



# Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UECP 7

Neuropharmacologie

Les psychotropes

*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 ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.*

*Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de F. MONTASTRUC présenté le 20/11/2023.*

# Les psychotropes

## I. Définitions

### a. Littéralement

- Trope « qui agit, qui donne une direction »
- Psycho- « à l'esprit ou au comportement »

Ce sont des « 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. »

- ### b. Classification de Delay et Deniker (1957) *Je pose généralement une question sur les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les psychodysleptiques.*

Psycholeptiques :

- Benzodiazépines
- Sels de lithium et Thymorégulateurs
- Neuroleptiques

Psychoanaleptiques :

- Amphétamines
- Antidépresseurs
- Caféine

Psychodysleptiques :

- Alcool
- Morphiniques (morphine, héroïne, opium)
- Hallucinogènes (phéncyclidine, Kétamine, LSD)

## II. Les benzodiazépines

### a. Etymologie

Le suffixe est souvent « -Zepam ». Il y a quelques exceptions :

- Clobazam
- Triazolam
- Alprazolam
- Midazolam

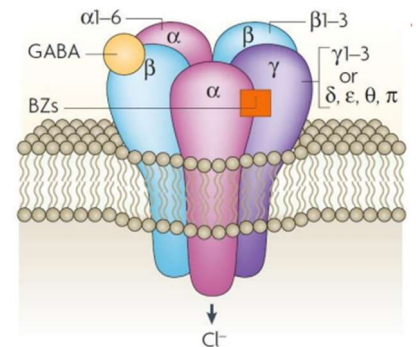
### b. Mécanisme d'action et Pharmacodynamie

Elles agissent sur les neurones et sur des récepteurs canaux au chlore Cl<sup>-</sup>. Ces récepteurs canaux sont des portes qui laissent entrer l'ion chlore Cl<sup>-</sup>.

Ce sont des récepteurs GABA-A qui est un neurotransmetteur inhibiteur, c'est-à-dire que quand il va se fixer sur le récepteurs canal chlore, il ouvre la porte et laisse passer des ions chlore dans le neurone. Ce passage va avoir pour effet d'envoyer un message électrique qui va être inhibiteur.

Les benzodiazépines sont des clés supplémentaires pour ouvrir les canaux chlore. Elles vont potentialiser l'effet du GABA-A sur le récepteur et donc potentialiser l'effet inhibiteur du GABA-A.

L'alcool possède un effet similaire aux benzodiazépines. Lorsqu'une prise d'alcool est concomitante à l'utilisation des benzodiazépines, il a un effet supplémentaire sur les récepteurs GABA-A et donc un effet inhibiteur plus important.



Voici les propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines *Je pose une question chaque année sur ces propriétés :*

- Anxiolytiques
  - Sédatives/Hypnotiques
  - Anticonvulsivants
  - Myorelaxantes
  - Orexigènes : fait prendre du poids
  - Amnésiantes : troubles de la mémoire
- En aigu

#### c. Pharmacocinétique

Ce sont des médicaments qui se distribuent très bien dans l'organisme : ils passent la barrière hémato-encéphalique et placentaire et ont un passage dans le lait. Ils sont métabolisés dans le foie et ont une élimination rénale.

Il y a des benzodiazépines à courte  $\frac{1}{2}$  vie (cf cours pharmacodynamie) et d'autres avec des  $\frac{1}{2}$  vie longue. Plus la  $\frac{1}{2}$  vie est longue, plus les effets cités plus hauts durent longtemps.

Il peut y avoir des interactions avec les déprimeurs du SNC, l'alcool ++ et les autres psychotropes.

#### d. Indications

Les 3 principales indications sont :

- L'anxiété pour un maximum de 12 semaines.
- Hypnotique pour les troubles du sommeil pour un maximum de 4 semaines
- Crises d'épilepsie en aiguë.

