

Pharmacologie pratique en psychiatrie

Alexis Le Tohic

Docteur en Pharmacie

alexis.le-tohic@universite-paris-saclay.fr

DU PEO

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

Objectifs

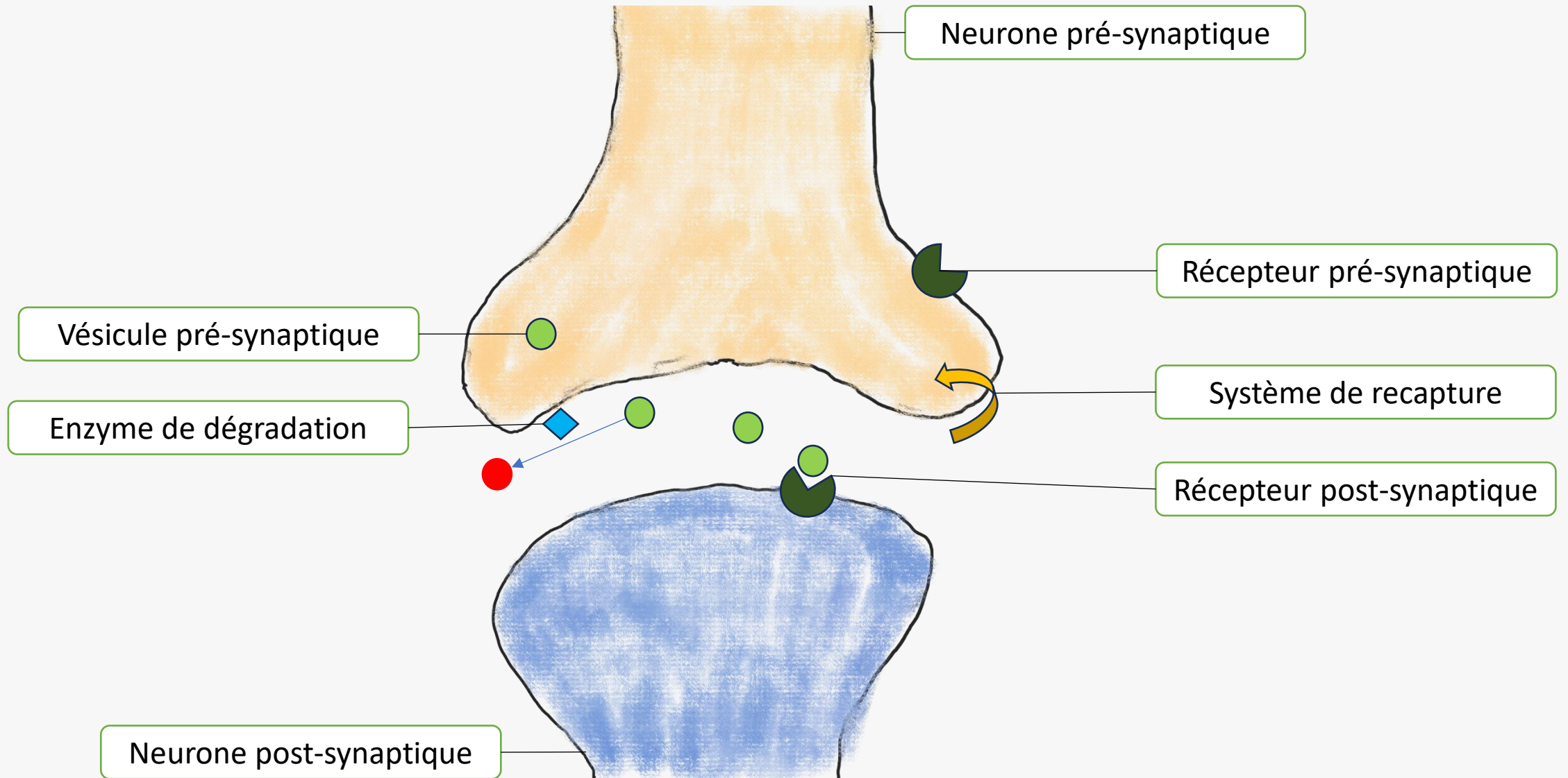
- Revoir les grandes classes de médicaments utilisés en psychiatrie : leur pharmacologie, leurs effets indésirables, les conseils à donner lors de la dispensation

