

ABRÉGÉ
DE
PSYCHOPHARMACOLOGIE
(COURS)

Dr. LAOUDJ. M (HDR)

A L'USAGE DES ETUDIANTS EN 3^{ème} Année LMD :
PSYCHOLOGIE CLINIQUE.
Département de psychologie et d'orthophonie.
Université A/MIRA – BEJAIA.

INTRODUCTION :

La psychopharmacologie constitue le volet fondamental du traitement biologique des maladies mentales, en plus des psychothérapies. Elle se définit comme étant l'étude des effets des substances d'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique provoquant des modifications sensibles du système nerveux central. La véritable révolution s'est opérée avec la découverte d'une molécule à effet antipsychotique. C'était la chlorpromazine (LARGACTIL*), synthétisée par P. Charpentier et qui avait été utilisée par Henri LABORIT, travaillant à cette période sur l'hibernation.

Donc, c'est l'école française de psychiatrie, avec J. Delay et P. Deniker qui avait dès lors ouvert une ère nouvelle de la médecine mentale en montrant toutes les ressources de la découverte. Depuis, le champ des recherches sur le médicament à effet mental : le psychotrope, s'est considérablement élargi.

Ainsi, la psychopharmacologie est devenue un domaine parmi les plus vastes de la recherche, du fait de son extension et du maniement vraisemblablement facile de ses différentes classifications thérapeutiques. Disons que les médicaments psychotropes peuvent assurer, avec une assez grande opportunité, des rémissions symptomatiques dans les affections mentales les plus lourdes (psychoses), facilitant ainsi la possibilité d'accès aux psychothérapies comportementales et cognitives qui acquiescent une amélioration substantielle, mais encore loin d'être absolue.

Au jour d'aujourd'hui, les chimiothérapies ont transformé l'univers de la pratique psychiatrique. Ils ont permis un apaisement manifeste des agitations psychomotrices majeures et ont favorisé une forte « désaliénation » progressive des soins dans les services hospitaliers psychiatriques. Elles ont profondément modifié la sémiologie psychiatrique.

Elles ont pris une place importante dans la thérapeutique psychiatrique et elles sont responsables pour une grande part d'un profond bouleversement dans les modes de prise en charge des malades mentaux.

Les chimiothérapies psychiatriques conservent une grande possibilité de modifier rapidement les symptômes : réinsertion plus rapide dans le milieu familial et socio-professionnel, diminution du temps d'hospitalisation au profit de prises en charge plus souples dans des hôpitaux et les services d'hygiène mentaux de proximité.

Elles ont atténués surtout les drames impressionnants des symptômes psychiatriques aigus. Elles ont contribués également, à modifier les relations des malades mentaux avec leur famille et leur entourage socio-professionnel. Elles sont vite intégrées dans un canevas de prise en charge pluridimensionnelle. Force est de constater aujourd'hui, qu'au fur et à mesure, la psychopharmacologie devienne l'un des domaines les plus actifs de la recherche neurobiochimique. Elle pousse chacun des psychiatres praticien à actualiser de plus en plus ses connaissances sur les dernières découvertes scientifiques.

En fait, la psychopharmacologie, se définit comme une tentative de régulation biologique des comportements, pensées ou humeurs pathologiques. Les relations entre le cerveau et les fonctions mentales sont extrêmement complexes, mais il apparait clairement que certaines modifications neurobiochimiques cérébrales affectent ces dites fonctions. Les psychotropes constituent un groupe de médicaments hétérogènes. Plusieurs classifications ont été proposées. Chacune a ses avantages et ses inconvénients, mais celle de J. Delay et P. Deniker, est la plus admise dans le domaine scientifique de la chimiothérapie psychiatrique.

CHAPITRE I :
LES OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES D'ENSEIGNEMENT
DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE
POUR ÉTUDIANTS EN PSYCHOLOGIE CLINIQUE

I.I - LES OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

I.II- L'ÉVALUATION PÉDAGOGIQUE.

Les cours de psychopharmacologie ont pour but d'apporter les éléments essentiels de pharmacologie et de psychopharmacologie non seulement aux résidents en psychiatrie, mais aussi aux étudiants en formation de psychologie clinique. On sait, pertinemment que les psychologues cliniciens ne prescrivent pas les psychotropes, mais leurs patients sont souvent médiqués et il est essentiel qu'ils maîtrisent certains éléments en lien avec ces médicaments agissant sur les fonctions mentales. Les objectifs d'enseignement de la psychopharmacologie au profit des étudiants LMD (3^{ème} année) psychologie clinique, visent à procurer aux futurs praticiens d'entre eux, les bases élémentaires de connaissances des psychotropes. Ceux-ci, sont généralement prescrits pour apaiser les tensions au cours des manifestations symptomatiques en pathologie mentale, toutes nosologies confondues.

Cet enseignement spécifique, contribue en tant que gage pédagogique pour une formation de qualité. Mais, la réalisation de cet objectif se heurte à plusieurs aléas dissimulés, surtout les prérequis scientifiques. Le champ des médicaments est très vaste, parce qu'il concerne toutes les disciplines scientifiques sans exception.

Il est donc difficile de fournir un enseignement assez approfondi sur les psychotropes à des étudiants qui sont en manque de certaines bases scientifiques. Les objectifs de cet enseignement élémentaire en matière de psychopharmacologie sont centrés beaucoup sur l'acquisition des connaissances indispensables des psychotropes d'une part et d'autre part sur le comment et le pourquoi des indications thérapeutiques.

Chacun des étudiants doit connaître les principales classifications de la famille des psychotropes. Il doit impérativement recevoir un savoir sur: Les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les psychodysleptiques et leurs indications thérapeutiques. On ne demande nullement qu'ils connaissent par cœur les dénominations communes internationales de tous les psychotropes ou les noms commerciaux des différents médicaments.

On insiste plutôt, à ce que l'étudiant comprenne profondément les principes généraux de prescription des psychotropes et que celle-ci doit se baser avant tout sur :

- Qu'avant toute prescription par le médecin spécialiste, il faut que le psychologue praticien établisse une évaluation psychologique. Ainsi, qu'une évaluation diagnostique de la pathologie mentale selon les critères diagnostics universels.
- Il faut que le psychologue praticien sache quand le psychiatre a décidé d'un traitement psychotrope seul ou en combiné ?
- Il doit savoir aussi, quand le psychiatre a choisi le médicament qui possède la plus grande efficacité thérapeutique ?
- Il doit connaître que le psychiatre prescripteur a vérifié scrupuleusement les contre-indications et a demandé préalablement des bilans biologiques avant toute prescription.
- Il doit connaître que le prescripteur a expliqué à chaque patient si possible les cibles thérapeutiques recherchées.
- Le psychologue praticien en rapport avec son collègue psychiatre savent comment éviter la polychimiothérapie, source d'accumulation toxique. Ils savent également, comment ne pas exclure le risque suicidaire dans le choix du médicament.
- Le prescripteur doit tenir compte de l'aspect financier des médicaments prescrits. Car, la majorité des malades mentaux viennent des couches socio-économiques défavorisées.

- Le psychologue praticien a son mot à dire à propos du renoncement du psychiatre en cas de échec, il faut toutefois inciter le psychiatre à chercher la bonne molécule au bon moment sans se décourager.
- Les psychotropes sont des médicaments qui agissent sur le S.N.C, ce qui fait que le psychologue sait que son collègue psychiatre fait attention aux situations cliniques particulières : les personnes âgées, les femmes enceintes, les malades qui souffrent d'affections médico-chirurgicales en comorbidité avec la pathologie psychiatrique.

I.I- Les objectifs spécifiques :

Au terme des cours de psychopharmacologie, l'étudiant(e) doit :

- Pouvoir classer les divers types de psychotropes et décrire en quoi ces substances peuvent modifier le fonctionnement mental.
- L'étudiant doit comprendre au terme de ces cours les caractéristiques pharmacocinétiques des psychotropes.
- Il doit connaître les différentes classes des psychotropes.
- Il doit connaître les indications des psychotropes et les voies cérébrales sur lesquelles ils agissent.
- Connaître les principales structures anatomiques du cerveau et leurs fonctions quant aux mécanismes d'action des agents psychopharmacologiques.
- Connaître les principaux neurotransmetteurs de même que les principes de base de la transmission neurochimique.
- Connaître les principes de base de la pharmacologie.
- Connaître les effets secondaires des principales molécules pharmacologiques.
- Comprendre les enjeux des psychotropes.
- Connaître diverses interactions possibles entre les drogues illicites et les psychotropes.
- Comprendre les enjeux socioculturels liés à la prise des psychotropes : addictions, pharmacodépendances, abus...etc.

Les cours de psychopharmacologie visent aussi à :

- Eclairer les étudiants par la connaissance des divers médicaments psychotropes et en quoi ceux-ci modifient l'activité mentale.
- Donner la possibilité aux étudiants de pouvoir être attentifs tant aux effets attendus qu'aux effets secondaires qu'un patient pourrait évoquer.
- Comprendre les différentes raisons pour lesquelles les doses et les effets peuvent être relativement variables (pharmacocinétique, pharmacodynamie, neuroplasticité...).

