine PIPORTYL : X = SO₂N(CH₃)₂
- Cyamémazine : X =CN, électro attracteur

(2) Propriétés physicochimiques

Amine tertiaire, peu soluble dans l'eau mais affinité pour solvant organique

Donnent des **sels variés** (chlorhydrates, fumarates, maléates, tartrates...), protonés avec contre ion variable → forme soluble dans eau permettant son emploi

LPP : souvent forte

Voie d'administration : différente → per os, IM, quelquefois IV

Exposition à la lumière : coloration en **rose/violet**

Stabilité : **Altération** rapide en solution

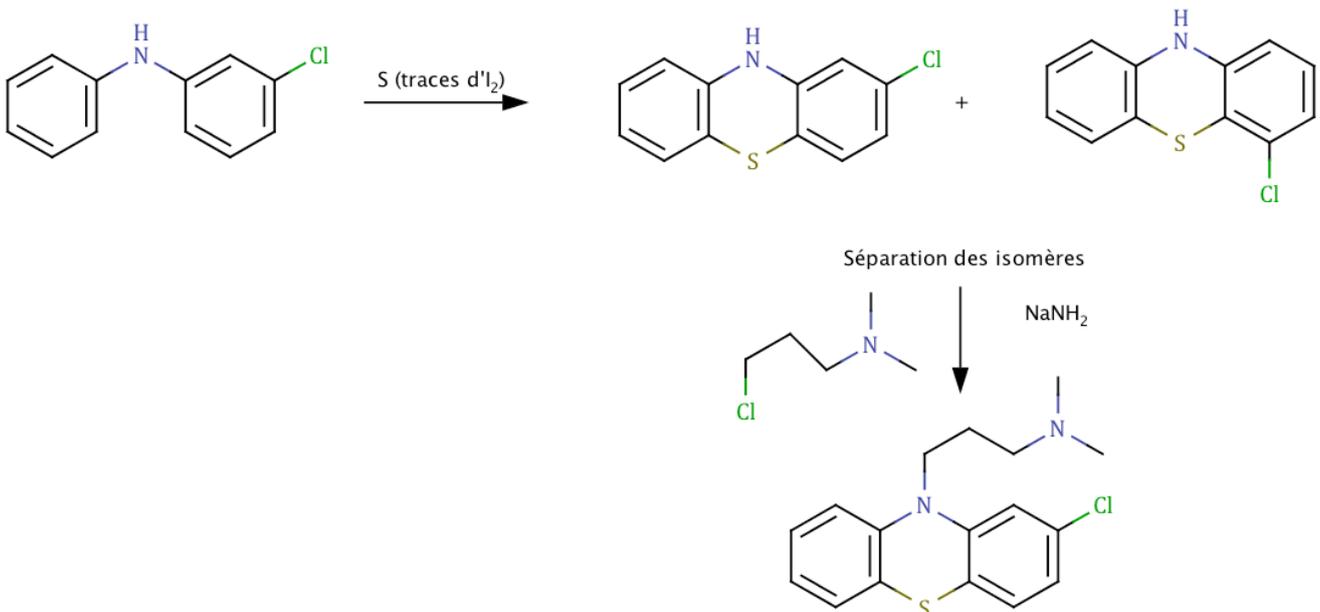
Oxydation dans organisme : produits d'élimination vont être éliminés dans les urines et ainsi les colorés.

(3) Voie de synthèse de la chlorpromazine

Cycle phénothiazine directement disponible. En présence de soufre avec traces d'I₂ → cycle va se renfermer en 2 stéréo-isomères avec Cl à l'opposé du S ou en ortho du S.

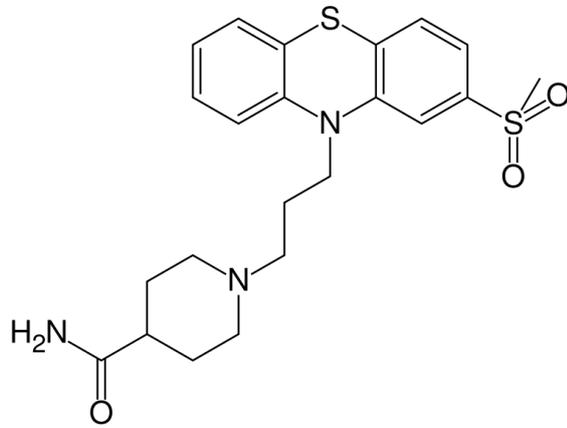
Séparation des isomères puis traitement par base forte pour arracher proton de N (NaNH₂).

Méthodes chromatographiques, justification et analyse du résultat dans le dossier pharmaceutique (CTD : common technical document, partie qualité).



(4) Un intrus pourtant familier : métopimazine

Passes faiblement la BHE. Antagoniste des récepteurs périphériques de la dopamine. VOGALENE. Antiémétique.



b. Propriétés

Chef de file : chlorpromazine LARGATIL : polyvalente, à la fois sédatrice et désinhibitrice

Utilisée et sélectionnée dans le cadre de la recherche de sédatifs (dérivé de la prométhazine PHERGAN, antihistaminique). Utilisée de manière empirique pour dépressifs, anxieux, schizo → effets bénéfiques de ce traitement chez les schizo.

↳ Révolution de la prise en charge des schizo, jusque là traités par barbituriques à l'hôpital (internement en asile dès que comportement anormal). Chlorpromazine a permis ↘ % de patients hospitalisés. De nombreux dérivés ont été synthétisés

Autres indications : mais toujours en 2nde intention en cas de R aux autres traitements.

- Antiémétique dans le cadre d'une chimiothérapie : chlorpromazine
- Névralgies faciales, algies rebelles : levomépromazine

Molécules utilisables chez l'enfant : chlorpromazine, levomépromazine, propériciazine

CI :

- Pathologie avec dysfonctionnement cholinergique (glaucome, troubles urinaires : rétention ou obstruction uréthro-prostatique) car action antagoniste sur les récepteurs cholinergiques.
- Trouble hématologique : leucopénie jusqu'à agranulocytose
- Porphyrie
- Chlorpromazine : ↗ ↗ effet atropinique important : digestifs, oculaire.
- Grossesse sauf chlorpromazine

Précaution supplémentaire : photosensibilisation → éviter toute exposition au soleil

2. Butyrophénone, pimozine (NL1G)

a. Caractéristiques

(1) Structure

Proche des phénothiazines

Motif pipéridine 4-gem- disubstitué, substituant en 1 = butyrophénone fluorée

Pimozide : Dérivé de la déphénylbutylpipéridine

(2) Propriétés physico chimique

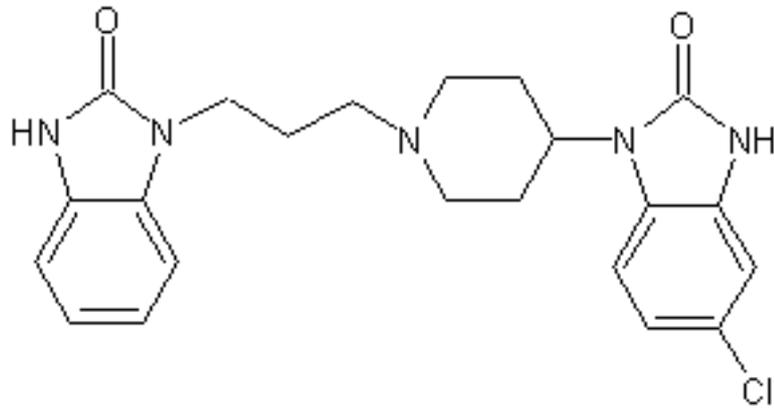
Solubilité : quasi insoluble dans l'eau, solubles dans les solvants organiques

Bases amines tertiaire : pKa 8,4 ; Sels solubles dans l'eau.

Arylcétone : dinitrophénylhydrazone avec la DNPH (2,4-dinitrophényl hydrazine) pour l'identifier (« dérivatisation »)

(3) Un intrus pourtant familier : la dompéridone

Passes facilement la BHE ; Antagoniste des récepteurs périphériques de la dopamine → Antiémétique. MOTILIUM



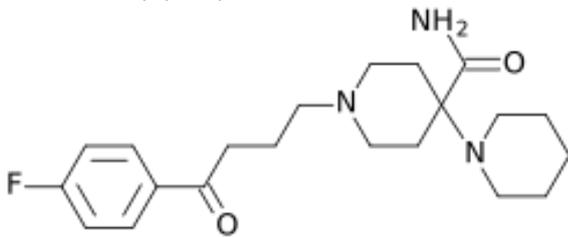
b. Propriétés

Indications proches de celles des phénothiazines

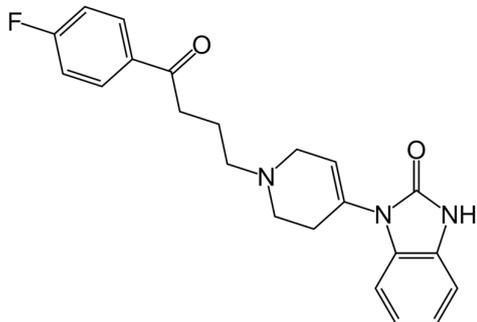
Chef de file : halopéridol HALDOL. NL polyvalent : actifs sur symptômes \oplus et \ominus