Plan

- Les acteurs impliqués dans le fonctionnement des médicaments en psychiatrie
 - La synapse
 - Les neurotransmetteurs
 - Les récepteurs
- Les classes de médicaments en psychiatrie
 - Les antidépresseurs
 - Mécanisme d'action
 - Effets indésirables
 - Les antipsychotiques
 - Les anxiolytiques/hypnotiques
 - Les thymorégulateurs
 - Autres médicaments utilisés en psychiatrie

Les acteurs impliqués dans le fonctionnement des médicaments en psychiatrie

La synapse



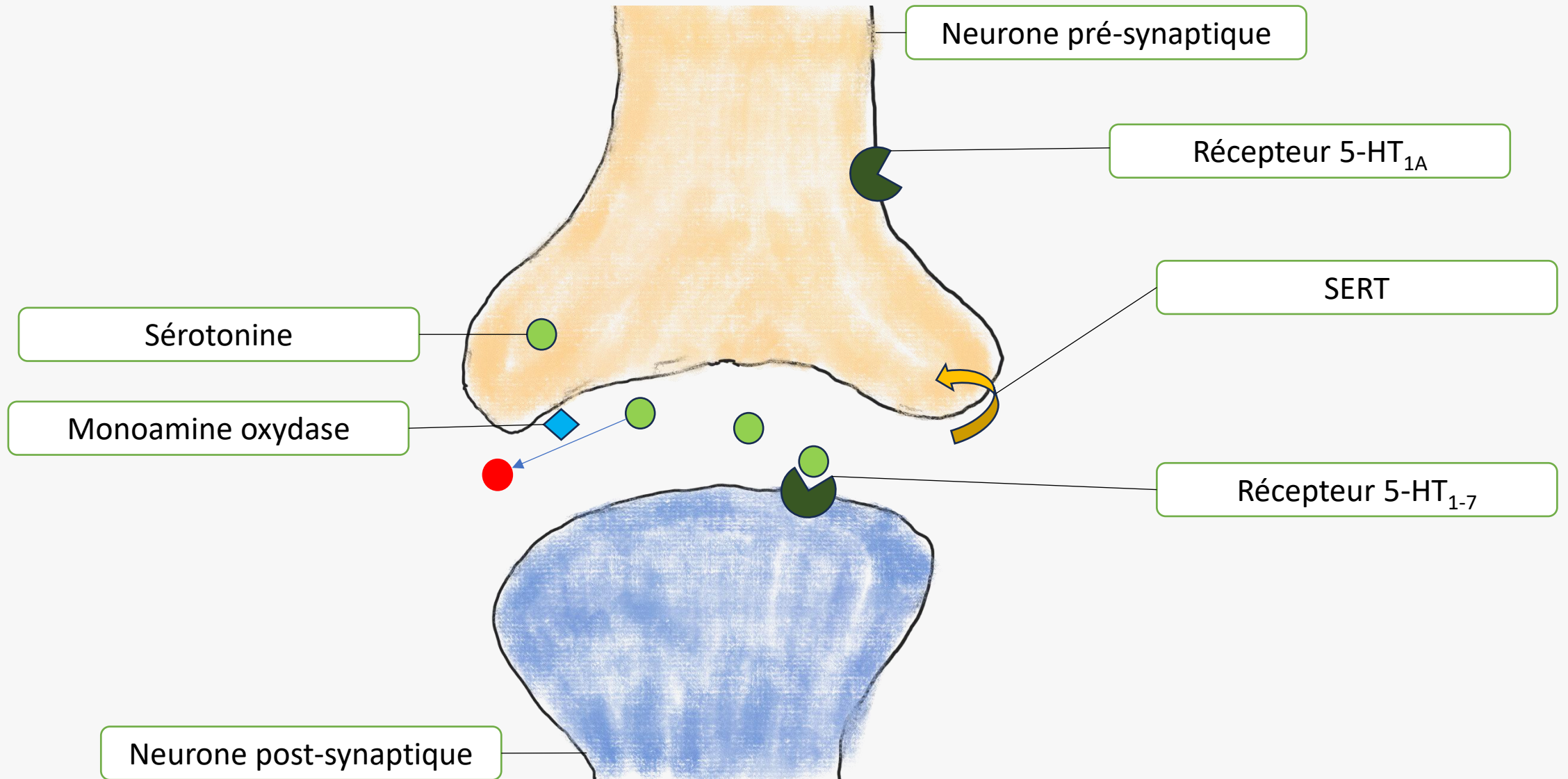
Les neurotransmetteurs

- La sérotonine
 - Synthèse à partir du tryptophane dans le cerveau et l'intestin
 - 7 familles de récepteurs
 - Impliquée dans la régulation de l'humeur mais aussi dans le cycle éveil/sommeil, le contrôle de la libido ou de la prise alimentaire
- La noradrénaline
 - Synthèse à partir de la tyrosine
 - Neurotransmetteur du système nerveux sympathique
 - Impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques
 - Dans le cerveau, fonctionne principalement grâce aux récepteurs α -2
- Le GABA
 - Synthèse à partir de l'acide glutamique
 - Principal neurotransmetteur inhibiteur
 - Récepteur canal impliqué dans le mécanisme d'action des médicaments
- La dopamine
 - Synthèse à partir de la tyrosine
 - Impliquée dans le contrôle de la pensée et également dans le contrôle du système moteur extra-pyramidal

Les classes de médicaments en psychiatrie

Les antidépresseurs

Mécanismes d'action



Les classes d'antidépresseurs

- **Tricycliques**

- Amitriptyline (Laroxyl®)
- Clomipramine (Anafranil®)

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

- Citalopram (Seropram®) et escitalopram (Seroplex®)
- Fluoxétine (Prozac®) et paroxétine (Deroxat®)
- Sertraline (Zoloft®)

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN)**

- Venlafaxine (Effexor) et la duloxétine (Cymbalta®)

- **Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)**

- Moclobémide (Moclamine®)

- **Autres**

- Miansérine
- Mirtazapine (Norset®)
- Vortioxétine (Brintellix®)
- Agomélatine (Valdoxan®)

Indications

- Épisode dépressif caractérisé mais pas que ...
- Troubles anxieux
- Troubles bipolaires
- Douleurs neuropathiques
 - Amitryptiline
 - Venlafaxine
 - Duloxétine
- Migraine
 - Amitryptiline
- ...

Effets indésirables et gestion

- **Délai d'action**

- Entre **2 et 4 semaines** de traitement pour commencer à sentir les effets
- Prescription d'anxiolytiques en parallèle fréquente
- Ne prévenir le patient que si il est en mesure de le comprendre

- **Virage maniaque**

- Passage d'une **humeur dépressive à une humeur maniaque** (excitation intense) de manière très rapide avec **risque de passage à l'acte suicidaire**
- Survient en général **dans les premières semaines** après initiation du traitement
- Demander au patient si il a bien un **rendez-vous de suivi prévu dans les deux semaines** qui suivent la première prescription

Effets indésirables et leur gestion

- **Troubles digestifs** : nausées, sécheresses buccales, prise de poids
 - Nausées **d'origine sérotoninergique transitoires**
 - Sécheresses buccales avec les **antidépresseurs à composante anticholinergique** (clomipramine, paroxétine)
 - Prise de poids avec **imipraminiques et mirtazapine ++**
- **Hypotension orthostatique**
 - ISRN ++
 - Diminution brusque de la tension artérielle lors du passage de la position allongée à debout
 - Conseiller de **se lever doucement et par étapes**
- **Syndrome sérotoninergique**
 - **Altération de l'état mental** : confusion, agitation
 - **Hyperactivité autonome** : tachycardie, hyperthermie, hypersudation
 - **Troubles neuromusculaires** : tremblements
 - Arrêt immédiat du traitement et orientation vers une consultation médicale en urgence