I. II- L'évaluation pédagogique :

Elle consiste en un examen écrit après un enseignement validé en temporalité exigée. Il comprend des questions de connaissances ouvertes ou bien des questions à choix multiples (QCM). La notation s'effectue à partir d'une moyenne globale supérieure ou égale à 10/20 obtenue par l'étudiant (e). Lorsque l'étudiant n'a pas acquis le module (une note inférieure à 10/20) en question, le règlement universitaire lui assure le droit de le préparer en rattrapage.

CHAPITRE II :

HISTOIRE, PHARMACIE ET PHARMACOLOGIE.

II.I - HISTOIRE DE LA PHARMACIE.

II.II- HISTOIRE DE LA RECHERCHE EN PHARMACOLOGIE.

II.III- QU'EST-CE QUE LA PHARMACOLOGIE?

II.IV- QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT?

II.V- LES ORIGINES DU MEDICAMENT.

II.VI- LA COMPOSITION DU MEDICAMENT.

II.VII- L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS.

II.VIII- CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS.

II.IX- LES VOIES D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT.

II.X- QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT GENERIQUE ?

II.I- Histoire De La Pharmacie:

Sans me prétendre historien, je ne fais que retracer un ensemble de faits historiques, pour que les étudiants puissent savoir quelque chose sur cette discipline pas comme les autres. J'ai repris ces informations historiques ici et là, à travers mes diverses lectures. Donc, la pharmacie est définie communément par l'art de préparer les médicaments. Ceci dit, recueillir, choisir, conserver les matières premières ou drogues simples, leur donner les formes nécessaires, les mélanger ensuite, de façon à en composer le remède prescrit par le médecin. La pharmacie a une riche histoire, elle débute un peu plus tard que celle de la médecine. L'apothicaire ancêtre du médecin, était apparu dès l'an 2600 avant J.C. D'ailleurs, au cours de la civilisation Sumérienne des textes médicaux se sont mêlés à des incantations religieuses. Ils avaient mentionné en combinaison sur des tablettes d'argile cunéiformes des symptômes, des prescriptions et des conseils médicaux pratiques.

Au VIIème siècle avant J.C, se sont apparues les plus anciennes compilations de substances médicales. Il s'agissait du **SUHRUTA SAMHITA**, traité indien transcrit par le chirurgien **SUSHRUTA** (800 av. J.C). Alors qu'autour de 1500 avant J.C les anciens apothicaires égyptiens écrivaient déjà sur le Papyrus toute une collection de prescriptions et de médicaments. Les alchimistes de la chine ancienne, devenaient des pionniers ; ils transformaient en médicaments à l'aide de dosages minutieux des poisons souvent mortels qui soulagent les douleurs multiples. **SHENNONG** était réputé d'avoir goûté de nombreuses substances chimiques pour tester leur vertu médicinales. Suite auxquelles, il avait écrit une des premières pharmacopées incluant 365 remèdes issus de substances minérales, des plantes et des animaux.

En Mésopotamie, il y avait une autre civilisation parallèle à celle de l'Égypte. Elle repose sur des procédés de magie et d'incantations.

Les amulettes et les cérémonies jouaient un rôle plus important que les remèdes médicaux eux-mêmes! Cependant, il existe quelques recettes les plus usitées qui étaient, en général, d'une grande complication et contenaient des éléments baroques : chair de serpents, copeaux de bois amers, chair crue, etc. L'un des excipients les plus employés était le vin de dattes qui entraînait dans la plupart des préparations.

Le papyrus d'après le livre de **GEORG MORITZ EBERS**¹ qu'il a rédigé à Thèbes (1600 av J.C.) et découvert dans une des pyramides égyptienne en l'an 1900. Il cite plus de 700 noms de drogues et préparations! Parmi lesquelles:

Des sédatifs: l'opium, le chanvre indien, la jusquiame des purgatifs: le séné et le ricin, des cardiotoniques et des diurétiques: la scille ou le bulbe de scille. On y trouve aussi un ensemble de substances hétéroclites allant de l'intestin d'antilope au sang de verre de terre.

¹ Le papyrus EBERS est l'un des plus anciens traités médicaux connus : il est daté du XVI^e siècle av. J.-C., pendant le règne D'AMENHOTEP 1^{er}. le texte le plus important pour approcher la médecine de l'Égypte antique. Il se présente comme une liste de recettes de remèdes avec indication succincte de l'affection à traiter. Il est d'interprétation difficile, car des termes médicaux restent énigmatiques et la plupart des substances n'ont pas été identifiées. Il est le plus souvent considéré comme l'émergence d'une pensée médicale et pharmacologique dans un univers religieux ou magique. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Papyrus_Ebers] page consultée le 07/12/2020.]

Ces manuscrits montrent dans la médication usitée de cette ancienne époque, les deux éléments que nous retrouverons dans presque toutes les anciennes nations : l'élément religieux, l'incantation magique destinée à chasser le mauvais esprit qui possède le malade, puis le remède qui doit réparer les désordres causés par le démon.

Tous ces médicaments étaient préparés par les mains d'une classe particulière de prêtres, très ingénieux et très habiles dans leurs manipulations.

Il y en avait pour toutes les parties du corps, particulièrement pour les yeux si exposés dans ces contrées à de fréquentes ophtalmies.

En Grèce antique, **PEDANIUS DIOSCORIDE** (20 à 40 ap. J.C – 90 ap. J.C) avait écrit son traité intitulé « MATERIA MEDICA » vers 60 ans après J.C. Dans lequel, il avait fourni les bases scientifiques et critiques aux droguistes de l'époque, qui fabriquaient et vendaient leurs produits chimiques aux médecins. Il a fallu attendre jusqu'au moyen-âge pour que la profession d'apothicaire prenne de l'importance et se reconstruit en corporations. Le 25 Avril 1777, une déclaration royale tombait qui considérait la pharmacie comme « *Art précieux de l'humanité* ». Elle attribue une totale indépendance à la corporation des apothicaires sous l'égide d'une institution appelée « Collège de pharmacie », qui sera la future « Académie Nationale de Pharmacie ».

Durant l'époque gréco-romaine, **HIPPOCRATE** qui était à la fois médecin et pharmacien, Il sépare la médecine des préceptes philosophiques, religieux et magiques, et lui donne ses fondements scientifiques. Il définit l'attitude morale du médecin, concrétisée par le serment d'Hippocrate qui est toujours d'actualité. Hippocrate confie la confection de remèdes à des préparateurs! Il réalise une œuvre médicale monumentale intitulée « Corpus Hippocraticum » ou « collection Hippocratique ». Il l'a voulait composée de près de soixante-cinq ouvrages. Une médecine des maux : « NATURA medicatrix ».

THEOPHRASTE², sa spécialité était l'étude des sciences naturelles et plus particulièrement celle des plantes. Il était l'auteur de deux ouvrages « Histoire des plantes » et « Causes des plantes ». Il distinguait les plantes d'après leurs parties, leurs accidents, leurs naissances, leurs manières de vivre et leurs usages. Il avait créé un vocabulaire spécifique qui décrivait les différentes parties d'une plante et il avait évoqué aussi les prémices du système sexuel des plantes.

² THEOPHRASTE est un philosophe de la Grèce antique né vers 371 av. J.-C. à Eresós et mort vers 288 av. J.-C. à Athènes. Élève d'Aristote, il fut le premier scholarque du Lycée, de 322 à sa mort ; botaniste et naturaliste, polygraphe ou encore alchimiste.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°2

THEOPHRASTE est à l'origine de la différenciation théorique entre le règne animal et le règne végétal, distinction qui permet la naissance d'une véritable nouvelle discipline à part entière, possédant ses propres méthodes et vocabulaire : la botanique.

PEDANIUS DIOSCORIDE¹, il est considéré comme le père de la pharmacognosie. C'est un médecin, pharmacologue et botaniste grec dont l'œuvre a été une source de connaissances majeures en matière de remèdes de nature végétale, animale ou minérale. Elle a régné durant les 1 500 ans que couvrent les époques de l'Empire romain, byzantin et la

¹ PEDANIUS DIOSCORIDE, est né entre les années 20 et 40 ap. J.-C., à Anazarbe en Cilicie et mort vers 90 ap. J.-C.

période arabe classique. Il était l'auteur de l'ouvrage « *Materia medica* » (Matière médicale), un manuel de référence dans le domaine de la pharmacologie.

PLINE L'ANCIEN (23-79 Ap. JC), un écrivain et naturaliste romain, auteur d'une monumentale encyclopédie intitulée « Histoire naturelle » ou en latin « *Naturalis Historia* ». Elle compte trente-sept volumes. Dans laquelle, il a rassemblé le savoir de son époque sur des sujets aussi variés que les sciences naturelles, l'astronomie, l'anthropologie, la psychologie ou la métallurgie.