Autres butyrophénones :

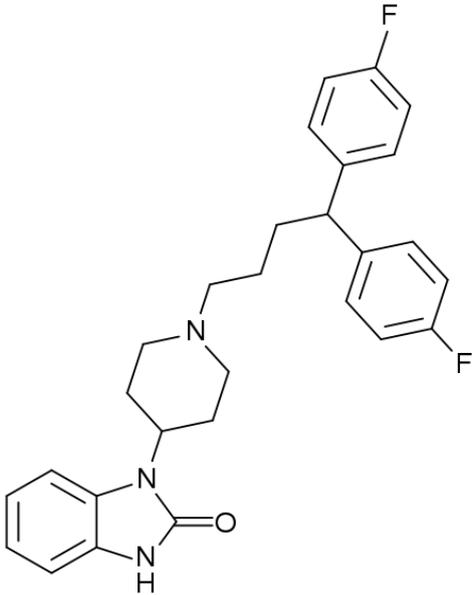
- plutôt sédatives, donc plutôt contre symptômes \oplus :
 - pipampérone (DIPIPERON),



- dropéridol (DROLEPTAN)



- Apparenté : Pimozide ORAP : action désinhibitrice



Indications :

- troubles psychotiques
- TIC ou syndrome de Gilles de la Tourette (multiples TIC, notamment sonore)
- Halopéridol : antiémétique (antago D2) avec anticancéreux

Utilisation pour enfants : halopéridol, pipampérone, pimozide

Contre-indications :

- Grossesse (butyrophénones)
- Pathologies cardiaques (long QT, arythmies) (pimozide)

EI : effets extrapyramidaux et endocriniens ↑ (halopéridol)

3. Thioxanthènes (NL1G)

a. Caractéristiques

(1) Structure

Molécules tricycliques, mais l'N en position est remplacé par CH → isostère. Numérotation change (inversion 9 et 10)

DL en 9 en attachant en N4-hydroxyéthyl-N1-éthylpiperazine

Seuls les isomères Cis « Z » sont utilisés en thérapeutique

Quelques exemples :

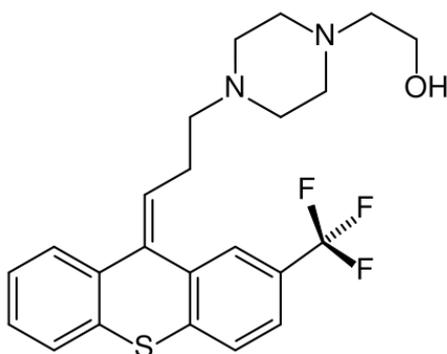
- Zuclopenthixol CLOPIXOL : X=Cl
- Flupentixol : FLUANXOL, X=CF₃, même R

(2) PK et propriété physico chimique

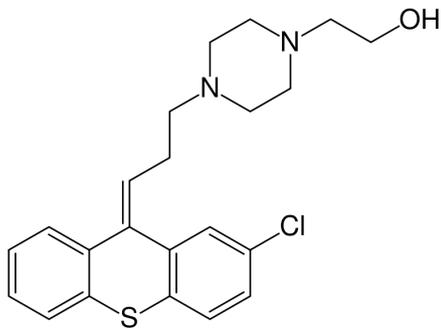
Identiques aux phénothiazines.

b. Propriétés

Flupentixol (FLUANXOL),



zuclopenthixol (CLOPIXOL) → Action plutôt sédatives, plutôt contre symptômes positifs.



Enfants : flupentixol

Contre-indications : ≈ phénothiazines mais délai d'action plus long (2-4 semaines)

↪ risque de glaucome

↪ Insuffisance hépatique, rénale

↪ Rétention urinaire, obstruction urètro-prostatique

4. Benzamides (atypique)

a. Caractéristiques

(1) Structure

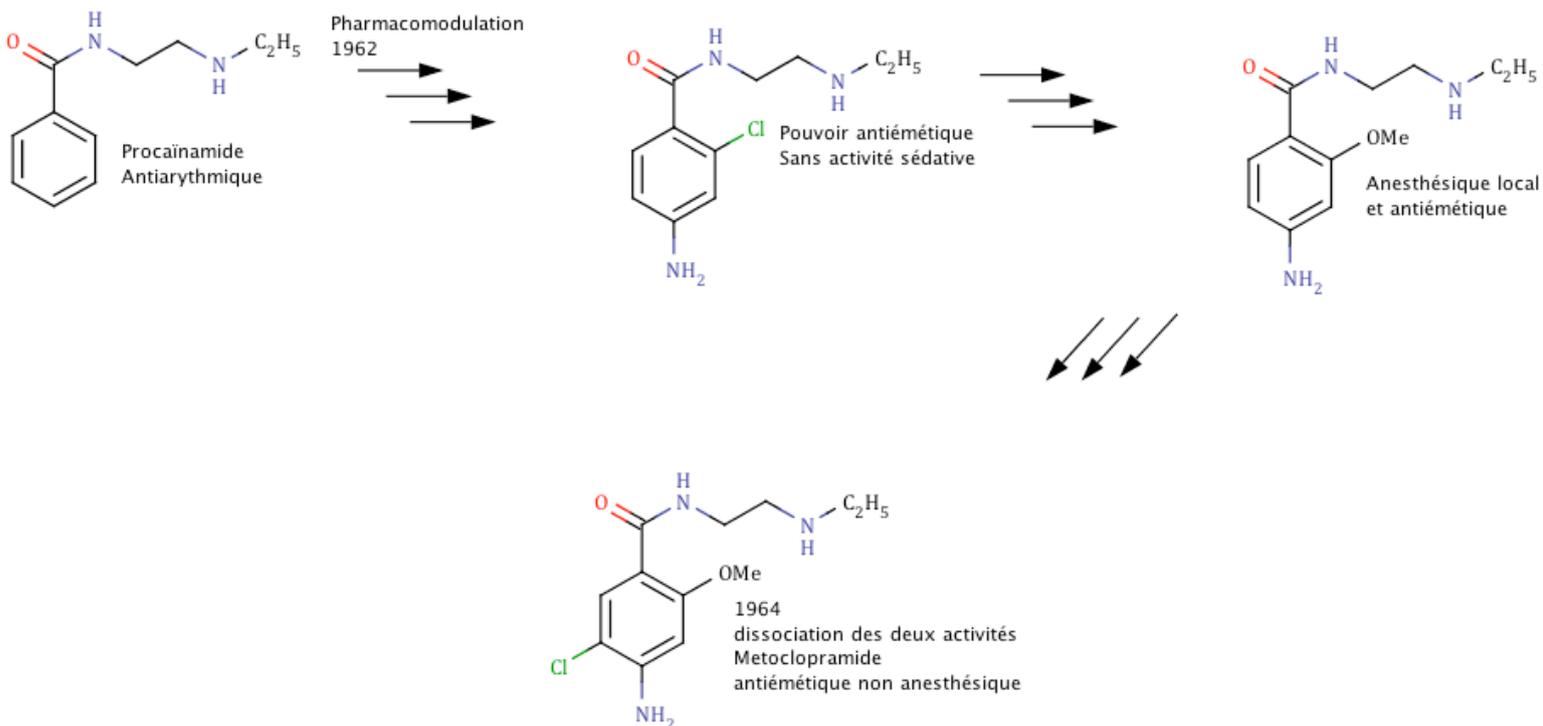
Possèdent aussi l'enchaînement alkylamino tertiaire

Chaîne dans cycle dont C asymétrique, mais utilisés sous forme racémique

(2) Découverte des benzamides

Procaïnamide anti arythmique → Pharmacomodulation : Pouvoir antiémétique sans activité sédatrice

→ Anesthésique local et antiémétique → 1964 : dissociation des 2 activités : métoclopramide : antiémétique non anesthésique. Mais pas neuroleptique.



Métoclopramide : PRIMPERAN, intéressant mais hors sujet

EI : neuroleptiques à doses élevés

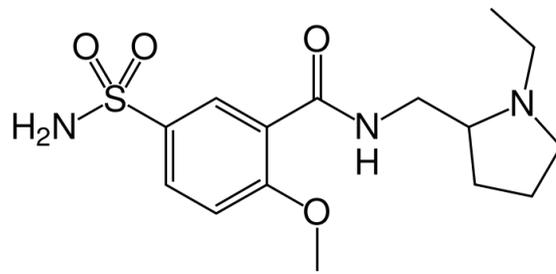
SOSA : selective optimization of side effects → utilisés effets secondaires pour développer nouvelles molécules.

Pharmacomodulation : Centaine de molécule. 3 benzamides neuroleptiques.

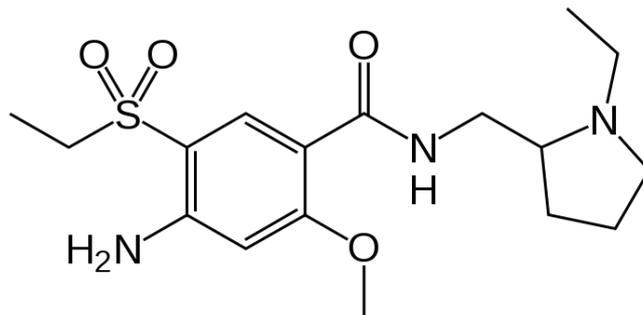
(3) Principales benzamides

Sulpiride : R1 = OMe, R2 = H, R3 = SO₂NH₂.