Effets indésirables et gestion

- **Allongement de l'intervalle QT**

- **Citalopram** et escitalopram ++
- Vérifier le grade de l'interaction ainsi que la situation du patient et agir en conséquence

- **Perturbations sexuelles**

- ISRS ++

Les antipsychotiques

Mécanismes d'action

- **Antagonistes des récepteurs D2 à la dopamine ... mais pas que ...**
- Pour certaines molécules
 - Antagonisme des **récepteurs muscariniques à l'acétylcholine**
 - Antagonisme des **récepteurs sérotoninergique 5-HT_{2A}**
 - Antagonisme des **récepteurs histaminique de type H1**

Molécules disponibles

- Neuroleptiques « **typiques** » ou de **1^{ère} génération**
 - Chlorpromazine (Largactil®)
 - Halopéridol (Haldol®)
 - Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Neuroleptiques « **atypiques** » ou de **2^{ème} génération**
 - Amisulpiride (Solian®)
 - Aripiprazole (Abilify®)
 - Clozapine (Leponex®)
 - Olanzapine (Zyprexa®)
 - Quétiapine (Xeroquel®)
 - Palipéridone (Xeplion®)
 - Rispéridone (Risperdal®)
- **Autres**
 - Cyamémazine (Tercian®)
 - Loxapine (Loxapac®)

Indications

- Indiqués pour la majorité dans les **épisodes aigus de psychose**
 - Dits symptômes positifs ou productifs dans le cas de la schizophrénie
- Mais également :
 - Manifestations psychotiques de **maladies neurologiques** comme la maladie de Parkinson ou la maladie à corps de Lewy (clozapine)
 - Réduction de l'agressivité à court terme chez les patients atteints de **maladie d'Alzheimer ou chez les enfants atteints de troubles cognitifs** (rispéridone)
 - Schizophrénie et **trouble bipolaire chez les enfants et adolescent** ou encore réduction de l'irritabilité associée aux **troubles du spectre autistique** (aripiprazole)

Effets indésirables et gestion

- **Sédation et somnolences**

- Prudence avec la conduite de véhicule

- **Symptômes moteurs**

- Dyskinésies, **syndrome extrapyramidal** et pseudo-parkinsonien
- Fréquents avec les **neuroleptiques de 1^{ère} génération**
- Surveillance de l'apparition des signes
- Prescription d'**anticholinergiques** tropatépine (Lepticur[®]) ou le trihexyphénidyle (Artane[®])

- Troubles digestifs : **sécheresse buccale et constipation**

- Liés à la composante **anticholinergique** : clozapine, olanzapine, loxapine
- **Hydratation correcte**
- Consommation de **fibres alimentaires**
- Utilisation d'**hydratants buccaux** : Aequisial[®], Artisial[®]

- **Hyperprolactinémie**

- Augmentation du taux de prolactine circulant
- Provoque des **troubles de la libido**, des **aménorrhées** ...

Effets indésirables et gestion

- **Prise de poids**

- Et risque d'obésité, de développement d'un diabète de type 2, d'apparition d'une hypertension artérielle
- Mesures préventives sur le plan alimentaire et activité physique
- Augmentation de l'appétit : clozapine > olanzapine > rispéridone (par ordre décroissant d'effet)

- **Allongement de l'intervalle QT**

- Rispéridone > olanzapine > quétiapine > halopéridol

- **Syndrome malin des neuroleptiques**

- **Hyperthermie, rigidité musculaire, trouble de la conscience**
- **Arrêt immédiat du traitement**