#### e. Effets indésirables

Les EIs sont liés à la pharmacodynamie :

- Somnolence
- Troubles de la concentration
- Baisse des capacités pour conduire
- Chutes : Les benzodiazépines augmentent la mortalité.
- Réactions paradoxales :
  - o Ce sont des réactions à l'opposé des propriétés de base des benzodiazépines
  - o Lors d'utilisation à forte dose
  - o Chez des patients « naïfs », c'est-à-dire qui ne sont pas régulièrement soumis à ce principe actif
- Syndrome amnésie-automatisme
- Syndrome de sevrage : manifestation par des signes aspécifiques
  - o Tremblements, paresthésies, vertiges, lipothymies, crises convulsives
  - o Nausées, vomissements, diarrhées
  - o Tachycardie, hypotension orthostatique
  - o Agitation, anxiété, crise de larmes, irritabilité, insomnie, confusion, hallucinations

#### f. Pharmacoépidémiologie – Pharmacologie sociale

Chiffres :

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

= > Exposition importante et chronique aux benzodiazépines en France

### III. QCM

Concernant les benzodiazépines (V/F) :

- Elles inhibent l'effet du GABA - Faux
- Elles rentrent en compétition avec l'alcool - Faux
- Elles sont amnésiantes et orexigènes - Vrai
- Elles sont à l'origine de chutes chez la personne âgée - Vrai
- 1 français sur 5 consomme au moins une benzodiazépine par an – Vrai

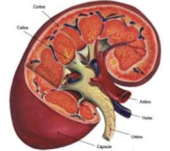
### IV. Les thymorégulateurs

- Mécanismes d'action et pharmacodynamie

Ce sont des médicaments utilisés dans le traitement du trouble bipolaire. Le médicament de référence est le Sels de Lithium. On ne connaît pas bien le mécanisme d'action.

Lithium  
Référence +++

Interaction



Au niveau pharmacocinétique, le Sels de Lithium est éliminé par voie rénale et la modification de la fonction rénale modifie la concentration en lithium dans l'organisme (=lithémie). C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire que la marge entre les EI et la minimale d'action est faible). On réalise donc des dosages résiduels pour ajuster la posologie.

La lithémie est comprise entre 0,4 et 0,8 mEq/l.

Les effets indésirables sont neurologiques et de Type A (>1,5 mEq/l) :

- Confusion
- Syndrome sérotoninergique
  - o Confusion, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sudation, tremblements, diarrhée, hyperthermie
- Hyperparathyroïdie
  - o Hypercalcémie

D'autres thymorégulateurs sont les anti-épileptiques et les neuroleptiques

*Retenir que le traitement de référence est le sel de lithium et qu'il est à marge étroite.*

### V. Neuroleptiques (=antipsychotiques)

- Histoire

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.

Henri Laborie testant son médicament



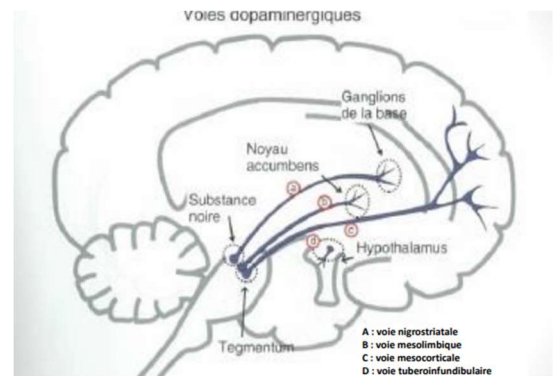
La chlorpromazine, Largactil® possède une large action sur la psychose, la dépression (?), et l'anxiété (?).

- Mécanismes d'action

Ici sont représentés les voies dopaminergiques. Il y a dans le cerveau 4 voies de dopamine. Ces voies sont facilement régulables au niveau pharmacologique.