↳ N du cycle : insolubles dans eau. Bases sont sels solubles et dosage pharmacopée



Amisulpride : R1 = OMe, R2 = NH2, R3 = SO2Et



b. Caractéristiques

Sulpiride (DOGMATIL, SYDENIL), **Amisulpride** (SOLIAN) : NL bipolaire, peut traiter les deux types de symptômes selon la posologie. Désinhibiteur à faible dose, anti productif à forte dose

Tiapride (TRIAPRIDAL), **sultopride** (usage hospitalier) : action plutôt sédatif

Autres indications : peut être utilisé pour les névralgies faciales et les douleurs rebelles (tiapride)

Enfants : tiapride

CI : allaitement, phéochromocytome (sulpiride)

5. Di-benzodiazépines (atypique)

a. Caractéristiques

(1) Structure

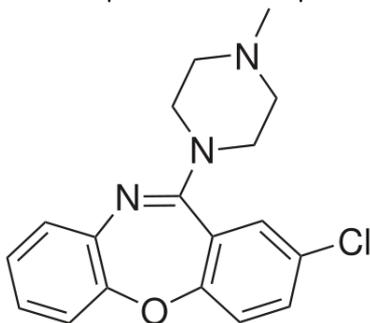
Autre groupe tricyclique

Noyau central à 7 sommets « bioisostère » des cycles précédemment vus.

Plus récentes que les phénothiazines

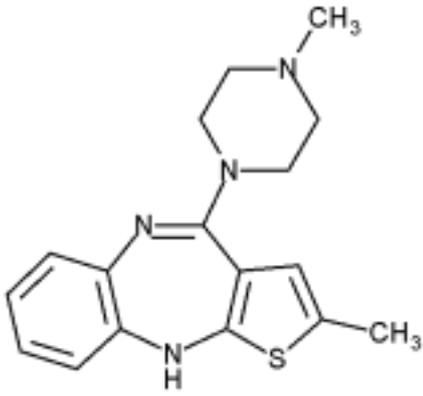
Autres dibenzépines :

- Loxapine: Dibenzoxapine

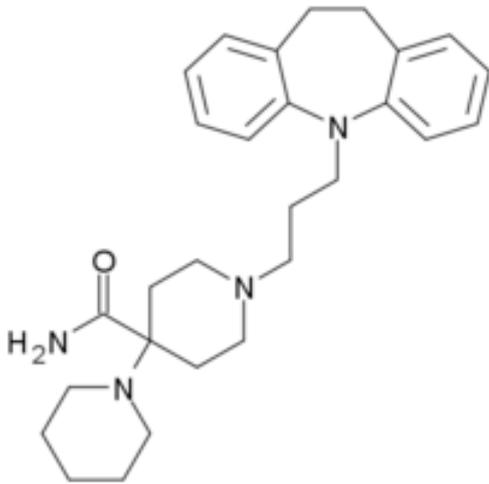


- Olanzapine. Analogue de BZD avec thiophène accolé.

↳ Point commun : pipérazine N-méthylée



- Carpipramine : Analogie (homologie, biosostérie) avec les phénothiazines (cycle élargi)
- ↳ Transition avec les butyrophénones car pipéridine gem- disubst en 4



b. Propriétés

Olanzapine (ZYPREXA), clozapine (LEPONEX) → polyvalents

Clozapine : grâce à cette molécule, on s'est rendu compte qu'il y avait une autre alternative aux antagoniste D2 → 1^{er} NL atypique. Action sur 5HT a permis d'identifier rôle de la 5HT dans les psychoses.

↳ Utilisation sur les symptômes ⊕ et ⊖

Effets secondaires : nombreux et ≈ fréquents (sommolence > 50% ; sialorrhée : 30% ; prise de poids)

Clozapine : très puissant mais très peu sélectif. Nombreux effets II, notamment hématologiques graves (leucopénie jusqu'à agranulocytose). Uniquement en 2^{ème} intention en clinique, notamment pour des malades ayant résisté à d'autres traitements.

↳ Prescription Initiale Hospitalière annuelle, délivrance avec surveillance de la numération (1x/ semaine pendant 18 semaines) → carnet de surveillance

Nombreuses CI et PE :

- risque de glaucome
- Affection hématologique, cardiaque, hépatique, rénale, épilepsie, alcoolisme, toxicomanie (clozapine)

6. Autres neuroleptiques atypiques

Dibenzo-oxazépine : Loxapine : LOXAPAC → polyvalent. CI : rétinopathie

Benzisoxazolés : rispéridone (RISPERDAL) → polyvalent. Contre-indications : enfant (<15 ans), allaitement

Structure : motif alkylaminopipéridine, Amine tertiaire

Aripiprazole : (ABILIFY) → polyvalent. Agoniste partiel D2 → ↓ effets extrapyramidaux et endocriniens

Ziprasidone : dérivé indolique. ZELDOX ou GEODON pour avoir les pieds sur terre.

Structure : indolinone

Sous ATU : quetiapine (Seroquel). Dibenzothiazépine

7. Formes utilisées

a. Formes injectables (IM)

NL polyvalents :

- Phénothiazine pipéridinee chlorpromazine
- Di benzodiazépine olanzapine
- Butyrophénone halopéridol
- Dibenzoxazépine loxapine

NL sédatifs :

- Phénothiazines pipéridines levomépromazine, cyamémazine
- Butyrophénone dropéridol
- Benzamide tiapride

NL désinhibiteurs : benzamides sulpiride, amisulpride

b. Formes retards (IM profond) : neuroleptiques à action prolongée ou NAP

Principe : Les PA neuroleptiques possédant une fonction hydroxy réactive peuvent être estérifiés par des acides gras plus ou moins longs.

↳ Modification de l'hydrophobie de la molécule, formulée en solution huileuse en vue d'une injection IM remplaçant les traitements quotidiens par des injections moins fréquentes (hebdomadaire)

Formation d'une prodrogue pouvant être estérifié par des estérases plasmatiques et tissulaires pour libérer le PA (alcool) et l'acide gras (palmitique, hétanoïque, décanoïque)

Délai d'administration : permet traitement 1 à 2 fois par mois. Intéressant pour patient ayant difficulté à gérer son quotidien → Prendre médicament à heure régulière tous les jours est très difficile pour eux. Injection à hôpital permet meilleure stabilisation et implique aussi un suivi du patient et une meilleure prise en charge. % de rechute est beaucoup plus faible.

1 seule pour les NL atypiques (risperidone)

| | Structure | Délai entre les Administrations |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| NL polyvalents : | | |
| • Phénothiazine pipérazine | pipotiazine palmitate C16 | 4 sem |
| • Butyrophénone | haloperidol décanoate | 3-4 sem |
| • Thioxanthènes | flupentixol décanoate C10 | 2-3 sem |
| | zuclopenthixol décanoate | 2-4 sem |
| • Benzisoxazoles | risperidone | 2 sem |

↳ seul atypique sous forme retard

NL désinhibiteurs :

- Phénothiazine pipérazine fluphénazine décanoate n=3 3-4 sem
- perphénazine enantate C7 2-4 sem

F. Efficacité des NL

Rémission : complète ou presque après 6 semaines: 75% des patients pour les NL1G, 23% pour les placebos (efficacité de 50%). Rémission ≠ guérison.

Absence d'amélioration ou aggravation : après 6 semaines de traitement : aucun bénéfice observé → résistance : 8% pour les traités aux NL1P, 50% chez les placebos

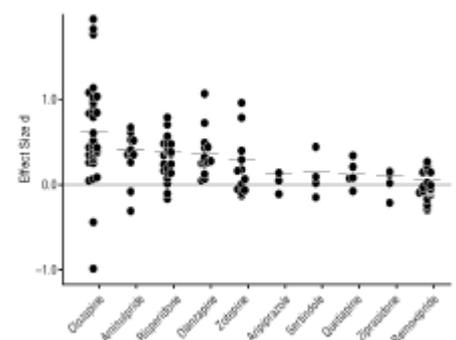
Persistance des symptômes modérés à sévères : après 6 semaines. 40% pour le groupe NL1G contre 80% pour le groupe placebo

Rechute à 6 mois : 18% des patients traités par des NL1G contre 52% pour les placébos.

NL atypique : nombreuses études, meilleure tolérance. Efficacité supérieure aux NL1G pour l'ensemble des NL atypique

→ Halopéridol/ équivalent halopéridol

Efficacité/effets II : Très dépendant des posologies : à dose faible de NL1G, on a les même chiffres pour les



| | Doses < 600 mg CPZ | | Doses > 600 mg CPZ | |
|---------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | NLPG | NL atypiques | NLPG | NL atypiques |
| Efficacité | 38 % | 40 % | 25 % | 45 % |
| Effets indésirables | 21 % | 20 % | 44 % | 15 % |

NL1P que pour les NL atypique que ce soit en effet thérapeutique ou en effets II (étude des symptômes extrapyramidaux qui sont spécifiques de ce type de traitement).