Dans les seize livres de l'histoire naturelle, **PLINE** tenta de réunir toutes les connaissances de son temps sur les végétaux. Il avait mené aussi des enquêtes auprès des médecins, des herboristes, des gens de la campagne et fit par lui-même des observations sur le terrain. De cette large collecte, il tira un inventaire de la plus grande partie des plantes connues et nommées de son temps, soit environ neuf cents végétaux, le double de ce qu'avait donné **THEOPHRASTE**. Il donna sur chaque plante des informations de nature botanique mais précisa aussi leurs utilisations agricoles, alimentaires, pharmaceutiques ou magiques.

CLAUDE GALIEN en latin (*claudius Galinus*)²: un médecin grec de l'Antiquité. Sa théorie médicale a dominé la médecine pendant une longue période, mais elle devra s'incliner devant le développement irrésistible de la méthode expérimentale qui permettra d'établir sur une base empirique solide les modèles du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif et nerveux.

Toutefois, la version arabe du galénisme qui fut importée en Inde par les musulmans, y a survécu jusqu'à l'époque moderne sous le nom de médecine Yunâni ou Unani. **GALIEN** avec l'esprit méthodique qui le caractérise, contribua à fonder clairement la pharmacologie en s'appuyant à la fois sur la théorie et l'expérience. Il a consacré environ 3 500 pages à ce domaine de l'art médical dans lequel il s'est particulièrement illustré. Sa contribution a été si significative que son nom est davantage tenu en honneur par les pharmaciens que les médecins. Tout comme **DIOSCORIDE** au siècle précédent, Galien a rassemblé les principales connaissances de son temps qu'il a complété par son expérience personnelle.

AU IX^e siècle on assiste à l'intensification des traductions de livres scientifiques et aux échanges interculturels (perse, indus, orient chrétien...) sous le règne du calife Abbassid Al-Ma'mun³ à Bagdad.

On ne peut pas oublier de citer **YUHANNA IBN MASSAWIH**⁴ (777 ap.J.C – 857 ap.JC) et son « Recueil des sentences médicales » « *ANNAWADIR ATTIBIYA* ».

Encore, **HOUNAINE IBN ISHAQ**⁵ qui avait également traduit de nombreuses œuvres d'Hippocrate et de Galien en arabe. Son œuvre précieuse c'était « *AL massael fi tib* ».

Mais la traduction de « *Materia Medica* » en arabe l'avait faite **HOUBAICHE IBN EL-HASSANE**.

² GALIEN, né à Pergame en Asie mineure en 129 et mort vers 201, est un médecin grec de l'Antiquité qui exerça à Pergame et à Rome où il soigna plusieurs empereurs.

³ Abū al-'Abbās *al-Ma'mūn* `Abd Allah ben Hārūn ar-Rachīd surnommé *al-Mamūn* (Celui en qui on a confiance), né le 13 septembre 786 à Bagdad et mort à Tarse le 9 août 833, était un calife *abbasside* pratiquant du mutazilisme qui régna de 813 à 833.

⁴ Yuhanna ibn Masawaih ou Yahya ibn Masawaih, connu autrefois en Occident sous le nom de Jean Mésué, est un médecin Perse ou Assyrien chrétien, appartenant à l'Église nestorienne, né à Bagdad sous le règne d'Hārūn ar-Rachīd, mort à Samarra en 857.

⁵ Hunayn *Ibn Ishaq* ou Abū Zayd Hunayn *ibn Ishāq* al-'Ibādī, né à Al-Hira v. 808 et mort à Bagdad en 873, est un médecin,

Quant aux pionniers des écoles de médecine arabo-perses **RHAZES –AVICENNES – ALI IBN EL ABBAS AL MADJOUSSI** (Haly Abbas en latin **930-994**) connu sous le nom de **MASSOUDI**, médecin et psychologue persan célèbre surtout pour son livre « **KITAB EL MALIKI** » ou livre de « l'art médical » un grand manuel de médecine et de psychologie.

On Andalousie il y avait aussi des pionniers de la médecine tels que : **ABULCASSIS – AVENZOAR- AVEROES**. Au Caire on assiste à **IBN AL-NAFIS –IBN ABI OUSSAIBYA**.

Mais celui qui a marqué à jamais l'évolution des idées en médecine c'était **AVICENNE**⁶ et le canon de médecine qui compte 456 ouvrages en arabe et 23 en persan, dont 40 sur la médecine, 185 en philosophie, 30 sur l'astronomie et les sciences naturelles, 3 en musicologie... Il commença la rédaction de cette œuvre médicale majeure « **Le Canon** » ou bien « **El quanùn fi Tib** » en 5 volumes des maladies humaines connues à l'époque. Traduit en latin par Gérard de Crémone (1150/1187). Cette œuvre monumentale est restée en usage à **MONTPELLIER** jusqu'à 1650. Elle était la base de l'enseignement médical à la fois en orient et en occident du 12^e au 17^e siècle. Il découvre la circulation du sang, le rôle du pouls "Kitab Al adwiya al kalbiya » et les méthodes contraceptives.

II.II- Histoire de la recherche en pharmacologie :

« La chimie et la pharmacie est le duo conjugué pour l'enseignement appliqué destiné aux apothicaires sur les opérations chimiques de base pour une préparation rationnelle du médicament. La chimie s'est développé avec la pharmacie, s'individualise comme science autonome. La chimie devient la base de l'enseignement de la pharmacie : pour que la pharmacie ne soit plus « le seul art d'extraction des jus de plantes » disait **ANTOINE FRANCOIS DE FOURCROY** (1755-1809). »⁷

La pharmacologie est une science qui étudie l'ensemble des interactions entre les différents substances (ou médicaments) et les milieux biologiques (animale pour la pharmacologie fondamentale, et clinique pour la pharmacologie humaine). En fait, la pharmacologie est « *une science qui s'occupe de l'origine, des propriétés physiques et chimiques des substances, ainsi que des effets physiologiques, biochimiques, toxicologiques, des mécanismes d'absorption et de distribution, de biotransformation et d'élimination des médicaments* » **A.G GILMAN & L.S GOODMAN**.

D'ailleurs, le professeur **WILLIAM DRUMMOND MACDONALD PATON** (1917-1993) a décrit les objectifs de la pharmacologie en quelques points essentiels :

- « Evaluer le devenir des substances chimiques dans l'organisme vivant,
- Utiliser des tests biologiques pour détecter et mesurer les quantités de substances actives qui sont présentes dans l'organisme,

⁶ Avicenne, né le 7 août 980 à Afshéna, près de Boukhara, dans la province de Transoxiane et mort en juin 1037 à Hamadan, est un philosophe et médecin médiéval persan. Rédigeant principalement en arabe classique, il s'intéressa à de nombreuses sciences, comme l'astronomie, l'alchimie, et la psychologie.

⁷ Le médecin Antoine François de Fourcroy a insisté sur l'association étroite qu'il y a entre la chimie et la pharmacie. Il favorise les liens entre chimie, pharmacie et médecine par la création de publications scientifiques, comme le « **Journal de la société des pharmaciens de Paris** » dans lequel apparaît pour la première fois le terme « pharmacologie »

- Rendre les modalités biologiques reproductibles par l'identification des paramètres interférents et par l'estimation de l'erreur statistique due à la modélisation,
- Rechercher des méthodes fiables pour évaluer les effets des médicaments chez l'homme. »
(In pharmacologie fondamentale et clinique ; HELALI. A, 1997).

Pour conclure, nous disons que la pharmacologie étudie l'ensemble des connaissances scientifiques sur l'action des médicaments, c'est-à-dire :

- ° Propriétés.
- ° Mécanismes d'action.
- ° Sort dans l'organisme.
- ° Applications thérapeutiques.
- ° Effets défavorables.
- ° Précautions et Contre-indications.

Le physiologiste **FRANÇOIS MAGENDIE** (1783-1855) va contribuer à préciser les propriétés pharmacologiques (activité, toxicité) du sulfate de quinine : il teste sur des chiens (modèle animal) par voie intraveineuse les alcalis du quinquina, puis chez l'homme. Avec l'isolement de la quinine (et des autres alcaloïdes) émerge la notion de principe actif ... dont on peut caractériser, outre les propriétés physico-chimiques, les propriétés pharmacologiques, et les effets en clinique (animale puis humaine) c'est alors que l'on peut véritablement parler de « médicament ». Dès lors, de la découverte du principe au médicament testable en clinique on assiste au début de la pharmacologie. D'ailleurs, c'est aussi la construction des pratiques et des méthodes de recherches qui se sont devenu des processus de recherche en pharmacologie.