Les 4 voies : A savoir

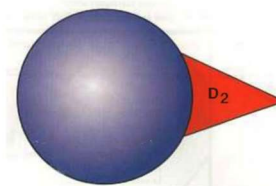
- Voie nigrostriatale → Fonction = motricité (cf Parkinson)
- Voie mésolimbique → Fonction = humeur, comportement, plaisir
  - o Suractivé dans les pathologies d'addiction
- Voie mésocorticale → Fonction = Eveil, attention, cognition, mémoire
- Voie tuberoinfundibulaire → Fonction = Sécrétion de prolactine (sécrétion de lait pour la femme enceinte)



c. Schizophrénie

2 types de Symptômes :

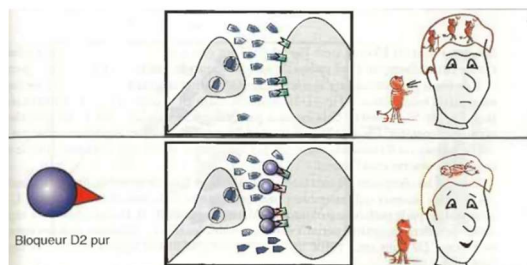
- Les symptômes en plus (qui se voient) : agitation, apparition de délire
- Les symptômes en moins : replis autistique, incurie, troubles dans les interactions sociales



On sait surtout expliquer les symptômes positifs. C'est la suractivité de la dopamine au niveau de la voie méso-corticale.

d. Fonctionnement des neuroleptiques *A savoir*

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.

e. Indications

Ils sont indiqués dans :

- La Schizophrénie
- Les troubles bipolaires
- Les troubles agitation/comportement

Premières générations (NL typiques) :

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

Deuxièmes génération (NL atypiques) :

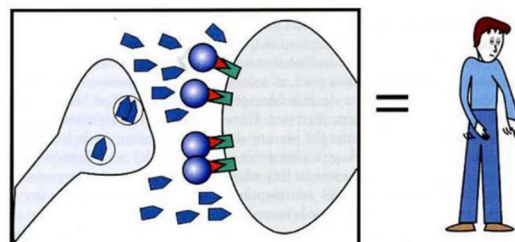
Famille	DCI	NOM
Dibenzodiazepine	<b>Clozapine</b>	Leponex*
Diazepine	Olanzapine	Zyprexa*
Benzisoxalone	Risperidone	Risperdal*

Il n'y a pas de lien entre efficacité et génération. Ce n'est pas parce qu'une génération est ancienne qu'elle n'est pas efficace.

f. Effets indésirables

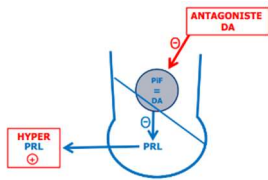
Ils découlent des mécanismes d'action du médicament (blocage des récepteurs dopaminergiques D2).

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



Dystonies aiguës :





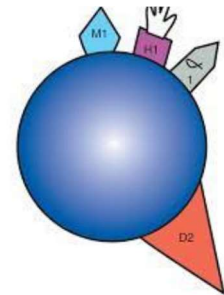
A la base, la voie tuberoinfundibulaire n'est plus inhibée et il y a sécrétion de prolactine et donc une hyperprolactinémie.

Comme autres effets indésirables il y a aussi un syndrome malin des neuroleptiques :

+DSM-IV

- Rigidité musculaire + Fièvre
- Avec au moins deux critères de la liste suivante
  - o Dysphagie,
  - o Tremblement
  - o Incontinence
  - o Conscience altérée,
  - o Mutisme,
  - o Tachycardie
  - o Pression artérielle élevée ou labile,
  - o Leucocytose, évidence biologique de souffrance musculaire

Les neuroleptiques sont aussi antihistaminiques, alpha-bloquant et antimuscariniques puisqu'ils dérivent dans leur fabrications des médicaments ayant ces effets.



Anti muscarinique :

- Constipation
- Vue floue
- Bouche sèche
- Somnolence

Anti histaminique :

- Sédation
- Prise de poids

Anti  $\alpha_1$  :

- Vertige
- Hypotension

Pour les neuroleptiques il y a moins d'effets de syndrome parkinsonien mais plus d'effet sur la prise de poids.

g. Conclusion

- Neuroleptique - antipsychotique
  - o = antagoniste dopaminergique D2
- Indication principale = schizophrénie
- Effets indésirables à retenir
- Antagoniste D2
- Antimuscarinique M1
- Alpha-bloquante
- Antihistaminique

h. QCM

A propos des médicaments neuroleptiques antipsychotiques, laquelle (ou lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A. Ils réduisent les hallucinations et les délires dans les maladies psychotiques (schizophrénie). Vrai
- B. Ils réduisent l'activité dopaminergique. Vrai
- C. Ils ont des propriétés latérales agonistes muscariniques.
- D. Ils ont des propriétés latérales alpha-bloquantes. Vrai

Parmi les effets indésirables suivants des antipsychotiques, lequel (ou lesquelles) est (sont) généralement associé(s) à l'effet antagoniste dopaminergique D2 ?