Situation change quand on compare avec dose plus forte → NL atypiques ont efficacité très significativement >, et bcp moins d'effets II.

Clozapine est très efficace, efficacité > NL1G quelque soit dose

1. Effets II des NL

Souvent marqués et gênant car traitements sont longs. Apparition peut être précoce ou très tardive peut même arriver après arrêt du traitement

Exemples : Prise de poids, abaissement seuil épileptogène, effet sur rythme cardiaque (allongement du QT), effets atropiniques et effets psychiques selon sélectivité de la molécule

Syndrome malin des NL : rare (<1%) mais sévère jusqu'à mortel. Impose arrêt impératif du traitement et prise en charge médicale. Symptômes sont proches de ceux de la grippe (chaleur, sueur, fièvre) et s'accompagnent de troubles de la conscience et d'une forte salivation qui permet le diagnostic différentiel.

NL1G : effets neurologiques (moteurs), endocrinien (blocage D2), aggravation de symptômes ⊖ → lié à ∇ des transmissions DA

NLA : moins marqués. Caractéristiques : de type métabolique avec ↗ de la glycémie et dyslipidémie (surtout pour diBZD)

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

Chlorpromazine : assez mal toléré.

Effets psychiques : sédation, somnolence, état confusionnel ou dépressif

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

Prise de poids : oréxigène par ↗ de l'apport calorique et ↓ métabolisme basal (↑ appétit et ↑ leptine); ↓ activité physique (effet sédatif)

Apparaît dès début du traitement

→ clozapine (4-11 kg), olanzapine (12 kg), chlorpromazine (3 kg)

↳ Facteur de mauvaise observance et Facteur de Risque cardiovasculaire et métabolique

Allongement QT : Risque de torsades de pointes, fibrillations ventriculaires. Effet plus ou moins important, ↗ d'un facteur 2,4 le risque de mort subite → surveillance régulière de la fonction cardiaque (ECG) chez les patients traités avant et pendant le traitement.

| | 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 |
| Risperidone | ++ | + | 0 | + |

Akathisie : besoin impératif de bouger. Ne peut pas rester en place. Provoque changement de NL ou traitement (propranolol ou BZD)

Dyskinésie, syndrome parkinsonien : mouvements involontaires et brusques des membres, notamment de la langue. Traitement par anticholinergiques anti parkinsonien Halopéridol (NL1P): a effet extrapyramidaux très marqué.

↳ Apparaissent dès début du traitement, donc détectables.

Dyskinésie tardive : plusieurs mois à plusieurs années. Pas de traitement possible, et souvent irréversible surtout pour personne âgées. Trouble peut persister même à arrêt du traitement

| | Hyperprolactinémie | Hyperglycémie | Dyslipidémie |
|----------------|--------------------|---------------|--------------|
| Chlorpromazine | 0 | + | ++ |
| Halopéridol | +++ | 0 | 0 |
| Amisulpride | +++ | 0 | 0 |
| Aripiprazole | 0 | 0 | 0 |
| Clozapine | 0 | +++ | +++ |
| Olanzapine | 0 | +++ | +++ |
| Risperidone | ++ | 0 | 0 |

Choix d'un neuroleptique NLPG versus neuroleptique atypique :

↔ Selon le profil d'effets indésirables

↔ Selon historique du patient (si récidive → basé sur la réponse observée par un traitement)

Choix parmi les neuroleptiques atypiques :

↔ Si antécédents d'effets extrapyramidaux ou hyperprolactinémie (surtout halopéridol, amisulpride) → pas risperidone

→ Si antécédents de prise de poids, hyperglycémie, hyperlipidémie (surtout pour clozapine, olanzapine) → aripiprazole

→ Si résistance à 2 neuroleptiques → clozapine

Les plus prescrits : olanzapine (Zyprexa) et risperidone (Risperdal)

G. Bilan sur les neuroleptiques

Antidopaminergiques : Tous actifs sur la schizophrénie

Sédatifs : Chlorpromazine, lévomépromazine, zuclophentixol : sédatifs forts et calment les épisodes aigus avec agitation, hallucinations et délires.

Deux groupes de neuroleptiques :

1. Typique : chlorpromazine LARGATIL, Halopéridol HALDOL, Fluphénazine MODITEN. Bloque les récepteurs dopaminergiques, + effets anticholinergiques, antiH1, anti α

2. Atypique : Clozapine LEPONEX, Amisulpiride SOLIAN, Olanzapine ZYPREXA, Risperidone RISPERDAL

Bloque moins les D2, surtout 5HT2

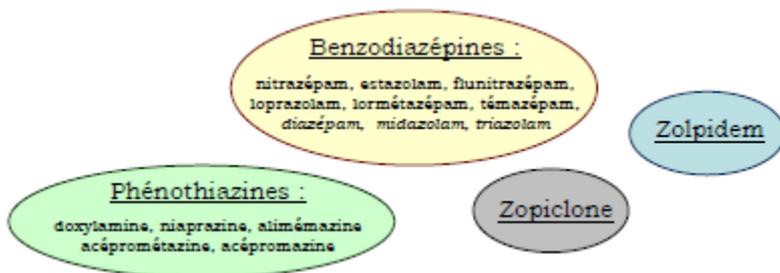
Conclusion : Réduisent certains troubles psychotiques sans compromettre l'ensemble des fonctions psychique

Leur emploi a modifié l'évolution des psychoses (réduit manifestation productive et certaines symptômes déficitaires)

Les NAP ont permis une action thérapeutique plus régulière évitant les rechutes et facilitant l'observance des traitements.

IV. Les hypnotiques

A. Différents hypnotiques



→ Liaison GABA-A

Effet sédatif : améliorer l'endormissement ou \nearrow durée du sommeil. Efficacité va surtout se mesurer en terme de qualité du sommeil (proche du physiologique) et qualité de réveil (effet sédatif au réveil et pendant la journée, absence de somnolence au travail)

Indications : insomnies, co prescrit dans le cadre de dépression pouvant amener des difficultés d'endormissement.

↳ Prescription limitée à 4 semaines, même 2 semaines pour certains

Précautions d'emploi : Somnolence : plus ou moins marquée → précaution pour les conducteurs et les utilisateurs d'engins. Grande précaution en cas de grossesse et allaitement. Utilisé chez les enfants, en cas de difficultés d'endormissement ou en cas de terreur nocturne.

IM : alcool cas \nearrow effet sédatif et autres médicaments déprimeurs du SNC.

B. BZD

Toutes les BZD ont cet effet (action avec GABA) mais il est plus marqué pour certaines molécules :

Nitrazépam (MOGADON), estazolam (NUCTALON), flunitrazépam (ROHYPNOL), loprazolam (HAVLANE), lormétazépam (NOCTAMIDE), témazépam (NORMISON), (triazolam; HALCION)

Autre indication : prémédication anesthésique : diazépam (VALIUM) et midazolam (HYPNOVEL) injectables

Autres effets : myorelaxants, anticonvulsivants, anxiolytiques

Précautions : Risque de tolérance, dépendance et syndrome de sevrage

Effets indésirables / précautions / contre-indications : voir BZD anxiolytiques

HALCION : non présente dans le Vidal mais AMM valide, retiré de plusieurs marchés. Utilisé avec précautions, amnésie antérograde importante. Et amnésie antérograde importante

Cas particulier du flunitrazépam : très détourné. Très recherché par toxico qui le mélange à alcool pour effet euphorique. Ordonnance sécurisé et prescription limitée à deux semaines, délivrance fractionnée (7jours). Existe sous forme galénique particulière → coloration bleue si mélangée avec liquide.

C. Zopiclone, zolpidem

Mécanisme d'action : molécules apparentées au BZD. Modulateur allostérique du récepteur du GABA-A mais site de liaison différent de celui des BZD

↳ Effet sédatif rapide. Les autres effets des BZD sont bcp moins marqués.

EI, PE, IM : même que BZD

CI : grossesse, allaitement, chez les enfants. CI absolue.

D. Phénothiazines

Molécule bcp moins sélectives que celles utilisées en NL.

Antago non sélectif → spectre d'action très large : D, H1, 5HT2, M, α

Utilisation :

- Certaines en monothérapie : doxylamine (DONORMYL), niaprazine (NOPRON), alimémazine (THERALENE)
- Autres sont en association :
 - acéprométazine + meprobamate (anxiolytique) (MEPRONIZINE)
 - acéprométazine + acépromazine + clorazépate dipotassique (NOCTRAN)

EI, IM, CI : idem phénothiazine utilisées comme NL. NL ± Méprobamate ± BZD

Possible chez enfant de plus de 1 an (niaprazine, alimemazine): trouble de endormissement ou troubles du type terreur nocturne.

V. Les antidépresseurs

A. Définition de la dépression

Maladie mentale caractérisée par une modification (troubles) de l'humeur dans le sens de la tristesse accompagnée d'une souffrance morale et d'un ralentissement psychomoteur (réduction de l'activité psychique et physique). Peut s'accompagner d'anxiété.

Attention au moment de l'adolescence, car ne donne pas forcément ces signes là, mais doit être détecté.