C'est grâce à **EDOUARD JENNER** (1749-1823) qu'en 14 Mai 1796 il est arrivé à découvrir le Vaccin contre la Variole. Alors qu'en 1817, le pharmacien Allemand **FREDERICH WILHELM ADAM SERTÜNER** (1783-1841) découvre la Morphine.⁸

Face à la demande massive de quinine suite aux conquêtes coloniales dont la plupart freinées par la maladie de la malaria, deux procédés d'industrialisation émergent: l'extraction à partir de l'écorce et la synthèse chimique de la Quinine. En 1820, on assiste à la découverte de la QUININE et de la STRYCHNINE par les chimistes Français : **PIERRE JOSEPH PELLETIER** (1788-1842) et **JOSEPH BIENAIME CAVENTOU** (1795-1877). Ils ont pu extraire les principes actifs de l'écorce de Quinquina, arbuste originaire d'Amérique du Sud, connu au 18^{ème} siècle, qui contient un alcaloïde naturel qui possède des vertus : antipyrétique, analgésique et surtout antipaludique. **PELLETIER**, industrialise l'extraction du sulfate de Quinine à partir de l'écorce : partant de 150 tonnes d'écorce, il obtient 4 tonnes de sulfate de quinine !

⁸ La morphine fut découverte simultanément en 1804 par Armand Seguin et Bernard Courtois, ainsi que par Charles Derosne, mais c'est à F. W. Sertürmer, pharmacien de Hanovre, que revient le mérite (dans ses travaux publiés en 1805-1806 et 1817) d'avoir vu que la substance cristallisée isolée était un alcaloïde « alcali végétal ». C'est le premier alcaloïde connu et Sertürmer le nomme aussitôt *morphium* car ses effets rappellent le dieu des songes de la Grèce antique, Morphée¹. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Wilhelm_Adam_Sert%C3%BCrmer. Page consultée le 31/10/2020]

Il a fallu attendre jusqu'au 1882 pour que **LOUIS PASTEUR** (1822-1895) découvre le vaccin contre la rage. La vaccination contre la rage est l'une des découvertes la plus spectaculaire dans la carrière de **PASTEUR**. Il a déjà mis au point le vaccin contre le Choléra des poules, puis contre le charbon et le rouget du porc, mais le vaccin antirabique le rend célèbre dans le monde entier.

Lorsque, au XV^e siècle, la grande épidémie de syphilis éclata en Europe, une grande diversité de méthodes et de moyens thérapeutiques fut proposée pour combattre le mal. Parmi les remèdes préconisés figuraient des traitements non médicamenteux comme la diète, la saignée, les cures thermales, la prière, la purge, etc...

Pour ce qui concerne le traitement purement médicamenteux, la pharmacopée de l'époque proposa principalement le mercure et le gaïac. Le traitement par le mercure, utilisé sous diverses formes, se révéla non seulement très éprouvant pour les patients, mais présenta une efficacité des plus limitées. Quant au bois de gaïac, administré sous forme de décoction chaude, associé à des jeûnes et des purgations, il démontra assez rapidement ses limites.

Enfin, au XX^e siècle apparurent les arsenicaux mais qui furent d'abord délaissés à cause de leur toxicité jusqu'à ce que **PAUL EHRLICH** (1854-1915)⁹ et ses collaborateurs proposent le **SALVARSAN**¹⁰ qui connaîtra un énorme succès. Le bismuth commencera à s'imposer dans les années 1920. L'ensemble de tous ces composés fut définitivement abandonné avec la découverte de la pénicilline lorsqu'en 1943 quatre patients syphilitiques furent guéris en utilisant cet anti biotique.

Par une ironie de l'histoire, la pénicilline sera utilisée de façon très large à la fin de la guerre pour traiter les Napolitaines sur les mêmes lieux où tout avait commencé 450 ans auparavant.

La **SYPHILIS** est avant tout une infection transmissible sexuellement (ITS), causée par la bactérie **TREPONEMIA PALLIDUM**. Le traitement de premier choix de la syphilis consiste en l'administration de dose d'antibiotique à base de **PENICILLINE** par voie intramusculaire (IM).

Le combat contre les maladies ne se terminera jamais. L'humanité a perdu des millions d'êtres humains à cause des pandémies.

La tuberculose en est une autre maladie qui a fait des ravages. C'est une infection due à une bactérie très résistante, le « **BACILLE DE KOCH** »¹¹. La contamination peut avoir lieu lors de contacts répétés avec une source de bacilles, un environnement contaminé ou une personne malade. La maladie évolue différemment selon les cas. Mais le bacille de Koch peut parfois échapper au système immunitaire. La bactérie peut alors infecter divers organes, les poumons, les reins, les os, le cerveau, etc. Il existe plusieurs facteurs aggravants:

L'alcoolisme, la dénutrition, un déficit immunitaire lié à une maladie (sida, cancer, par exemple) ou à un traitement (chimiothérapie).

⁹ **PAUL EHRLICH** est un scientifique allemand. Connue pour ses travaux en hématologie, en immunologie et en pharmacologie, il est considéré comme le père de la chimiothérapie. Il est avec **ILYA ILITCH METCHNIKOV** Co-lauréat du Prix Nobel de physiologie ou médecine de 1908.

¹⁰ **L'ARSPHENAMINE**, plus connue sous le nom de **SALVARSAN** ou de 606, est un médicament utilisé dans la première moitié du XX^e siècle contre la syphilis et la trypanosomiase. Ce composé arsenical est souvent considéré comme le premier agent chimio-thérapeutique moderne.

¹¹ Le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) est l'agent responsable de la tuberculose.

Les malades atteints de tuberculose doivent subir de très longs traitements antibiotiques pouvant durer plusieurs années. Le vaccin BCG découvert en 1921 doit ses initiales au bacille de **BILIE DE CALMETTE** et **GUERIN**, un bacille tuberculeux rendu inoffensif qui permet de stimuler sans danger l'immunité.

En 1935, **GERHARD JOHANNES PAUL DOMAGK** (1895-1964) bactériologiste allemand, auteur de la découverte de la **SULFAMIDOCHRYSOÏDINE**, brevetée en 1935 sous le nom de **PRONTOSIL**, premier médicament antibactérien. Cette découverte lui a valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1939.

A la même année (1935), on assiste à la découverte des anti-infectieux dont la **STREPTOMYCINE** menée par un scientifique microbiologiste d'origine Russe, travaillant au Etats Unis depuis 1910, **SELMAN ABRAHAM WAKSMAN** (1888-1973), lauréat lui aussi du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1952. L'année 1935 a été celle des grandes découvertes.

D'ailleurs, **FREDERICK GRANT BANTING** (1891-1941) médecin Canadien, avec l'aide de **CHARLES HERBERT BEST** (1899-1978) qui était étudiant en médecine, ainsi que **JAMES BERTRAM COLLIP** (1892-1965) scientifique Canadien de renommée, découvrent l'insuline. Elle sera utilisée pour la première fois comme médicament hypoglycémiant. **BANTING** reçoit le prix Nobel de physiologie et de médecine pour ses travaux sur l'insuline (traitement du diabète).

En 1940 **ALEXANDER FLEMING** (1881-1955) biologiste et pharmacologue écossais, établit par hasard, en observant une boîte de culture de staphylocoques contaminée par un champignon, qu'il conclut que ce dernier (un *Penicillium*) sécrétait une substance antimicrobienne, la Pénicilline. C'est une toxine synthétisée par certaines espèces de moisissures du genre *penicillium*.

En 1942, les scientifiques arrivent au traitement du cancer par le biais de la chimiothérapie, qui continue d'être utilisée jusqu'à présent contre les différentes tumeurs.

C'est une thérapie comportant un traitement à faire administrer au patient malade d'un cancer composé de plusieurs médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses soit, en les réduisant, soit en les empêchant de se multiplier.

En 1949, on assiste à la découverte de la **CORTISONE**, produite dans la Zone Fasciculata des corticosurrénales situées au pôle supérieur des reins. C'est un précurseur inactif du cortisol. L'activité biologique de la cortisone représente 5% de l'activité Glucocorticoïde totale de l'organisme, le cortisol représentant les 95% restants. La cortisone a un rôle essentiel dans la régulation de certaines fonctions organiques : métabolisme des sucres, défenses immunitaires, actions sur l'inflammation...etc. Chaque individu produit de façon quotidienne du cortisol qui est nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Les découvertes n'arrêtent pas de surprendre le monde de la recherche médicale. En 1952, était l'année ou presque de la découverte de la Chlorpromazine (**LARGACTIL**) en sa qualité de neuroleptique. Il a révolutionné le champ pratique de la psychiatrie. Une année après (1953) c'était la découverte de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Au cours de cette

même année les scientifiques découvrent les pilules de la contraception orale, un grand soulagement des femmes.

En 1967, c'était également le soulagement total pour les malades asthmatiques, lorsqu'il y a eu la découverte des bronchodilatateurs inhalés. Deux années plus tard, c'était aussi la découverte de la LEVODOPA (la dopamine) qui a contribué grandement à soulager les malades parkinsoniens.

Alors que la découverte de la ciclosporine en 1976 était d'une grande importance comme médicament immunosuppresseur en transplantation.

