



# Tutorat 2024-2025



FORMATION EN SOINS  
INFIRMIERS  
PREFMS CHU DE TOULOUSE  
Rédaction 2023-2024

Semestre 3

## UECP 7 Neuro-Pharmacologie

*Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.*

# Les psychotropes

<b>I. DEFINITION .....</b>	<b>3</b>
<b>II. BENZODIAZEPINES .....</b>	<b>3</b>
1. MECANISME D'ACTION ET PHARMACODYNAMIE .....	3
2. PHARMACOCINETIQUE .....	3
3. INDICATIONS .....	4
4. EFFETS INDESIRABLES .....	4
5. PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – PHARMACOLOGIE SOCIALE .....	4
<b>III. THYMOREGULATEURS.....</b>	<b>4</b>
1. MECANISME D'ACTION ET PHARMACODYNAMIE .....	4
2. EFFETS INDESIRABLES .....	5
<b>IV. NEUROLEPTIQUES ET ANTIPSYCHOTIQUES .....</b>	<b>5</b>
1. HISTORIQUE.....	5
2. MECANISME D'ACTION .....	5
3. LES INDICATIONS .....	6
4. LES EFFETS INDESIRABLES .....	6
5. CONCLUSION .....	6
<b>V. ANTI-DEPRESSEURS.....</b>	<b>7</b>
1. MECANISME D'ACTION .....	7
2. EFFETS PHARMACODYNAMIQUES .....	7
3. INDICATIONS .....	7
4. EFFETS INDESIRABLES .....	7

## I. Définition

Littéralement : **-trophe** signifie « qui agit, qui donne une direction » et **psycho-** signifie « à l'esprit ou au comportement ».

Un psychotrope est une **substance chimique** d'origine naturelle ou artificielle qui a un **tropisme psychologique**, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification.

Pour séparer les psychotropes, on retrouve la classification de Delay et Deniker (1957) :

- **Psycholeptiques** : benzodiazépines, sels de lithium et thymorégulateurs, neuroleptiques
- **Psychoanaleptiques** : amphétamines, antidépresseurs, caféine
- **Psychodysléptiques** : alcool, morphiniques (morphine, héroïne, opium) et hallucinogènes (kétamine, LSD)

## II. Benzodiazépines

### 1. Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Les benzodiazépines se terminent par le suffixe **-zépam**, mais il y a quelques exceptions : clobazam, triazolam, alprazolam, midazolam.

L'action des benzodiazépines s'apparente à **l'alcool** car les modulateurs du récepteur GABA-A sont les benzodiazépines et l'alcool.

Les benzodiazépines agissent sur un **récepteur neuronal** : GABA-A ou GABA-O.

Ces récepteurs accueillent le neurotransmetteur GABA. Le GABA circule dans le cerveau et permet la communication entre les neurones.

Quand le GABA se fixe sur son récepteur, il va entraîner un **effet inhibiteur** sur les neurones, il va calmer le neurone et réduire l'activité neuronale.

Le GABA est un inhibiteur sous forme de **récepteur canal**, qui s'ouvre comme une porte pour laisser passer un **ion Cl<sup>-</sup>**, ce qui provoque une **hyperpolarisation cellulaire** et donc un effet inhibiteur sur le neurone.

Les benzodiazépines permettent **d'ouvrir ce canal** de façon plus importante, donc le Cl<sup>-</sup> passe de manière plus importante. Les benzodiazépines vont augmenter l'effet inhibiteur du GABA.

Les propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines sont :

- **Anxiolytiques**
- **Sédatives** ou hypnotiques
- **Anticonvulsivants**
- **Myorelaxantes**
- **Orexigènes** (= qui font perdre du poids)
- **Amnésiantes**

### 2. Pharmacocinétique

Au niveau pharmacocinétique, les benzodiazépines passent la **barrière hémato-encéphalique** et la **barrière placentaire** ; ils sont très lipophiles, ce qui fait qu'ils se distribuent bien dans l'organisme, dans les organes gras (graisse abdominale, cerveau).

Ils passent également dans le **lait** ce qui expose le fœtus.

Ils ont une métabolisation hépatique et une élimination rénale.

Les métabolites actifs permettent la durée d'action, qui sont différentes selon la benzodiazépine.

Les benzodiazépines ont des **interactions** : dépresseurs du SNC, autres psychotropes, alcool +++.

### 3. Indications

Les benzodiazépines sont indiquées dans **l'anxiété à court terme** : pas plus de 12 semaines prescrites. Elles sont aussi indiquées dans les **troubles du sommeil** : pas plus de 4 semaines prescrites. Il y a d'autres indications, en anesthésie ou dans l'épilepsie pour réduire la crise.