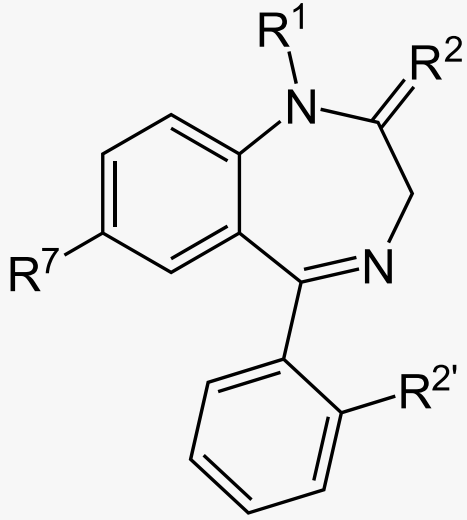
Effets indésirables et gestion

- **Agranulocytose**

- Diminution dangereuse des leucocytes (et plus particulièrement des polynucléaires neutrophiles) sur la NFS
- Avec la **clozapine**
- Médicament à statut particulier
 - **Prescription initiale hospitalière annuelle**
 - Prescription et renouvellement par **psychiatre, neurologue ou gériatre**
 - Pendant les **18 premières semaines** : **surveillance hebdomadaire de la NFS** et prescription pour **7 jours uniquement**
 - Puis **surveillance mensuelle** et **prescription pour 1 mois uniquement**
 - **Vérification du carnet de suivi** à chaque dispensation