Mais, c'est en 1980 que se faisait la production de l'interféron par recombinaison génétique¹². Deux années plus tard (1983), on assiste aussi à la découverte du Triptan, un médicament idéal pour les crises migraineuses toutes formes nosologiques confondues. Quatre années ensuite, c'était la découverte de la Zidovudine le premier médicament anti-Sida. Succédé en 1989 par une autre innovation dans le monde de la médecine et c'était l'Oméprazole qui a mis fin aux symptômes des flux gastro-œsophagiens et aux inflammations de l'œsophage dues aux reflux d'acides.

En 1993, les malades souffrants de sclérose en plaques observaient la découverte de l'interféron bêta en tant que premier traitement contre cette maladie neurologique.

En 1995, découverte la monothérapie contre la maladie de l'épilepsie avec la Dépakine¹³. En 1996, les malades infectés par le virus du Sida, observent la découverte de la trithérapie qui a stoppé l'hécatombe, cause mortelle de plusieurs millions de personnes dans le monde. Il a fallu attendre jusqu'en 1998 pour que l'agence américaine du médicament (FDA) donne son feu vert pour la commercialisation à large spectre du Viagra¹⁴.

Alors, qu'en 2014 on assiste encore à une découverte géniale d'un autre médicament appelé TAXOTERE¹⁵ utilisé contre le cancer du sein. En 2016, il y a eu la découverte du médicament STRIMVELIS¹⁶ combinant thérapie génique et cellulaire. Il est indiqué principalement chez les patients atteints d'un Déficit immunitaire combiné sévère.

Enfin, le marché mondial des médicaments a connu et continue à connaître une croissance régulière dans l'innovation et la distribution des médicaments pour toutes les disciplines médicales. En 2018, 42 nouveaux médicaments ou associations de médicaments

¹² Les interférons (IFN) sont des protéines (glycoprotéines). Ils sont naturellement produits par les cellules du système immunitaire, Ils ont pour rôle de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales. Ils sont utilisés dans le traitement de maladies virales (hépatites, virus des papillomes, VIH, etc.), éventuellement en cancérologie.

¹³ L'acide valproïque ou acide 2-propylpentanoïque ainsi que ses sels, les valproates sont des médicaments antiépileptiques ayant aussi des propriétés thymorégulatrices, antidépressives et anxiolytiques. Il a révolutionné la prise en charge de l'épilepsie.

¹⁴ Le citrate de sildénafil est un médicament de la classe des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 développé par la firme pharmaceutique Pfizer. Ce médicament est indiqué dans les troubles de l'érection et l'hypertension artérielle pulmonaire.

¹⁵ Le docétaxel, substance active aux propriétés anticancéreuses, est un alcaloïde obtenu par hémisynthèse à partir d'une molécule extraite des feuilles de l'if européen.

¹⁶ Le produit fini se compose d'une ou de plusieurs poches en éthylène-acétate de vinyle (EVA) contenant une fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ comprenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain.

ont été autorisés par la Commission européenne. Le domaine de la cancérologie occupe de loin la première place du classement. Arrivent ensuite les médicaments liés à l'infectiologie, à l'hématologie et à la neurologie. Le nombre de médicaments orphelins est en croissance soutenue depuis plusieurs années.

L'année 2019, c'est celle de la découverte de la Covid-19 et la mise au point assez rapide des vaccins. Leur découverte ici et là, constitue un défi de notre temps contre cette pandémie planétaire pour laquelle l'humanité a payé une lourde tribu où, il y a eu presque deux millions de décès dans le monde et plus de quatre-vingt millions de cas infectés ?

L'introduction du vaccin permettra d'éviter des pertes s'élevant à 375 milliards de dollars US/mois dans l'économie mondiale d'après l'OMS. L'accès mondial à ces vaccins, protégera en particulier le personnel de santé et ceux qui sont exposés au le plus grand risque de contracter la maladie. En 2020, le prix Nobel de médecine a été attribué aux lauréats scientifiques : le britannique **MICHAEL HOUGHTON** et les chercheurs américains **HARVEY ALTER** et **CHARLES RICE**. Le comité du prix Nobel a déclaré que leurs découvertes, ont contribué à "sauver des millions de vies".

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°3

Le même comité ajoute que "Pour la première fois dans l'histoire, cette maladie peut maintenant être soignée, ce qui fait naître l'espoir d'éradiquer le virus de l'hépatite C dans le monde".

II.III – Qu'est-ce que la pharmacologie ?

C'est la science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments. Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament. L'efficacité thérapeutique des différents médicaments a abouti à la pratique d'une médecine basée sur les preuves. En effet, la démonstration d'efficacité thérapeutique d'un médicament quel qu'il soit passe par la réalisation d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse permettant de répondre clairement aux objectifs définis au départ. C'est aussi, la science qui étudie les médicaments qui constituent l'arme principale dont disposent les médecins pour guérir ou soulager les malades.

La pharmacologie se subdivise en plusieurs spécialités :

- **La pharmacologie moléculaire** : C'est une science de synthèse. Elle recourt à plusieurs disciplines biologiques, physiques et chimiques. Elle contribue à l'étude exhaustive des mécanismes de régulation des activités fonctionnelles de l'organisme.
- **La pharmacocinétique** : a pour but d'étudier le devenir d'une substance active que contient un médicament après son administration dans l'organisme.
- **La pharmacodynamie** : C'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible. Autrement dit, elle étudie les effets des médicaments sur les systèmes biologiques.
- **La chronopharmacologie** : c'est l'étude de l'effet du moment d'administration du médicament sur ces cibles biologiques.
- **La pharmacologie clinique** : c'est la science des médicaments chez l'être humain et leurs administrations en clinique chez les patients.
- **La pharmacovigilance** : c'est l'étude de l'activité qui permet d'enregistrer et mesurer les effets secondaires dus aux médicaments, soit chez l'être humain ou chez l'animal.
- **La pharmacodépendance** : c'est l'étude de l'abus ou la dépendance à une substance psychoactive (médicamenteuse).
- **La pharmaco-épidémiologie** : c'est une discipline qui applique des méthodes épidémiologiques pour évaluer sur les grandes populations l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments dans une population donnée.
- **La pharmacoéconomie** : c'est une discipline qui travaille sur la comparaison d'un médicament ou une pharmacothérapie sur une autre. C'est une discipline a pour but d'évaluer le coût et les effets d'un produit pharmaceutique.
- **La pharmacogénétique** : c'est l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité des effets suite à un traitement médicamenteux.
- **La pharmacologie sociale** : C'est une branche de la pharmacologie qui étudie les conséquences sociales et la consommation des médicaments et les facteurs sociaux qui conduisent à l'usage des substances pharmacologiques.

La pharmacologie étudie l'ensemble des connaissances scientifiques sur l'action des médicaments:

- Propriétés.
- Mécanismes d'action.
- Sort dans l'organisme.
- Applications thérapeutiques.
- Effets défavorables.
- Précautions et Contre-indications.

Cependant lorsque qu'un médicament est découvert et prend son acte de naissance, il est soumis directement à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il sera donc destiné à plusieurs titres :

- A titre **Préventif** : comme par exemple les vaccins dans la prévention des maladies.
- A titre **Substitutif** : comme dans la prescription par exemple des vitamines, insuline ...etc.
- A titre **Curatif** : la prescription s'effectue pour le traitement étiologique de la maladie.
- A titre **Correctif** : dans ce cas la prescription se fait pour réduire les conséquences de certaines maladies comme par exemple : le diabète, les maladies cardio-vasculaires ou des troubles psychiatriques. La correction se fait également pour retarder l'évolution des maladies telles que par exemple : le cancer, le Sida, l'Alzheimer, le rhumatisme...etc.

II.IV- Qu'est-ce qu'un médicament ?

Le médicament est comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales. L'article 170 de la loi 85-05 du 16/02/1985 relative à la promotion de la santé en Algérie, définit le médicament comme suit : « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.»

Un médicament comprend généralement une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif et le plus souvent une partie active faite d'un ou de plusieurs excipients. On distingue plusieurs dénominations des médicaments :

- Une dénomination chimique qui correspond à la formule chimique comme par exemple : acide acétyle salicylique.
- Une dénomination commune internationale comme par exemple : Aspirine.
- Des noms commerciaux comme par exemple : Aspégic, Kardégic...etc.

La vie d'un médicament passe par un ensemble d'étapes très importantes qui pourra dépasser une quinzaine d'années environ :

- **La première étape** c'est celle du démarrage qui s'étale sur la recherche publique et/ou l'étude privée des marchés.
- **La deuxième étape** est celle dite de Screening¹, elle se base sur le triage rapide de la molécule de choix.
- **La troisième étape** est celle dite de pharmacologie expérimentale. Une fois le tri de la molécule est effectué avec précaution, de suite elle sera utilisée d'abord chez l'animal ensuite chez l'être humain.