Parmi les 5 pathologies les plus fréquemment rencontrées à travers le monde.

1. Le marché

340 millions de personnes (121 pour Mme Niederhoffer, qui dit mieux ?) souffrent de dépression dans le monde

1,9% des hommes, 3,2% des femmes

17% des personnes souffriront d'un épisode dépressifs durant leur vie.

3^{ème} rang des maladies aggravant le plus la qualité de la vie des patients (après cancer et pathologie CV). Prévues au 2^{ème} rang en 2010.

4 à 10% de la population adulte selon les études dans les pays occidentaux

Première cause de suicide : désordre affectif (24% des suicides), suivent : les désordres neurologiques

2. Principaux signes cliniques de la dépression

Prise en charge : essentiellement médicamenteuse + psychothérapie.

Origine et facteurs de risques : dépression n'est pas expliquée dans de nombreux cas

- Solitude, isolement
- Stress, choc émotionnel → dépression réactionnelle
- Difficultés : couple, argent, santé, travail
- Antécédents familiaux
- Dépendance à l'alcool ou à la drogue.

↪ Fréquence 2x plus élevée chez les femmes

B. Syndrome dépressif



Syndrome psychique : grande tristesse (réponse bien supérieure aux stimuli), découragement, perte de confiance en soi, repli sur soi, sentiment de culpabilité, pessimisme avec idées moroses, pensées morbides jusqu'à suicidaire

Troubles du comportement : perte d'intérêt pour la vie courante (Ralentissement ou inhibition psychomotrice), lassitude, trouble de concentration, irritabilité jusqu'à agressivité, Anxiété avec peur d'un danger vital

Troubles somatiques : altération de l'appétit ↗ ou ↘, modification poids corporel (amaigrissement jusqu'à anorexie), altération du sommeil, difficulté d'endormissement par agitation, sensation de fatigue permanente, réduction de la libido, céphalées et douleurs abdominales et diverses

Femmes : repli sur elle-même, pleurs, culpabilité, dévalorisation

Homme : extériorisation par agressivité, irritabilité, alcoolisme

1. Diagnostic

- Présence d'au moins 5 symptômes et ce de manière chronique et ça depuis au moins deux semaines.

- Dont au moins 2 des plus importants : humeur dépressive, perte d'intérêt pour les activités de la vie quotidienne ou perte de plaisir.
- Présence d'une souffrance significative du patient avec une réelle atteinte de la vie sociale, familiale ou professionnelle du patient → symptômes sont handicapants.
- Il faut exclure tout autre pathologie mais aussi chercher cause (ex : deuil récent) si dépression est réactionnelle

DEPRESSION si symptômes suffisamment aigus, nombreux, durables et invalidants → dépression caractérisée ou majeure (n'a rien à voir avec le degré de sévérité)

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.

Mesure sévérité : Mesuré selon échelle de dépression selon échelle de Hamilton (= HDRS) : donne légère, moyenne, sévère
Deux versions : courte (17 items) ou longue (26)

Exemple : penser au suicide

↳ Réponses notées par praticien en fonction de la réponse et du résultat du patient.

Si courte, note limite caractéristique de dépression = 18.

2. Prise en charge

Millepertuis : si dépression est légère

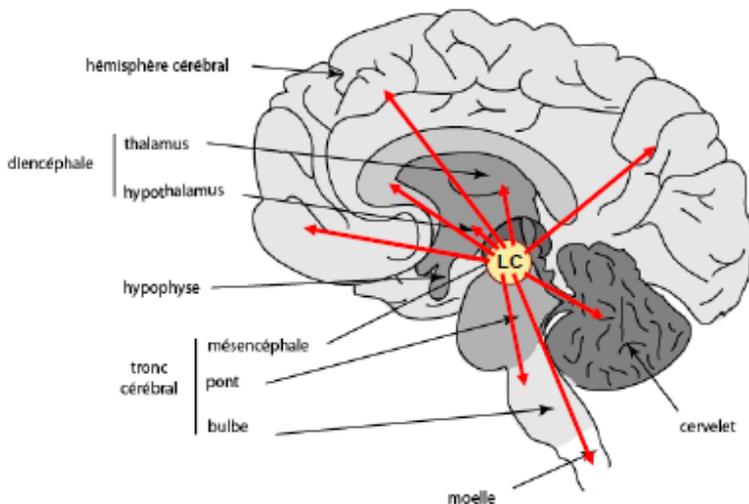
Médicaments antiD : associé ou non à traitement psychologique (psychothérapie ou psychanalyse)

Nouveau traitement : exemple : impulsion électrique ou magnétique, privation de sommeil...

Problème : >60% des dépressions non traitées car non diagnostiquées.

3. Théorie NA de la dépression

LC = Locus coeruleus



↓ neurotransmissions (neurones noradrénergiques) → désordres affectifs → dépression

Locus coeruleus : Noyau dense en neurones NA : corps cellulaire dans ce noyau et projection dans quasi toutes les structures du SNC : cortex, thalamus, système limbique, cervelet...

Rôle : Important pour régulation CV et respiratoire mais aussi contrôle du cycle veille sommeil, comportement affectif, apprentissage et mémorisation, réponse au stress, vigilance

↘ de transmission → désordre affectif et donc dépression.

Autopsies de suicidés : ↘ de la concentration en NA dans ce noyau, et ↘ des effets de la NA :

- ↘ densité neuronale
- ↗ tyrosine-hydroxylase

- altération système de recapture : ↘ transporteur NET,
- ↗ des récepteurs inhibiteurs α_2 adrénergiques

Expérimentation animale : induction de ↘ NA génère comportement dépressif.

Stratégie thérapeutique : ↗ NT NA et 5HT dans SNC et notamment dans le noyau via inhibition de la recapture ou via ↘ dégradation de NA

↳ 5HT module activité NA en la stimulant : donc ↗ 5HT → stimulation plus importante des transmissions NA → ↗ concentration NA

C. Le traitement médicamenteux = psychotropes thymoanaleptiques

1. Historique

Premiers remèdes :

- dérivés de l'opium (décrit 3 000 ans avant jésus christ): décoction de pavot
- 16^{ème} siècle : Effets calmant et euphorisant dans le laudanum sydenham = élixir à base de Papaver somniferum

- Fin 19ème siècle : teinture d'opium safranée → cure de 3 semaines de quelques gouttes (8-25 gouttes). dinitrile succinate, hematoporphyrine (photo-sensibilisation). Gros problème de dépendance car ↗ progressive de la dose

Effet stimulant de l'amphétamine

50' : Grande utilisation de la chlorpromazine → NL

Deux découvertes récentes :

- Observation du pouvoir antiD de iproniazide = dérivé de isoniazide (antituberculeux) : inhibiteur irréversible de la MAO
- Découverte de l'effet antiD puissant de l'imipramine, chef de file des tricycliques. Recherche pour ↘ les EI anti cholinergiques.

Actuellement : 5 grandes classes

- Inhibiteurs de recapture imipraminique ou NASS: les plus anciens ou tricycliques
- Inhibiteurs de recapture non imipraminiques ou IRSNA (ou ISRSNA) → 1^{ère} intention
- Inhibiteurs de recapture 5HT pur ou ISRS → 1^{ère} intention
- IMAO
- Antidépresseurs divers : Molécule inclassable : pharmaco complexe et mécanisme d'action pas très connu

Autre classification : psychotonique, intermédiaire et sédatifs. Selon les molécules et leurs posologies.

2. Classification de la dépression

Dépression endogène ou mélancolique : baisse de tonus, asthénie (inhibition psychomotrice) → antiD plutôt stimulant ou mixte

Dépression névrotique : grande agitation et anxiété. Fort potentiel suicidaire. Plutôt antiD sédatif ou mixte

Réactionnelle : deuil, grossesse, échec. Cause mise en évidence. Grande détresse, pessimisme, grande inhibition psycho moteur. → AntiD sédatifs

Saisonniers : due à absence de soleil. → UVthérapie, luminothérapie → ↗ 5HT par ↗ mélatonine

D. Recommandations de prescription

Monothérapie en 1^{ère} intention

Ne pas associer à autre médicament psychotrope sauf si dépression vraiment sévère, accompagnée d'un autre troubles (sauf : anxiété, insomnie, agitation, risque de levée de l'inhibition ↑↑), ou si redoute passage au suicide. **Or** co-prescription se fait dans 70% des cas (majoritairement avec des anxiolytiques)

Traitement de 4 à 6 mois sauf si antécédents : dépression récurrente ou sévères. **Or** prescription se fait pour plus de 6mois dans 60 à 70% des cas et même pour plus de 12 mois dans 50% des cas

Association à prise en charge psychologique. **Or** cette prise en charge ne concerne que 30% des cas

Prescription hors AMM : dans 30% des cas. Prescription d'antiD alors qu'il s'agit d'un autre trouble de type anxiété ou névrose : 10%

E. Principaux antiD

1. Caractéristiques pour tous les antiD

Tous ont un effet retardé de 10 à 20 jours (jusqu'à 6 semaines). Pose question de relation entre pharmaco et thérapeutique

Tous ont efficacité très proche : 60 à 70%. Dans ce pourcentage, on a fort effet placebo. Si l'on retire cet effet, efficacité est moins importante

Adaptation progressive de la posologie, et arrêt par palier

Effets I : mais souvent liés à pathologie → chez tous les antiD

- Anxiété, délires : patients névrotiques ou psychotiques
- Inversion de l'humeur : surtout pour maniaco-dépressif
- Levée d'inhibition : ↗ risque suicidaire.