Les anxiolytiques / hypnotiques

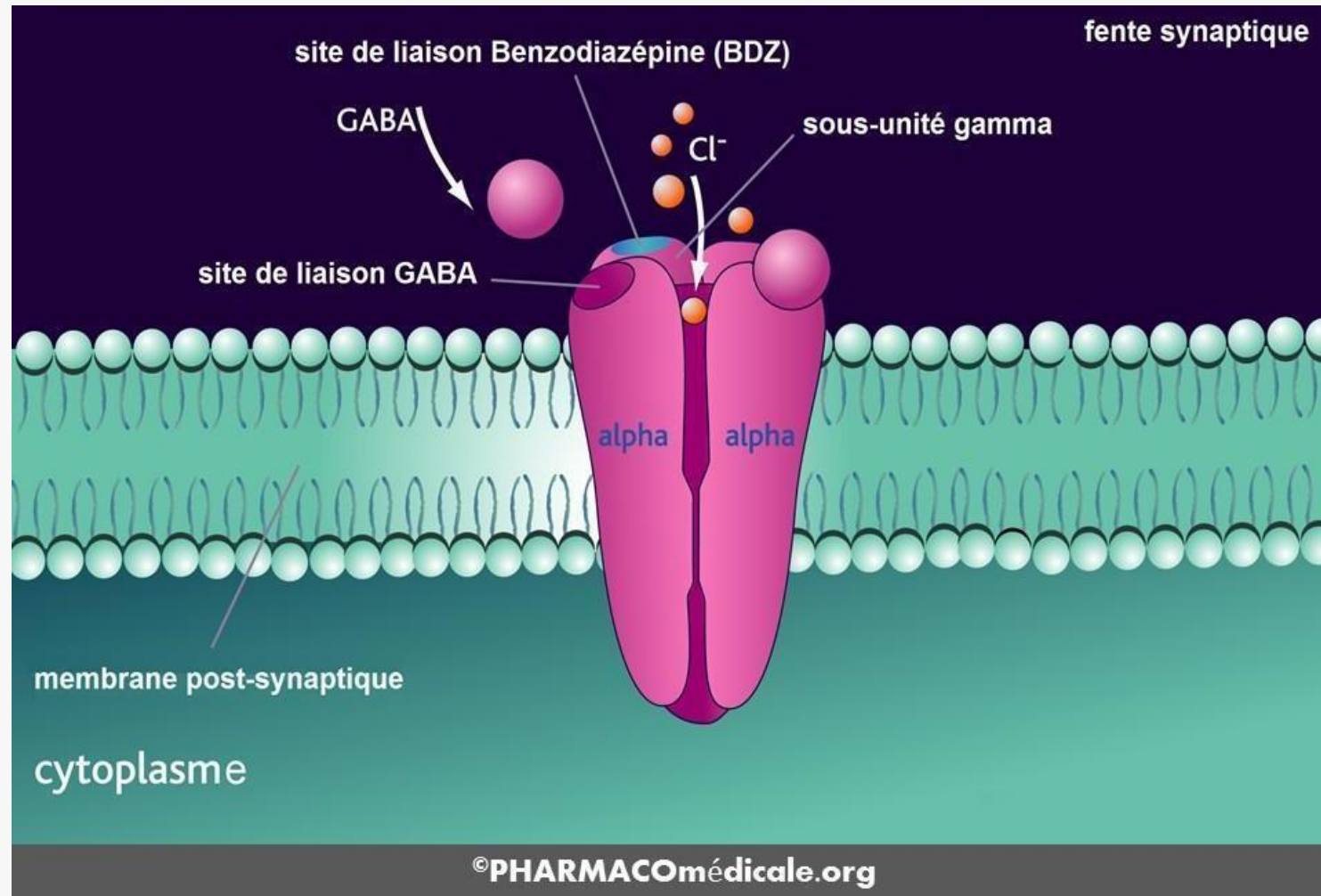
Les benzodiazépines et assimilés



Par NEUROtiker — Travail personnel, Domaine public

- De nombreuses molécules (18 en France)
 - Anxiolytiques
 - Alprazolam
 - Bromazepam
 - Oxazepam
 - Diazepam
 - Lorazepam
 - Hypnotiques
 - Lormétazepam
 - Zolpidem (assimilé benzodiazépine)
 - Zopiclone (assimilé benzodiazépine)

Mécanisme d'action



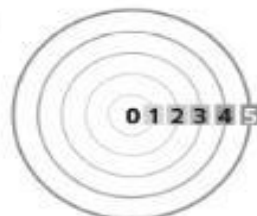
Effets pharmacologiques

- 5 grands effets à connaître
 - Anxiolytique :
 - Calme les sensations psychiques et somatiques de l'anxiété
 - Effet rapide
 - Sédatif :
 - Responsable de l'activité hypnotique
 - D'autant plus intense que la demi-vie de la molécule est courte