Alors que cette étape est composée également de trois phases importantes :

- **La phase N°1** : elle a comme objectif de déterminer les doses tolérées chez des sujets sains et sur patients.
- **La phase N°2** : Elle a pour objectif de d'établir des relations Doses/Effets du produit sur un petit nombre de patients.
- **La phase N°3** : C'est beaucoup plus, la démonstration de l'efficacité et de la tolérance du produit dans les conditions d'utilisation les plus larges.

Lorsque les études scientifiques montrent que le médicament présente un bénéfice potentiel pour les patients et pour les laboratoires, le producteur demande alors une autorisation pour le commercialiser.

Autrement dit, une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette demande doit être munie de toutes les propriétés du médicament où doivent être indiquées: les modalités d'administrations (doses, rythme, durée...), les précautions d'emploi, les indications et contre-indications...

II.V - Les origine des médicaments:

Les médicaments peuvent avoir plusieurs origines :

- **Une origine naturelle : animale, végétale, minérale.**
- **Une origine semi-synthétique.**
- **Une origine synthétique.**

• **Dans le cas d'origine animale**, les principes actifs sont isolés essentiellement à partir d'hormones qu'on utilise dans le traitement palliatif des maladies caractérisées par un déficit sécrétoire comme par exemple l': INSULINE².

En ce qui concerne l'origine végétale, on peut citer l'exemple de l'ATROPINE molécule extraite à partir de la belladone, douée d'activité antispasmodique, anti-sécrétoire, antidiarrhéique et utilisée contre le mal de transport.

¹ Le criblage à haut débit (high-throughput **screening**, HTS) désigne dans le domaine de la **pharmacologie**, de la biochimie, de la génomique et de la protéomique, les techniques visant à étudier et à identifier dans les chimiothèques et ciblothèques, des molécules aux propriétés nouvelles, biologiquement actives.

² L'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas, ainsi que dans les corps de Brockmann de certains poissons téléostéens.

On peut citer également, l'exemple de la CODEINE extraite à partir du pavot d'opium douée d'activité antitussive et analgésique centrale.

• **Pour l'origine minérale** on peut citer deux exemples, ceux des SELS D'ALUMINIUM et de MAGNESIUM utilisées comme antiacide dans les pansements gastriques ainsi que les SELS DE LITIUM utilisés il y a longtemps dans le traitement de la dépression.

• **Dans le cas d'origine semi-synthétique**, l'hémisynthèse est une production de molécule par annexion de groupement chimique sur une substance naturelle, afin d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou diminuer la toxicité. On peut citer l'exemple de la FOLCODINE, substance phénolique de la morphine. Celle-ci présente une activité antitussive aussi puissante que la morphine, seulement elle est toxique.

• **Dans le cas où l'origine est synthétique**, les molécules sont nouvelles qu'on ne trouve pas dans la nature et elles ne dérivent pas des substances naturelles.

Elles sont obtenues par synthèse chimique totale comme par exemple L'ACEBUTOTOL, un bêtabloquant³ connu sous le nom de SECTRAL.

II.VI - La composition du médicament :

Il s'agit de toute préparation médicamenteuse qui associe **un principe actif** à un ou plusieurs excipients dépourvu d'activités médicamenteuse destiné à faciliter l'administration du principe actif comme par exemple : l'eau distillée pour la préparation d'un produit injectable. **Les principes actifs** préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique.

Ils sont hautement standardisés. **Les principes actifs** dits traditionnels, ont un degré de pureté très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe. Leurs principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences.

Les principes actifs sont désignés par l'appellation suivante : **dénomination commune internationale (DCI)**. Quant aux **excipients**, leur présence est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables pour le malade.

Ils sont inactifs par rapport à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. C'est pour cette raison et autres, qu'ils sont soumis à une autorisation réglementée. Ils sont classés selon leur fonction, on trouve par exemple :

- **Les agrégants** : ce sont des excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudre et permettant la réalisation de comprimés.
- **Les diluants ou véhicules** : ils constituent une phase continue qui permet de la solution ou la dispersion des constituants du principe actif dans un volume suffisant.
- **Les intermédiaires** : ce sont des substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité.

³ Les bêta-bloquants sont des médicaments utilisés essentiellement en cardiologie parce qu'ils ralentissent et renforcent les contractions du cœur. Leur mode d'action principal repose sur la diminution de l'activité du système nerveux.

- **Les colorants** : ce sont des substances colorées servant de témoins d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- **Les édulcorants ou correctifs**: ce sont des modificateurs de goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Les conservateurs** : ce sont des substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. (DANGOUMAU. J. P, 2006 : 15)

Il existe deux manières comment on utilise un médicament. Soit, on recourt à l'usage externe (local) qu'on appelle « topique », soit à un usage dit interne (général). Mais tout produit pharmaceutique passe par plusieurs phases au cours de son administration :

- a) **La phase galénique** : elle débute depuis la libération des principes actifs en fonction de la forme du médicament.
- b) **La phase d'absorption** : elle s'effectue depuis la voie d'administration du médicament jusqu'à son entrée dans la circulation sanguine.
- c) **La phase vasculaire** : elle s'effectue à travers la circulation du médicament dans les vaisseaux sanguins qui le distribuent aux multiples composants tissulaires ciblés de l'organisme.
- d) **La phase tissulaire** : C'est dans les tissus que le principe actif agit ou bien modifié chimiquement ou être stocké.
- e) **La phase d'élimination** : durant cette phase on parle essentiellement de rejet du médicament hors le corps humain à travers les voies d'évacuations.

« La durée d'action d'un médicament est en gros proportionnelle à son degré de liaisons aux protéines » disent nos collègues pharmaciens. Les médicaments sont transportés dans le sang, soit dissous dans le plasma, soit fixés sur les protéines et ce d'une manière torrentielle suivant la circulation sanguine. Ainsi les vaisseaux le distribuent aux différentes parties tissulaires (diffusion). Et pour quitter le sang, le médicament doit traverser la paroi capillaire et la paroi hémato-méningée⁴ pour regagner soit le liquide céphalo-rachidien (LCR), soit le tissu nerveux (neurones, névroglie, liquide intercellulaire).

II.VII – L'élimination des médicaments :

Les médicaments sont évacués ou éliminés à travers l'organisme selon plusieurs voies. On a la voie d'élimination rénale, la voie d'élimination biliaire, la voie d'élimination respiratoire, la voie d'élimination par les glandes mammaires et d'autres voies aux quantités rejetés de médicaments très faibles.

- a) **La voie d'élimination rénale** : les reins constituent les principaux organes d'élimination des médicaments. Les médicaments sont éliminés dans les urines grâce à leurs hydro-solubilités comme toute autre substance physiologique. C'est une simple diffusion passive par filtration. Alors que chez les malades insuffisants rénaux, les pharmacologues affirment que la posologie des médicaments éliminés par voie rénale dépend de la valeur de la clairance de la créatinine endogène.

⁴ La barrière hémato-méningée se situe entre le plasma d'une part, le système nerveux central et les méninges d'autre part. Elle joue un rôle sélectif et empêche le passage de nombreuses substances physiologiques ou médicamenteuses.

b) **La voie d'élimination biliaire** : les médicaments sont également éliminés à travers le foie dans la bile après un long processus métabolique.

Parvenu dans l'intestin, il entre dans le cycle entéro-hépatique. Soit, ils sont éliminés dans les selles directement, soit ils se terminent dans la réabsorption intestinale. Mais, les pharmacologues sont catégoriques lorsqu'ils disent que l'existence d'un cycle entéro-hépatique augmente la durée d'action d'un médicament.

c) **La voie d'élimination respiratoire** : Il s'agit dans ce cas de substances dites volatiles qui sont rejeté dans l'air expiré. L'élimination s'effectue par « diffusion passive » à travers la paroi alvéolaire.

d) **La voie d'élimination par les glandes mammaires** : le passage du plasma dans le lait se fait par filtration à travers les pores de la membrane épithéliale. Le lait étant plus acide que le plasma sanguin donc, la forte teneur du lait en matière grasses que les substances lipophiles s'y dissolvent en grande quantité.

e) **Les autres voies d'élimination** : il s'agit des voies où le rejet toxique des médicaments est très faible. On trouve à ce niveau **les glandes salivaires** qui participent à l'élimination des métaux, des alcaloïdes⁵ et de certains antibiotiques. **Les glandes sudoripares, lacrymales, génitales** et **les phanères**⁶ participent aussi à l'élimination de petites quantités. Egalement, **l'estomac** qui rejette les bromures et certains alcaloïdes. Sans oublier, le gros intestin ou Côlon qui participe à l'élimination des métaux lourds.

II.VIII- Classifications des médicaments :

La classification des médicaments se fait de plusieurs manières : selon leurs origines et leurs compositions chimiques. Quant aux classifications pharmacologiques, elles se font généralement en fonction de leurs actions sur l'organisme. Contrairement aux classifications thérapeutiques, qui se font selon le traitement des maladies.