→ ± Hypnotique, anxiolytique, neuroleptique ± hospitalisation

PE

- !! Conducteurs et utilisateurs d'engins !! → Somnolence car sédatifs
- Grossesse et AL : dépend de la molécule
- Epilepsie
- Enfant et personne âgée

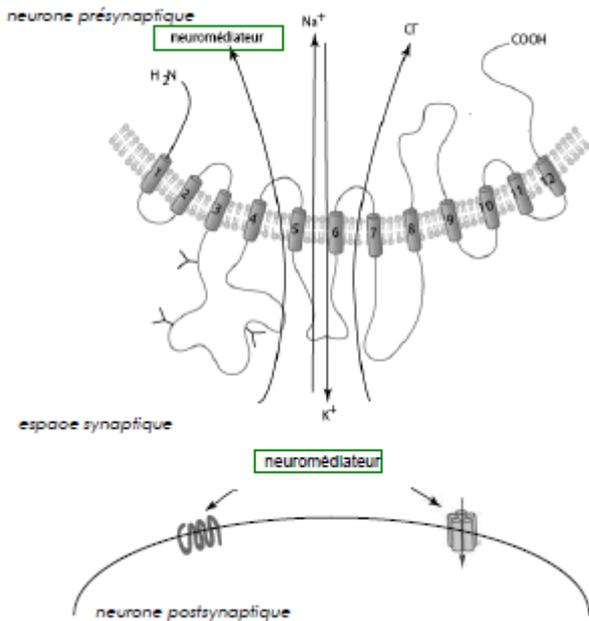
Assoc DC ou à utiliser avec prudence :

- Autres déprimeurs du SNC dont épileptiques
 - Patient sous IMAO doit attendre 15 jours avant de passer à un autre antidépresseur.
 - Autre antidépresseur → IMAO : 7 jrs
 - Anesthésiques, alcool, excitant, etc... → Perturbation transmission nerveuses
 - Agoniste $\alpha 2$: clonidine, guanethidine et apparentés (effets sédatifs)
- Pas d'associations avec les IMAO non sélectifs !!

F. Les antiD tricycliques, AD imipraminique. 2^{ème} intention

1. Caractéristiques

Transporteurs membranaires à 12 hélices



Principe d'action : recapture grâce à mouvement d'ions pour faire passer NM dans cytoplasme où il est dégradé ou recyclé.

Transport plus ou moins spécifique :

- SERT pour 5HT
- NET : adrénaline, noradrénaline > dopamine
- DAT : dopamine ; GAT : GABA ; CT : choline

Inhibition de NET ou SERT → empêche recapture NM → ↑ durée de séjour dans fente synaptique → ↑ NT que ce soit NA ou 5HT.

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

2. Différentes molécules

Chef de file : imipramine TOFRANIL. 1^{er} antidépresseur tricyclique

Découverte en 1957, AMM en 1958. Efficace mais nombreux effets II

Analogue de la chlorpromazine, recherché au départ comme antiD

Utilisé pour toutes les formes de dépression → antidépresseur intermédiaire

Action : SERT/NET non sélective

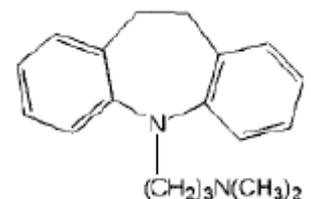
Structure : 3 cycles accolés dont 2 benzénique et 1 cycle à 7. Diben(az)épine

Modification : Synthèse d'analogue pour avoir effets anti cholinergique. Etude sur les 3 cycles, sur la chaîne latérale et sur le centre basique.

Clomipramine ANAFRANIL. On ajoute un Cl sur un cycle benzénique

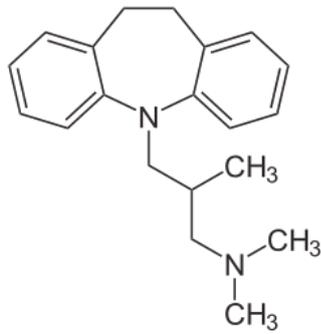
Et Dosulépine : PROTHIADEN

↳ Même propriété que l'imipramine

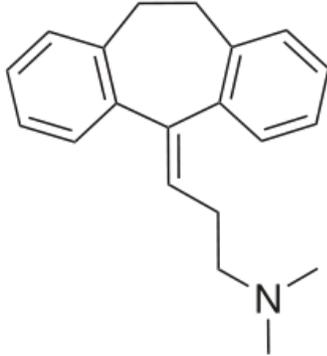


Antidépresseur sédatifs :

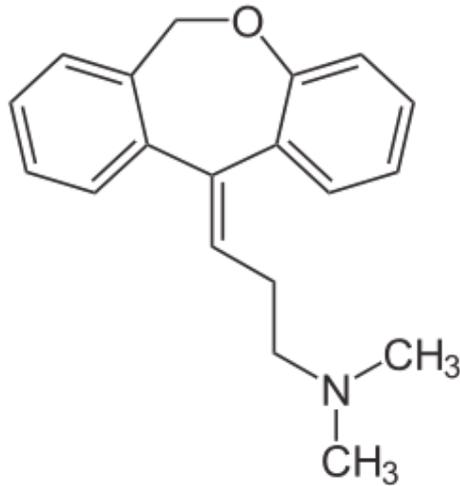
Trimipramine SURMONTIL. On ajoute un méthyl par rapport à imipramine



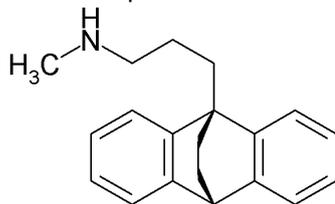
Amitriptyline LAROXYL, ELAVIL Double liaison dans la chaîne carbonée, et pas d'N dans le cycle à 7



Doxepine (QUITAXON) isostère, Amoxapine (DEFANYL) : différent de l'imipramine, géométrie différente
 ↪ Non sélectif NET/SERT.



Maprotiline LUDIOMIL : sélectif NET mais plus sur le marché. Utilisation uniquement expérimentale.



Autres indications : pour imipramine, clomipramine, amitriptyline : Névrose, TOC, phobies, akinésie, panique, désordre moteurs, dépression associée à maladie de parkinson.

A posologie plus faible :

- Prévention de rechute
- Anxiété névrotique
- Enfant > 5 ans, énurésie, terreurs nocturnes
- Insomnie isolée, d'endormissement
- Migraine, douleurs rebelles

↪ Parmi les plus efficaces, surtout pour les dépressions endogènes

MAIS très nombreux effets II :

- Centraux : insomnie et anxiété, somnolence diurne et asthénie, confusion
- Atropiniques : sécheresse buccale, constipation, mydriase, ↗ de la pression intraoculaire, tachycardie ...
- Toxicité CV relativement importante, notamment en cas de surdosage ou après grande durée de traitement

↳ Maintenant en 2nde intention car présence de molécule aussi efficace mais moins d'effets II

Miansérine : classé ici point de vue structural. ATHYMIL. Autres structures tricycliques apparentés

3. Données physico chimiques

Amine utilisées sous forme de sels : chlorhydrate soluble dans l'eau mais aussi dans certains solvants organiques (EtOH, CH₂Cl)

Sauf la trimipramine : contre ion maléate, produit peu soluble dans l'eau ou l'éther.

Sensibilité : à la lumière → conservation à l'abri

Dosage : des sels d'ammonium : sels dissous dans EtOH, addition d'HCl, excès d'HCl titré par al soude. Détection par potentiométrie.

4. Mécanisme d'action

Inhibition de la recapture des amines biogènes au niveau de la fente synaptique.

- 5HT pour les tricycles avec amine tertiaire (imipramine, amitriptyline, doxépine...)
- NA pour les tricycles avec amines secondaires.

Intervention comme antagoniste cholinergiques et histaminergiques : nombreux EI

Effet antalgique : mis à profit dans traitement de la douleur chronique neurogène (lésion du SNC). Possible à des doses < aux doses antiD, et de manière plus précoce

G. Les inhibiteurs de la MAO

1. Découverte

Fin des années 50 : observation du pouvoir antiD de l'iproniazide (MARSILID)

- Pharmacomodulation de l'isoniazide (bonne humeur des patients traités contre la tuberculose)

Structure : benzamide.

Moclobémide : MOCLAMINE

2. Mécanisme d'action

Bloque enzyme responsable du catabolisme (désamination oxydative) des amines biogènes en métabolite inactif. ↗
Concentration NM dans l'espace pré-synaptique → ↗ neurotransmission et amplification effets

Inhibition de MAO de type A (NA, 5HT) et B (dopamine). Cible non fonctionnelle. Resynthèse de la cible demande 10 jours → durée d'action longue.

Iproniazide : MARSILID. Chef de file IMAO-A et IMAO-B de manière irréversible. AntiD psychotonique. Effets inattendus car développé comme antituberculeux. Efficacité proche des imipraminiques.