 - Effet rapide mais entraînant une tolérance
 - Amnésiant :
 - De manière antérograde
 - Utile en anesthésie
 - Anticonvulsivant
 - En traitement de l'apparition des crises
 - Myorelaxant
 - Diminuent le tonus musculaire

Les effets de 9 benzodiazépines

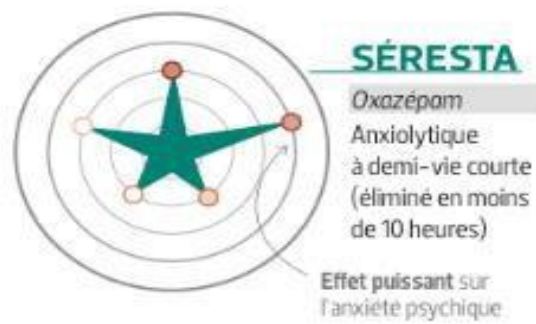
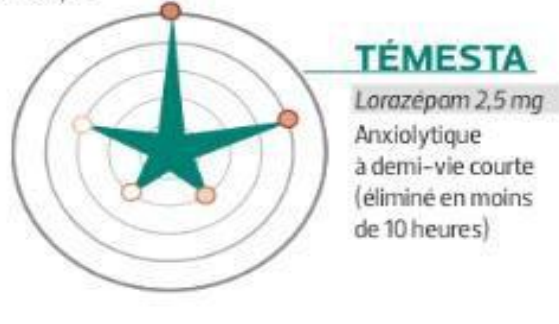
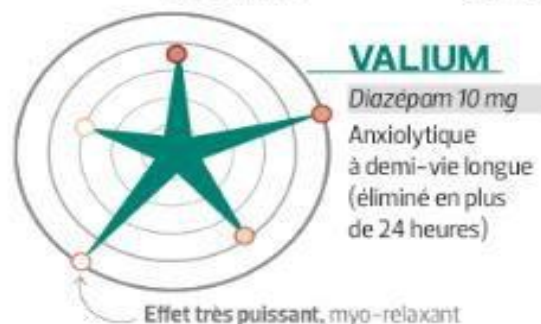
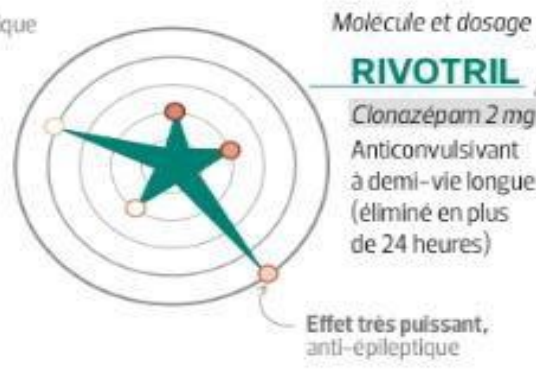
Les benzodiazépines*, couramment appelées calmants ou tranquillisants, sont prescrites pour soulager l'anxiété, le stress ou l'insomnie, elles n'en traitent pas les causes. Elles regroupent une vingtaine de médicaments. Pour éviter toute dépendance, la durée du traitement doit être la plus courte possible, à la dose efficace la plus faible.