Mais habituellement, on parle de classes pharmaco-thérapeutiques qui joignent deux actions à la fois, les mécanismes d'action et les effets thérapeutiques.

On distingue trois classes de médicaments :

a) **Le médicament magistral** qui est préparé par le pharmacien à la demande du médecin. Ce sont des produits pharmaceutiques couramment utilisés par les dermatologues tels les solutions dermiques par exemple.

b) **Le médicament officinal** est celui préparé à la pharmacie ou à l'hôpital suivant les règles de préparation du « CODEX »⁷ comme par exemple la préparation de teinture d'iode ou bien la solution d'éosine aqueuse à 2%.

c) **Le médicament spécialisé** est celui qui est préparé par les firmes industrielles pharmaceutiques conditionné de manière standardisée et vendu en pharmacie.

⁵ Les alcaloïdes sont des molécules à bases azotées, le plus souvent hétérocycliques, très majoritairement d'origine végétale.

⁶ Les phanères (nom masculin, issu du grec phanerós « visible, apparent ») sont des productions tégumentaires issues de l'ectoderme et caractérisées par un taux élevé de kératinisation. Chez l'humain, les principaux phanères sont les cheveux, les poils et les ongles.

⁷ On désigne sous le nom de Codex le recueil des médicaments autorisés contenant des formules auxquelles le pharmacien se conforme pour préparer des médicaments officinaux.

II.IX - Les voies d'administration du médicament :

Il existe plusieurs voies d'absorption du médicament. Seulement, puisqu'on traite le sujet de la psychopharmacologie, on va toucher plus particulièrement les voies d'absorption des psychotropes. Autrement dit, nous allons nous contenter uniquement de parler de « la voie parentérale » directe (intramusculaire ou/et intraveineuse) et de la voie orale. Concernant **la voie intramusculaire**, l'injection sous forme de solution ou de suspension dans l'eau ou l'huile, se fait directement sur le muscle fessier par une seringue stérilisée et à usage unique. Quant à **la voie intraveineuse**, l'injection se fait grâce à une aiguille à usage unique bien stérilisée directement dans une veine.

Pour ce qui est de la voie orale, c'est la plus commode et habituelle de l'absorption d'un médicament. Certes, elle est la plus lente mais la biodisponibilité⁸ n'est pas toujours agréable. Mais cette voie nous propose plusieurs formes :

- a) **Les formes solides** : cette forme est composée essentiellement de **gélules** dosées au centigramme ou au gramme, qui doivent être avalées en position debout ou assis par le biais d'un verre d'eau et elles sont dissoutes lentement par le suc gastrique. **Le comprimé** en est une autre forme solide. Il est présenté sous forme soit discoïde aplatie ou bien sous la forme de baguette ou bâtonnet sécables ou multi-sécables. Alors, que **le comprimé effervescent** se décompose avec un dégagement gazeux. On a également, **le sachet** qui se prescrit sous une forme hermétique à dissoudre dans un verre d'eau. Contrairement au médicament **granulé**, qui lui est composé de grains découlant d'un mélange de poudres et de sirops desséchés qui finiront par donner une solution buvable.
- b) **Les formes liquides** : ce sont les formes édulcorées les plus faciles à utiliser surtout chez les nourrissons et les enfants. On trouve parmi ses formes liquides : **les solutions**, suspensions ou émulsions. **Les sirops** qui sont aussi des solutions aqueuses trop sucrées. **Les ampoules buvables** qui sont des contenants cylindriques hermétiques en verre. Ils contiennent des doses unitaires en centilitres de couleur jaunes et non injectables.

⁸ En pharmacologie, la biodisponibilité est la proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée. C'est un outil essentiel en pharmacocinétique, car la biodisponibilité doit être prise en considération lors du calcul des doses pour des voies d'administration autres qu'intraveineuse

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°4

CHAPITRE III:

GÉNÉRALITÉS SUR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE.

III.I – GÉNÉRALITÉS SUR LA PSYCHO-PHARMACOLOGIE.

III.II – POURQUOI DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE EN PSYCHOLOGIE CLINIQUE ?

III.III- LES CIRCUITS NEUROBIOCHIMIQUES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE.

III.I - Généralités sur la psychopharmacologie:

Les traitements psychopharmacologiques forment le volet fondamental du traitement neurobiochimique des maladies mentales. Ils se définissent comme savoir incontesté des effets pharmacologiques provoquant des modifications sensibles du système nerveux central. J. Delay a défini ce genre de traitement comme « *l'ensemble des substances chimiques, d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification...* ».

Les psychotropes constituent une catégorie de médicaments très hétérogène. Plusieurs classifications ont été proposées. Chacune a ses avantages et ses inconvénients. Celle de J. Delay et P. Deniker est la plus admise dans le domaine de la psychiatrie en général. Actuellement les recherches en psychopharmacologie se poursuivent dans de différents laboratoires à travers le monde. Leur principal objectif est de mettre au point des molécules psychotropes originales, ayant un effet plus spécifique avec un meilleur rapport efficacité/sécurité.

Les médicaments psychotropes sont utilisés dans le traitement de différents troubles mentaux y compris la schizophrénie, les syndromes maniaques, les états dépressifs, les troubles névrotiques et les troubles du caractère chez l'enfant et l'adolescent. Ils sont prescrits également dans les syndromes organiques, les épisodes alcooliques aigus et d'autres états dus à l'abus de drogues. L'organisation des essais de ces médicaments s'est améliorée avec l'utilisation de techniques scientifiques d'expérimentation telles que la comparaison avec des placebos, le simple et le double aveugle, l'analyse statistique et les échelles d'évaluation du comportement. L'avènement des neurosciences a lui aussi bouleversé le champ d'investigation sur le Névrxax. On est parti en quelques années, des maladies du cerveau aux sciences du cerveau.

Aujourd'hui, la neurobiochimie a révolutionné totalement les connaissances sur le cerveau et elle nous offre des avancées majeurs dans la compréhension psycho-physiologique du fonctionnement cérébral et par conséquent mental de l'être humain. Tout le monde sait qu'il n'y a aucune conduction d'influx nerveux sans changement neurobiochimique métabolique au niveau des connexions synaptiques : neuro-musculaires et neuro-glandulaires.

Ça fait longtemps, que la neurologie et la psychiatrie se sont éloignées, dire même elles avaient ignorées la neurobiochimie cérébrale. Elles ont perdu beaucoup de temps, pour se contenter aux aspects phénoménologiques.

Il a fallu beaucoup de temps pour que des substances appelées « neurotransmetteurs chimiques » et/ou « neuromodulateurs chimiques » soient découverts dans le système nerveux central et ensuite dans le système nerveux dit « entérique ».

Nous n'allons pas nommer la liste qui contient des dizaines de substances. Celles-ci sont connues depuis les années soixante, en plus d'une cinquantaine d'autres qui possèdent les critères chimiques pour être classées comme neurotransmetteurs. Les circuits qui produisent et secrètent ces neurotransmetteurs dans différentes régions cérébrales sont bien définis. C'est à cause de ces fameuses découvertes scientifiques que la psychopharmacologie est rentrée dans une nouvelle ère de neurobiochimie des récepteurs.

Ces neurotransmetteurs et leurs récepteurs chimiques sont capables de faire le lien avec de diverses molécules naturelles synthétisées dans le tissu nerveux. Nombreux, sont les récepteurs qui sont incriminés au cours des fonctions mentales dans le cerveau. « *Ainsi les neurotransmetteurs apparaissent de véritables "clés" qui introduites dans le récepteur spécifique modifient la forme de la molécule protéique réceptrice, formant ainsi un véritable senseur à la base de la communication chimique entre les cellules nerveuses...* » (CLARAC.F & TERNAUX.J.F. P, 2008 : 322-323).

Donc, la nouvelle psychopharmacologie s'articule sur l'action des psychotropes sur les mécanismes neurobiochimiques du cerveau. Leurs propriétés thérapeutiques nous montrent chaque jour, leurs effets de puissance dans le domaine de la psychiatrie biologique. Avec la découverte de nouvelles molécules, la camisole de force, à laquelle étaient soumis les malades mentaux dans les asiles a été retiré pour toujours. DENNIKER définit la psychopharmacologie comme suit : « *L'arsenal s'enrichit rapidement avec la découverte d'une nouvelle classe de neuroleptiques : les butyphénones, la découverte de l'imipramine et de ses effets bénéfiques antidépresseurs, le rôle curatif des inhibiteurs de monoamine oxydase dans les mélancolies. De nouveaux tranquillisants voient le jour, comme les benzodiazépines et particulièrement le librium avec ses propriétés anxiolytiques. Les vertus stabilisantes des sels de lithium sont mises en évidences dans les psychoses maniaco-dépressives.*

Cette phase nouvelle de la neuropharmacologie marque aussi l'explosion de la neurochimie et l'exploration des mécanismes cellulaires intimes responsables des effets pharmacologiques observés en clinique humaine. Ainsi, on montre que les neuroleptiques et les anxiolytiques affectent la transmission synaptique dopaminergique et que les neuroleptiques classiques agissent comme antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques. Les neuroleptiques atypiques se comportent comme des antagonistes à la fois des récepteurs D2 dopaminergiques et des récepteurs sérotoninergiques 5HTA 2A. Ces différences d'action sont tout à fait cruciales pour le traitement des psychoses et de la schizophrénie» (CLARAC.F & TERNAUX.J.F. P, 2008 : 330-331)

III.II – Pourquoi, de la psychopharmacologie en psychologie clinique?