### 4. Effets indésirables

Les effets indésirables des benzodiazépines sont des **somnolences**, des **troubles de la concentration**, une **baisse des capacités pour conduire**, ce qui augmente les accidents de la route.

Les benzodiazépines peuvent également entraîner des **chutes**, surtout chez la personne âgée, ce qui augmente indirectement la mortalité.

Ils peuvent également provoquer des **réactions paradoxales** (effet inverse des effets pharmacodynamiques) ou un **syndrome amnésie-automatisme**.

Les benzodiazépines participent aux comportements violents, d'agressivité, de coups de meurtres de façon importante. Cela est lié à une soumission chimique, car il y a un effet amnésiant donc la victime ne se souvient plus de rien.

Le **syndrome de sevrage** des benzodiazépines se manifeste par :

- Tremblements, paresthésies, vertiges, lipothymie, crises convulsives
- Nausées, vomissements, diarrhées
- Tachycardie, hypotension orthostatique
- Agitation, anxiété, crise de larmes, irritabilité, insomnie, confusion, hallucinations

### 5. Pharmacoépidémiologie – pharmacologie sociale

- **25 millions de patients** sont exposés aux benzodiazépines.
- **1 français sur 5** consomme au moins une benzodiazépine par an.
- **60 % des femmes**
- 52 % des patients traités sont exposés plus de 2 ans

Il y a une exposition **importante** et **chronique** aux benzodiazépines en France.

## III. Thymorégulateurs

### 1. Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Les sels de lithium (théralite) sont le médicament de référence du **trouble bipolaire**. Ils interagissent avec le rein.

Le sel de lithium **stabilise les patients**, cependant nous ne connaissons pas exactement les **mécanismes d'action**.

Au niveau pharmacodynamique, ils permettent de prévenir les rechutes dépressives ou maniaques. Ils peuvent être utilisés à visée **préventive** ou **curative** (permet de réduire l'épisode maniaque).

Le lithium est éliminé par **voie rénale** sous forme inchangée, donc toute modification de la fonction rénale peut entraîner un **déséquilibre de la lithémie**.

Par exemple, AINS + lithium = surdosage en lithium → effets indésirables neuro : tremblements, confusion, coma...

Ce sont des médicaments à **marge thérapeutique étroite** (la dose efficace est proche de la dose toxique) :

- Lithémie : entre 0,4 et 0,8 mEq/l
- Mais il y a une grande variabilité interindividuelle de la lithémie

Il faut donc **adapter finement la dose**, pour cela on va faire un **suivi thérapeutique pharmacologique** (STP) en dosant le lithium dans le sang pour s'assurer que le lithium est administré en quantité suffisante sans dépasser les normes sanguines de la lithémie.

Il y a des risques d'effets indésirables !

## 2. Effets indésirables

Il y a des **effets indésirables de type A** (> 1,5 mEq/l) :

- Confusion
- **Syndrome sérotoninergique** : confusion, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sudation, tremblements, diarrhée, hyperthermie
- Hyperparathyroïdie : hypercalcémie

Il existe d'autres **thymorégulateurs** : les anti-épileptiques et les neuroleptiques.

## IV. Neuroleptiques et antipsychotiques

### 1. Historique

A l'origine, ce sont des **médicaments antihistaminiques**.

L'antihistaminique H1, le Prométhazine® provoque un désintéressement lors de l'anesthésie. Ils bloquent également les **récepteurs  $\alpha 1$**  et les **récepteurs muscariniques**.

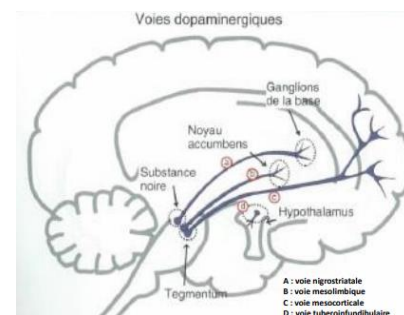
La chlorpromazine, Largactil® possède une large action sur la psychose, la dépression (?), et l'anxiété (?).

### 2. Mécanisme d'action

Le schéma représente les **voies dopaminergiques**. Il y en a 4 dans le cerveau. Ces voies sont facilement **régulables** au niveau pharmacologique.

Les 4 voies dopaminergiques sont :

- La **voie nigrostriatale**, elle a des fonctions dans la motricité ; part de la substance noire jusqu'au striatum
- La **voie mésolimbique**, elle a des fonctions dans l'humeur, le comportement, le plaisir ; va du mésencéphale jusqu'au système limbique
- La **voie mésocorticale**, elle a des fonctions dans l'éveil, l'attention, la cognition, la mémoire ; va du mésencéphale au cortex
- La **voie tuberoinfundibulaire**, qui a la fonction de sécréter la prolactine ; va de l'hypothalamus à l'hypophyse



Il y a 2 types de symptômes dans la schizophrénie :

- Les symptômes **en plus** (qui se voient) : agitation, apparition de délire
- Les symptômes **en moins** : replis autistique, incurie, troubles dans les interactions sociales

### 3. Les indications

Les neuroleptiques sont des **antagonistes dopaminergiques D2**. Ils inhibent les récepteurs dopaminergiques et permettent de réduire les symptômes. Rappel : la voie est la méso-corticale.