- Action sur l'**anxiété somatique** (angoisse)
- Action sur l'**anxiété psychique**
- Action **anti-épileptique**
- Action **myo-relaxante**
- Action **hypno-sédative**



Effet de l'action...

0 ... nul
1 ... très faible
2 ... faible
3 ... moyen
4 ... puissant
5 ... très puissant



Médicaments psychotropes

Hypnotiques

- Demi-vies très courtes:
 - Zolpidem (Stilnox[®])
 - Zopiclone (Imovane[®])
- Demi-vies courtes
 - Loprazolam (Havlane[®])
 - Lormétazépam (Noctamide[®])

Anxiolytiques

- Demi-vies courtes:
 - Clotiazépam (Vératran[®])
 - Utiliser le dosage faible de préférence
 - Oxazépam (Séresta[®])

A éviter **chez le sujet âgé**: bromazépam (Lexomil[®]), diazépam (Valium[®]) et Prazépam (Lysanxia[®])

Indications des benzodiazépines

- Anxiolytiques
 - Troubles anxieux
 - **Episodes dépressifs**
 - Etats de stress post-traumatique
- Hypnotiques
 - **Troubles du sommeil sévères** (zopiclone et zolpidem)
- Antiépileptiques
 - **Epilepsie** généralisée (clonazépam, diazépam)
 - Prévention du *delirium tremens* (diazépam)
- Myorelaxantes
 - Actuellement aucune n'est commercialisée dans cette indication

Effets indésirables et gestion

- **Sédation**

- Surtout sur les premières prises
- Aggravée par la **consommation d'alcool** ou la prise d'autres sédatifs
- Attention à la conduite de véhicule

- **Dépendance**

- Perte d'efficacité et syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- Même à doses habituelles

- **Rebond** des manifestations anxieuses et des symptômes d'insomnie

- Régressent spontanément en quelques jours

Quelques règles à connaître

- Prescription pour **8 à 12 semaines maximum**
 - Réévaluation médicale régulière
- A **demi-dose** pour les patients de **plus de 65 ans**
 - Doses minimales efficaces pour les autres
 - Dans le respect des AMM
- **Arrêt progressif** sur plusieurs jours
 - Limite le rebond et la dépendance
- **Pas d'association** de plusieurs benzodiazépines

Statuts réglementaires particuliers

- Clonazépam (Rivotril®)
 - **Assimilé stupéfiant** :
 - Prescription sur **ordonnance sécurisée en toutes lettres**
 - Prescription **limitée à 12 semaines**
 - Pas de délai de carence
 - Prescription initiale restreinte aux spécialistes en **neurologie ou pédiatrie**
 - Renouvellement possible par tout prescripteur
 - Présentation de **l'ordonnance initiale de moins de 1 an obligatoire** pour la dispensation
- Zolpidem (Stilnox®)
 - **Assimilé stupéfiant** :
 - Prescription sur **ordonnance sécurisée en toutes lettres**
 - Prescription limitée à **4 semaines**
 - Pas de délai de carence
 - Posologie usuelle : **1 comprimé le soir**