Mais nombreux effets II, nombreuses interactions et nécessité de restriction alimentaire.

↳ 2^{ème} intention et réservé à dépression très sévère.

Effet fromage : aliments riches en tyramine : vin, bière, gibier, viandes et poissons fumés ou séchés, fromages fermentés, crevette, soja, avocat, banane, figue). Tyramine est substrat des MOA mais comme on les inhibe → ↗ de concentration de tyramine, qui va être incorporé au niveau des neurones NA sympathique → induit libération massive et non physiologique de NA par inversion du transporteur → pic hypertenseur après absorption d'aliment riche en tyramine.

Effets II :

- surtout centraux, nombreux : euphorie, excitation, insomnie, vertiges, éblouissements, sueurs, céphalées
- Effets cardiovasculaires : hypotension orthostatique, crise hypertensive
- mais aussi atteint hépatique même si assez rare.

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

Moclobémide : MOCLAMINE IMAO-A sélectif et de manière réversible → action plus courte. Psychotonique. Efficacité proche des tricycliques. Mieux tolérés, précaution d'emploi en cas de troubles hépatiques. Contre indications restent nombreuses.

↳ 2nde intention

Effets indésirables rares : nausées, céphalées, vertiges, insomnies

Association contre-indiquée : triptans, sympathomimétiques

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

H. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT (ISRS)

1. Présentation de la famille

Nouveauté : ↘ effets II, amélioration du confort du patient. Pas de gain d'activité spectaculaire
1^{ère} classe d'antiD nouveaux depuis la fin des 50'

Structure : faible analogie. Amine reliés au reste de la structure par au moins de 2C

-primaire : fluvoxamine

-secondaire : fluoxétine, sertraline,

2. Caractéristiques

Mode d'action : action au niveau du transporteur de la 5HT

Efficacité semblable aux imipramines (malgré fait que soit sélectif) mais ↘ effets II, notamment atropinique. Forte ↘ de la toxicité cardiaque. → Utilisation en 1^{ère} intention

Existe autres indications :

- TOC, troubles anxieux
- Attaque de panique, notamment agoraphobie ou autre phobie sociale.

3. Chef de file : fluoxétine PROZAC

Découverte : 70'. 16 ans de développement, 30 ans après imipramine. 1^{er} antiD sélectif de la SERT (5HT)

Recherche : rôle de la 5HT dans la dépression + limites des effets II des antiD tricycliques

Produit de siècle, le plus prescrit, 40 millions de patients

Plutôt pour dépression mélancolique → antiD psychotonique

Indications :

- Episode dépressifs majeurs
- Prise en charge des TOC

a. Structure

Phénoxyphénylpropylamine (PPPA)

Sel : chlorhydrate (>> oxalate initialleemnt développé)

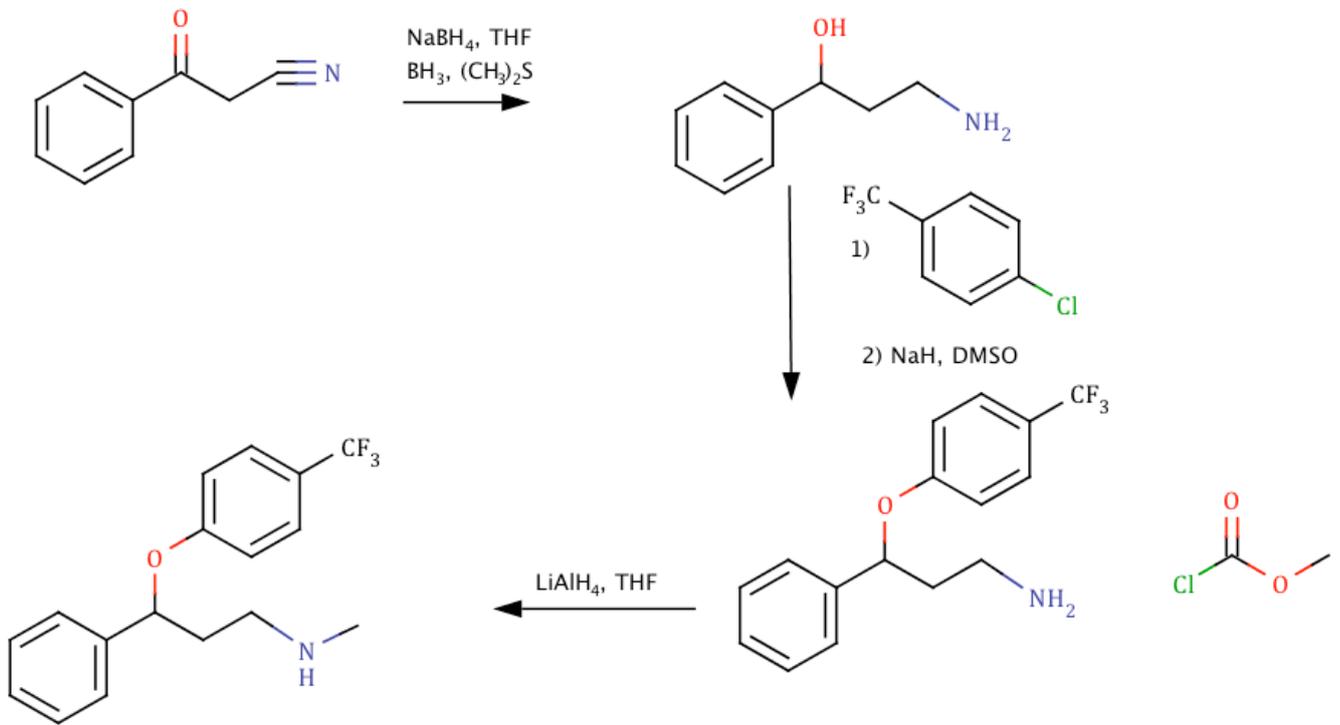
C asymétrique racémique utilisé

Proximité avec la diphényldramine (antiH1 + inhibiteur de la recapture des monoamines) → Point de départ de la pharmacomodulation

b. Voie de synthèse

3-phényl-3-oxo-propionitrile → réduction : 3 phényl 3 hydroxy propylamine → base très forte = arracher H+ ; apport substituant fluorométhyl : synthèse d'un éther → agent de monométhylation : fluoxétine

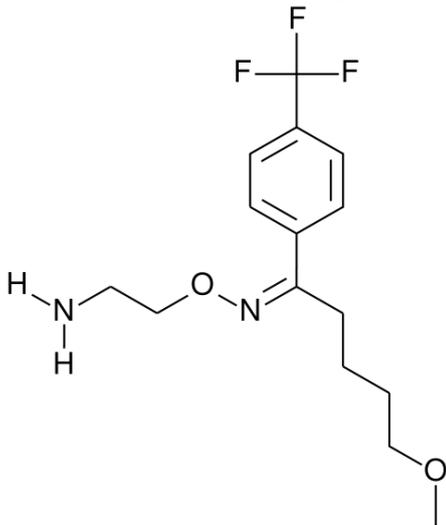
↳ Une des voies, pas l'unique



4. Autres exemples

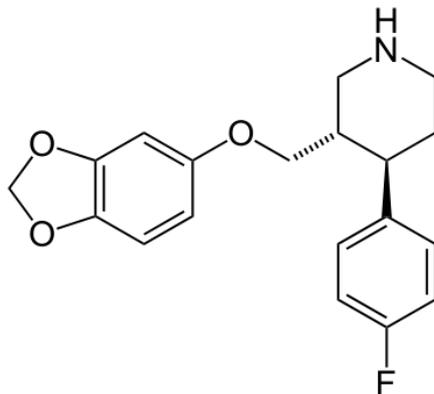
a. Amine primaire

Fluvoxamine FLOXYFRAL. Avec lien oxime. Superposition avec la fluoxétine (si on tire un peu par les cheveux).
AntiD intermédiaire (pour dépression endogène ou névrotique)



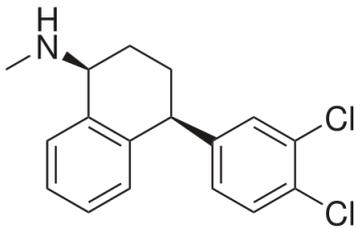
b. Amines secondaires

Paroxétine DEROXAT. Faible superposition avec la fluoxétine



Sertraline ZOLOFT

Antidépresseur intermédiaire.



c. Amines tertiaires

Citalopram SEROPRAM

Escitalopram : SEROPLEX étantiomère actif. Synthèse plus compliquée, controversée par rapport au bénéfice médical apporté. LEXAPRO

Antidépresseur intermédiaire

5. RSA

En 2' du cycle B : NH₂, ou OCH₃ : ↗ affinité pour la cible (transporteur de la 5HT = SERT)

Arylation ou acylation de l'amine : perte de l'affinité pour la cible

4' du cycle B : CF₃, Cl CN ou OCH₃ : ↗ liaison à la cible

Pont entre deux cycles (autre chose que CH₂) : ↗ capture par SNC + ralentissement de la métabolisation

6. Gestion du cycle de vie ; deux exemples dans la famille des ISRS

Une fois que le médicament est sur le marché, on essaie de poursuivre la recherche pour améliorer les effets et prolonger.

a. Echec du chiral switch de la fluoxétine (sélection d'un seul énantiomère)

Contexte financier :

2,6 milliards de \$ en 2000 (30% du marché)

2 milliards en 2001 (génériques)

734 millions de \$ en 2002 (5% du marché)

Pas de recherche spécifique sur chacun des énantiomères par Eli Lilly

Milieu des 90s : Sepracor obtient des brevets séparés pour l'utilisation de (S) et (R)-fluoxétine pour traiter respectivement la migraine et la dépression

1998 accord entre Lilly et Sepracor pour codévelopper la (R)-fluoxétine

2000 : Lilly arrête tout, Eli apparus avec R pas vu avec le racémate ! Brevet des énantiomères invalide

Entre temps :

- exclusivité du brevet initial expiré, temps d'exclu restant trop court
- Lilly développe un autre antidépresseur meilleur : Duloxétine HCl CYMBALTA

Chiral Switch commencé trop tard, dorénavant on le démarre dès le début des projets.

b. Cas de la paroxétine, rappel sur le polymorphisme

Nature physique d'un PA influence leur activité in vivo : formulation, cinétique d'activité.