Ils sont indiqués dans la **schizophrénie**, les **troubles bipolaires** et les troubles de l'agitation ou du comportement.

Il y a les neuroleptiques de première génération ou **neuroleptiques typiques** :

Famille	DCI	NOM
Phénothiazine	<b>Chlorpromazine</b>	Largactil*
Butyrophenone	Haloperidol	Haldol*
Benzamide	Sulpiride	Dogmatil*

Et les neuroleptiques de deuxième génération ou **neuroleptiques atypiques** :

Famille	DCI	NOM
Dibenzodiazépine	<b>Clozapine</b>	Léponex*
Diazépine	Olanzapine	Zyprexa*
Benzisoxalone	Risperidone	Risperdal*

Troisième génération ?

Aripiprazole, Abifily\*

### 4. Les effets indésirables

Les effets indésirables découlent des mécanismes d'action du médicament (blocage des récepteurs dopaminergiques D2).

Ils se fixent aussi sur la voie nigrostriée. Cela cause un **syndrome parkinsonien** (tremblements, rigidité articulaire, akinesie, bradycardie) des dystonies aiguës, une hyperprolactinémie, gynécomastie.

On peut également retrouver un **syndrome malin** des neuroleptiques :

- +DSM-IV : rigidité musculaire
- Avec **au moins 2 critères** de la liste suivante : dysphagie, tremblements, incontinence, conscience altérée, mutisme, tachycardie, pression artérielle élevée ou labile, leucocytose ou évidence biologique de souffrance musculaire

Les neuroleptiques sont aussi **antihistaminiques**, **alpha-bloquant** et **anti-muscariniques** puisqu'ils dérivent dans leurs fabrications des médicaments ayant ces effets.

- **Anti-muscarinique** : constipation, vue floue, bouche sèche, somnolence
- **Antihistaminique** : sédation, prise de poids
- **Anti  $\alpha_1$**  : vertige, hypotension

### 5. Conclusion

Les neuroleptiques – antipsychotiques sont des **antagonistes dopaminergiques D2**.

Ils sont principalement indiqués dans la **schizophrénie**.

Les effets indésirables à retenir sont :

- Antagoniste D2
- Anti-muscarinique M1
- Alpha-bloquante
- Antihistaminique
- Antagoniste 5-HT

## V. Anti-dépresseurs

### 1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action n'est **pas connu exactement**.

En théorie, dans la dépression, il y aurait un **déficit en monoamines** (neurotransmetteur) et en particulier la **sérotonine** (5-HT).

Les antidépresseurs augmentent rapidement l'activité sérotoninergique dans le cerveau.

L'effet antidépresseur apparaît au bout de **3 à 4 semaines** (en raison des mécanismes de compensation).

Le neurotransmetteur peut être recyclé par les enzymes et par des boucles. Les médicaments antidépresseurs **bloquent le recyclage** et augmentent ainsi la **quantité de neurotransmetteur sérotonine** dans la synapse. La plupart des antidépresseurs sont donc des Inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine = IRS.

### 2. Effets pharmacodynamiques

Les **effets pharmacodynamiques** des antidépresseurs sont : humeur dépressive, perte d'intérêt, fatigue, perte d'énergie, agitation/ralentissement psychomoteur, troubles de la concentration, baisse de l'estime de soi, sentiment de culpabilité, idées suicidaires, pensées de mort, modification de l'appétit, du poids, troubles du sommeil.

### 3. Indications

Les anti-dépresseurs sont indiqués dans le cadre **d'épisode dépressif caractérisé**, de **troubles anxieux généralisés**, de troubles obsessionnels compulsifs, de phobie sociale ou de douleurs neurogènes.

Le suffixe des anti-dépresseur est **-xétine** : fluoxétine (PROZAC), paroxétine (DEROXAT).

### 4. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont :

- **Sérotoninergiques** : sexuels, digestifs et troubles du SNC
- **Effets atropiniques** : centraux, périphériques

Les effets indésirables **moins fréquents** ou **moins connus** sont :

- Hépatites
- Hyponatrémies
- Risque hémorragique
- Effet Quinidine-like/cardiovasculaire
- Syndrome d'arrêt
- Conduites suicidaires

Il faut **déclarer tout effet indésirable** au Centre Régional de Pharmacovigilance.