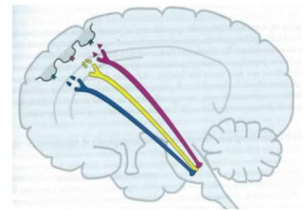
- A. Saignement → Non
- B. Hyperprolactinémie → Oui
- C. Syndrome parkinsonien → Oui
- D. Bouche sèche → Non c'est la lésion anti muscarinique
- E. Prise de poids → pas lié au blocage D2

VI. Les antidépresseurs

a. Mécanisme d'action

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

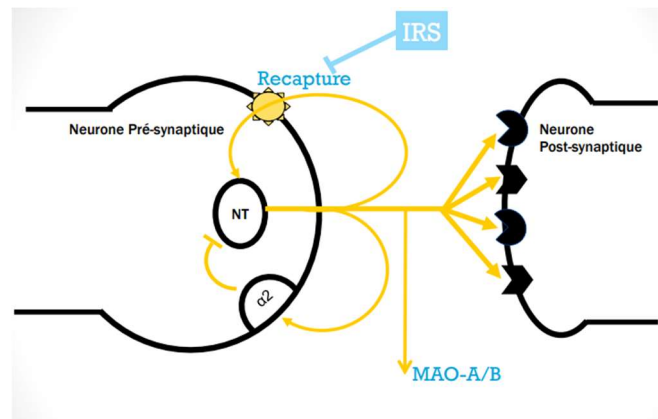
En théorie, dans la dépression, il y aurait un déficit en monoamines (neurotransmetteur) et en particulier la sérotonine (=5-HT). Les antidépresseurs augmentent rapidement l'activité sérotoninergique dans le cerveau.



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

NT = neurotransmetteur

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.



b. Effets pharmacodynamiques des antidépresseurs

- 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

c. Etymologie

Suffixe : -xétine → floxétine Prozac® et Paroxétine Déroxat®

d. Indications

Ils sont indiqués pour :

- Episodes dépressif caractérisé
- Trouble anxieux généralisé
- Trouble obsessionnel compulsif
- Phobie sociale
- Douleurs neurogènes

e. Effets indésirables *Il y a noté que l'essentiel ici, « ne notez pas tout ce qu'il y a sur le diapo »*

Fréquents	Moins fréquents ou moins connus
Sérotoninergique : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sexuels</li><li>- Digestifs → soumis à tolérance et disparaissent</li><li>- Sédation</li><li>- Agitation</li></ul>	Hépatites La sérotonine est présente dans les cellules sanguines et donc il y a un risque hémorragique Entraînent des conduites suicidaires Trouble du rythme par allongement du QT

→ « Et si c'était le médicament » → Je me questionne sur l'association des médicaments

f. QCM

Quel est le mécanisme d'action de l'antidépresseur, fluoxétine PROZAC ?

- A. Agoniste du récepteur GABA-A → Faux
- B. Antagoniste dopaminergique D2 → Faux
- C. Agonistes des récepteurs  $\mu$  → Faux
- D. Inhibiteur de la cyclo-oxygenase 1 et 2 → Faux
- E. Inhibiteur de la recapture de la sérotonine → Vrai

Parmi les effets indésirables suivants, lequel (ou lesquelles) est (sont) généralement associé(s) à la prise d'antidépresseurs ?

- A. Troubles du rythme par allongement du QT → Vrai
- B. Cancers → Faux
- C. Infections pulmonaires → Faux
- D. Troubles de la libido → Vrai
- E. Douleurs abdominales au début du traitement → Vrai