Les thymorégulateurs

Mécanismes d'action

- **Complexes et non totalement élucidés ...**
- Les thymorégulateurs appartiennent à **plusieurs classes** pharmacologiques :
 - Le **lithium** (Téralithe[®])
 - Les **neuroleptiques** : olanzapine, quéliapine, aripiprazole
 - Les **antiépileptiques** : valpromide ou divalproate de sodium (Depamide[®] ou Dépakote[®]), lamotrigine (Lamictal[®]), carbamazépine (Tégrétol[®])

Indications

- **Traitement des épisodes maniaques** ou hypomaniaques du trouble bipolaire
- **Traitement des épisodes dépressifs** du trouble bipolaire
- **Prévention de la récurrence** des épisodes maniaques ou hypomaniaques et/ou dépressifs du trouble bipolaire

Le lithium

- Chef de file des thymorégulateurs (ou normothymiques)
- **Instauration progressive** avec dosage bien réguliers et à horaires fixes
 - Equilibre atteint entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour après l'instauration
 - Demi-vie de **24 heures**
- Elimination rénale
 - A préciser au patient : **ne pas modifier sa consommation de sel**
 - Peut entraîner un **déséquilibre des concentrations en lithium**
 - La prise de **diurétiques, d'AINS ou de tout autre médicament affectant la fonction rénale** peut déséquilibrer le traitement
- Effets indésirables :
 - **Troubles thyroïdiens**
 - **Prise de poids**
 - **Troubles cardiaques**
 - **Tremblements**

Dérivés de l'acide valproïque

- Initialement **antiépileptique**
 - Dépakine® a l'indication uniquement pour l'épilepsie
 - **Dépakote®** et **Dépamide®** ont l'indication pour les **troubles bipolaires**
- Médicament à **prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie**
- Médicament à **marge thérapeutique étroite**
- Pour les **femmes en âge de procréer**
 - Présentation à **chaque dispensation** du **formulaire d'accord de soin**
 - Atteste de la compréhension des risques par la patiente
 - Atteste de l'utilisation d'une **méthode de contraception efficace**
- Effets indésirables :
 - Effet **tératogène**
 - Tremblements
 - **Nausées**

Lamotrigine

- Initialement **antiépileptique**
 - Indiqué dans la **prévention des récives d'épisodes dépressifs** chez les patients atteints de trouble bipolaire
- Médicament à **marge thérapeutique étroite**
- Effets indésirables :
 - **Eruption cutanée**
 - Potentiellement grave dans les **8 premières semaines de traitement**, consulter un médecin en urgence
 - D'autant plus fréquent quand association au valproate
- **Interaction médicamenteuse** avec les **contraceptifs oraux oestro-progestatifs**
 - Diminuent les concentrations de lamotrigine

Carbamazépine

- Initialement **antiépileptique**
- Indiquée dans le traitement des épisodes maniaques ou hypomaniaques et dans la prévention des rechutes de troubles bipolaires chez les patients résistants ou présentant une contre-indication au lithium
- Interactions médicamenteuses : la **carbamazépine est un puissant inducteur du CYP 450 3A4**

Objectifs

- Revoir les grandes classes de médicaments utilisés en psychiatrie : leur pharmacologie, leurs effets indésirables, les conseils à donner lors de la dispensation

Bibliographie

* Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>

* Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels?highlight=WyJhbnRpcHN5Y2hvdGlxdWUiXQ==>

* Régulateurs de l'humeur / Thymorégulateurs: Les points essentiels [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/regulateurs-de-l-humeur-thymoregulateurs-les-points-essentiels>

* Benzodiazépines [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>

* David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. L'Encéphale. juin 2016;42(3):255-63.

* Meddispar - 3400935704719 - CLOZAPINE MYLAN [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-MYLAN-100-B-28/\(type\)/letter/\(value\)/C/\(cip\)/3400935704719#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-MYLAN-100-B-28/(type)/letter/(value)/C/(cip)/3400935704719#nav-buttons)

* Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (Les cours de L2-M2 pharma).
Mohamed-kèfing K. Titre de la Thèse : Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la schizophrénie.