Princeps : GSK : molécule anhydre

Brevet sur l'hémi hydrate pour continuer à avoir l'exclusivité après expiration du brevet initial

Apotex (concurrent GSK) : générique pour la forme anhydre

GSK du princeps a essayé de démontrer qu'il y avait des formes hémi hydrate dans l'anhydre → GSK a déclenché un procès mais l'a perdu.

I. Inhibiteurs non imipraminiques sélectifs de la recapture de 5HT et de la Na (ISRSNa)

1. Vers l'antiD idéal ?

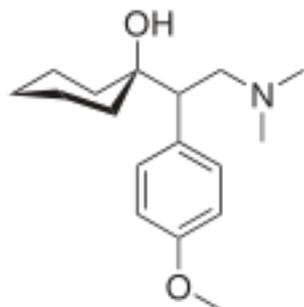
Antidépresseurs intermédiaires

Action double sur le système 5HT d'une part et NA d'autre part → Non sélectifs NET / SERT

Pas d'analogie de structure sauf arylalkylamine : Minalcipram IXEL

Venlafaxine EFFEXOR : 6 x plus sélectif de la 5HT que le minalcipram

↳ Un des antiD les plus prescrits. Développé dans les 90



Tous sont antiD intermédiaires → efficaces dans toutes les dépressions. Efficacité proche des imipraminiques voir > pour la venlafaxine.

Autre indication de la venlafaxine : Prévention des récurrences, attaques de paniques notamment dans le cadre de l'agoraphobie. Seul antiD dont AMM a été élargi aux troubles anxieux généralisés

Effets II : moins important que l'imipramine. Rapport bénéfice risque > imipramine. Mais restent assez fréquents et nombreux pour la venlafaxine. Nausées (28%), somnolence (24%), sécheresse buccale (22%), insomnie (18%), vertiges (18%)

2. Le nouveau « PROZAC »

Tous les patients ne répondent pas aux IRSR.

Nécessite 6 à 8 semaines de traitement

Duloxétine : CYMBALTA.

Indications : Aussi pour le traitement de la neuropathie périphérique observées lors du diabète et dans l'incontinence liée au stress

↳ Exclusivité jusqu'en 2014 : laboratoire sort les applications au compte-goutte pour préserver cycle de vie et prolonger temps du brevet.

J. Antidépresseurs divers

Tianéptine : STABLON. Effet pharmaco connu mais ne va pas avec mécanisme d'action → activateur sélectif de SERT (??). Remet en cause l'action sur SERT des autres dépresseurs → ne doit pas être le seul mécanisme d'action des antiD. Action intermédiaire (toutes les dépressions, endogènes et névrotiques).

Efficacité ≈ antidépresseurs imipraminiques (dépressions modérées)

Effets indésirables rares (centraux, digestifs) → Assez bien tolérés mais toxicomanogène (1 à 3 %)

Miansérine ATHYMIL et mirtazapine NORSET : structure assez proche. Fait partie des antiD NA et 5HT ou NaSS

Plutôt sédatif. Même efficacité que imipramine

Mode d'action : complexe : antagonisme sur récepteur 5HT2 et 3 et alpha 2 présynaptique (récepteur surexprimé dans le noyau des patients dépressifs) → levée d'inhibition de la libération des amines biogènes. Action sur 5HT2 ressemble à effet des neuroleptiques.

Effets II : sécheresse buccale, somnolence, prise de poids. Bien tolérés mais risque d'agranulocytose (1/1000-10 000) → surveillance particulière avant et régulièrement pendant le traitement. Si présence d'agranulocytose → arrêt du traitement

Précautions d'emploi : Insuffisance hépatique ou rénale, pathologie cardiovasculaire, glaucome, hypertrophie prostatique (mirtazapine)

Millepertuis : *Hypericum perforatum*. Efficacité non démontrée mais reste utilisé dans dépression légères et non caractérisée ou non majeures.

Effets : rares et pas grave. Sédation, sécheresse buccale, troubles digestifs, et possible photosensibilisation

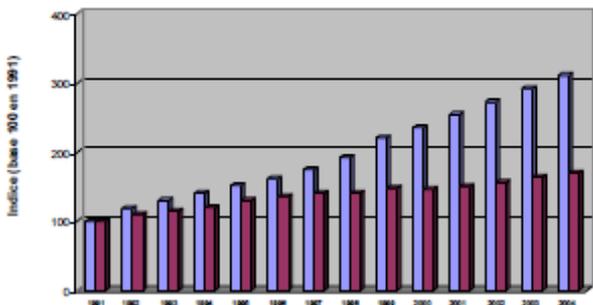
Nombreuses interactions : inducteur enzymatique → inducteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P

K. Les antidépresseurs en quelques chiffres

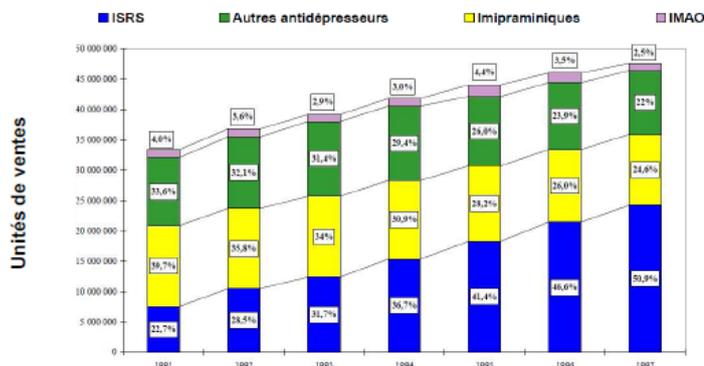
Consommation élevée : 4 % du marché total à l'officine (6^{ème} /20) ; soit ≈ 900 millions d'euros

2 spécialités dans Top50 des ventes (valeur) : EFFEXOR (24e), SEROPLEX (47e) et 1 spécialité dans Top50 des ventes en quantité : EFFEXOR (41e)

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



↳ Consommation en augmentation



| | 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 % |

L. Cibles pharmaco des antiD

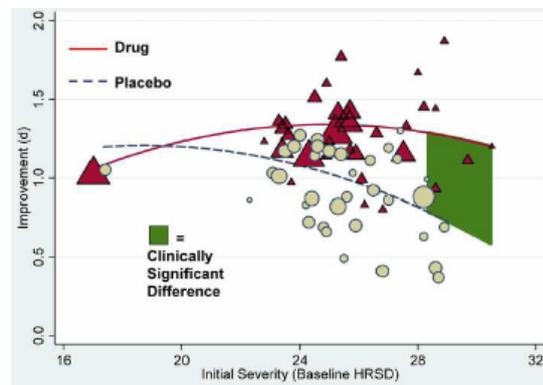
Important délai entre effet pharmaco et effet thérapeutique : > 3 semaines → pas de corrélation directe

↳ Effet doit être différent, complémentaire mais différent

Hypothèses :

- Modification de l'expression des gènes : transporteur, croissance neuronale : traitement chronique = ↗ expression de CREB : FT induisant activation AC
- ↗ du facteur BDNF dans les cas de traitement chronique : favorise croissance neuronale → neurotrophique ou neuroprotectrice ??
- Autres hypothèses : influence de la dopamine → voie modifiée ; dérèglement hormonal (surréaliennes, thyroïdiennes)

Efficacité des antiD : effets placebo important. Effet significatif uniquement dans les dépressions très sévères.



Conclusion

Indications : épisode dépressifs majeurs, prévention des attaques de paniques, des TOC et parfois des énurésies graves.

Pharmacologie :

Choix des antiD, Délai d'action, condition d'interruption,

EI (nausées, effets anticholinergiques, neuropsychiques)

Imipramine reste parmi les plus efficaces mais progrès sur les EI, par exemple les ISRS

Prédiction :

↗ de la consommation, changement de proportion

↘ ISRS, ISRSNa ↗, Apparition d'une classe supplémentaire : agents triple activé : 5HT, Na, dopamine.