Les rapports entre la psychologie clinique et la psychiatrie sont relativement faciles à délimiter puisqu'elles agissent sur un même objet d'étude: le patient ou le malade mental. Seulement, c'est dans leurs interventions qu'elles diffèrent. Puisque ces deux disciplines travaillent sur le même sujet d'intervention, chacune doit impérativement connaître les moyens thérapeutiques qu'il emploie pour aider la souffrance mentale. Disons, que les techniques psychothérapeutiques sont le cheval de bataille des psychologues cliniciens et l'utilisation de la chimiothérapie relève exclusivement du médecin psychiatre. Heureusement, que nos collègues psychiatres portent une double casquette. Ils peuvent appliquer non seulement les psychothérapies en plus de la prescription des psychotropes que leur offre leur formation médicale en soi.

• Au sujet de la pratique psychologique en Algérie :

Les psychologues exercent dans des secteurs professionnels très variés (santé, éducation, travail, communication, justice, étude et recherche, etc.) Ils se constituent en un groupe professionnel diversifié (psychologue clinicien, psychologue scolaire, psychologue de travail, psychologue conseiller d'orientation scolaire...etc.)

Ils exercent également, en tant que praticiens dans les secteurs de la santé publique ou bien installés à leur compte personnel en fonction libérale (cabinets).

Ils suivent une formation universitaire qui leur permet normalement, de contrôler l'engagement responsable dans leurs relations avec les patients. Ils sont formés principalement en psychologie clinique, discipline qui « *relève aussi fidèlement que possible, les manières d'être et de réagir d'un être humain. Elle cherche à établir le sens, la structure et la genèse, déceler les conflits et les démarches qui tendent à résoudre ces conflits.* » (LAGACHE. D, 2002 :32).

Cette spécialité tend théoriquement vers le champ moderne des « *neurosciences* ». Elle s'impose par ses appuis illustratifs à enrichir le domaine des connaissances psychologiques en général. Mais, elle continue d'entretenir un bon rapport avec les autres disciplines en l'occurrence la psychiatrie en général et la pédopsychiatrie en particulier.

Au cours de ce vingt et unième siècle, elle commence à se démarquer de plus en plus des postulats hypothétiques liés à l'existence supposée d'un *appareil psychique*. L'interprétation de la pathologie mentale par le fait d'un « *dysfonctionnement psychique* » est jugée trop classique en ce temps des neurosciences. Il me semble, qu'après tant d'années d'influence sur presque toutes les disciplines universitaires ; elle commence sérieusement à perdre son ancrage et sa crédibilité dans les sciences sociales et surtout en psychologie clinique. Désormais, elle se traduit mal dans le champ de la pratique psychiatrique. L'homme du 21^{ème} siècle, n'a plus le temps de s'allonger pendant des années sur le divan multicolore du psychanalyste appartenant aux écoles Freudienne et/ou Lacanienne.

Avec l'avènement des traitements combinés, la plupart des psychologues praticiens ont vu qu'elle n'est plus un traitement psychologique d'appoint. Non seulement, elle est bouleversée par les illuminations prodigieuses de la neurobiochimie et les découvertes vertigineuses des psychotropes.

Freud l'avait déjà prédit : « *Nous devons nous attendre de la biologie les lumières les plus surprenantes et ne nous pouvons pas deviner quelles réponses elle donnerait dans quelques décennies aux questions que nous lui posons. Ces réponses seront peut-être telles que tout notre édifice artificiel d'hypothèses s'écroulera comme un château de carte* »¹

La plupart des patients en quête d'aide psychologique, exigent des « *remises en formes* » à la fois speed et efficaces. Disons qu'aujourd'hui, l'enseignement de la psychologie clinique s'articule autour de deux principaux volets : un volet théorique composé par un vaste champ de connaissances en enseignements cognitifs, comportemental et psychopharmacologique (psychotropes) ajouté à un autre volet essentiellement pragmatique dit thérapie (interventionnelle). A travers ce relais cohérent de la formation théorico-pratique, tout psychologue clinicien peut exercer son métier avec efficacité. A terme de cette formation supposée, chacun doit acquérir plusieurs compétences où les objectifs et les stratégies d'application doivent être inscrits conjointement dans un cadre typiquement professionnel.

Pour atteindre cet objectif « *professionnalisant* » les examens psychologiques, les tableaux cliniques, les tests psychométriques, les entretiens cliniques, et les classifications statistiques internationales des pathologies mentales, la connaissance en psychopharmacologie doivent être bien connues, comprises et appliquées.

C'est la raison pour laquelle, les psychologues cliniciens sont reconnus à partir de leurs activités : préventive, curative, rééducative et réhabilitative. Ils participent au dépistage précoce des troubles mentaux et leurs missions relèvent de diverses interventions, telles que : *l'accompagnement psychologique, le conseil, l'évaluation, l'expertise, la psychothérapie et la recherche scientifique.*

Les psychologues praticiens contribuent à promouvoir une meilleure rentabilité de leurs activités au sein des institutions sanitaires et éducatives du pays. Leur responsabilité est hautement impliquée dans leurs actes: de diagnostic, de traitement (essentiellement psychothérapique) et d'orientation.

En plus, la pratique psychologique, requière une rigueur scientifique et une assurance éthique de grande envergure. Ces deux principes déontologiques doivent être agrégés au respect inconditionnel de la nature humaine.

¹ FREUD.S. 1920.

Car, la prudence, la vérification et la confidentialité dans la présentation des vignettes cliniques se présentent souvent dans un total respect des libertés individuelles. Parce que, la vie privée et l'intimité des patients sont garanties par le secret professionnel. Il en demeure un principe fondamental que nul n'est tenu de révéler quel que soient les circonstances d'exercice de cette profession.

Pour acquérir le progrès, il s'avère impératif de mettre en œuvre une stratégie de formation où, il n'y aurait pas de place à l'inadéquation entre le théorique et la pratique. A mon humble sens, c'est une nécessité aujourd'hui d'analyser la nature de la formation universitaire de l'enseignement de la psychologie clinique telle qu'elle est dispensée actuellement. Parallèlement, il faudrait une analyse du contenu didactique des modules enseignés qui s'avèrent de plus en plus désuets.

- **Le savoir pour le savoir ou la bagatelle des modules désuets :**

Tout le monde sait que les rôles et les tâches des psychologues formés sur les bancs des universités algériennes se compliquent de plus en plus sur les terrains de la pratique. Une formation déficitaire et inadéquate (l'inappropriation de compétences pratiques et désuétude de certains modules) qui se répercute négativement sur les capacités de prise en charge. On ne doit pas confondre entre une formation universitaire à celle du lycée, qui est complètement antonyme. Les objectifs universitaires consistent à opérer une formation hautement qualifiée. Pour y parvenir, on doit s'interroger sur trois niveaux, et s'ils sont véritablement exposés comme visés pédagogiques dans les départements de psychologie filière : clinique :

- a) Est-ce qu'il existe une formation axée sur un savoir fondamental ?
- b) Est-ce qu'il existe une formation axée sur un savoir-faire (des applications psychothérapeutiques en guise de résoudre un conflit psychologique ou encore composer un test objectif adapté à nos réalités socioculturelles et socio-culturelles.) ?
- c) Est-ce qu'il y a une formation basée sur des principes fondamentaux d'induction et de déduction de la recherche scientifique ?

La formation du psychologue « praticien » est conçue à la taille d'une simple licence de trois ans défavorable complètement à la pratique. Elle favorise uniquement un savoir rudimentaire et insuffisant en psychologie clinique. En trois années (deux années en tronc commun et une seule année de psychologie clinique), l'étudiant reçoit une ébauche plus ou moins rapprochée à la recherche, au détriment d'une formation pratique complète.

Ainsi, le mémoire de fin de cycle du diplôme de Master II, sert plus la formation méthodologique, que la formation en pratique clinique. Généralement, la thématique des mémoires est inexhaustive. On ne peut prétendre à devenir praticien uniquement, après un travail rudimentaire sur une étude monographique ou de 2 à 3 cas clinique sur une pathologie mentale quelconque. Disons, ouvertement que la formation du psychologue clinicien doit s'instituer par deux niveaux de compétences distincts mais supplétifs, à savoir les notions théoriques et les tâches techniques (pratiques). Cet apprentissage doit agencer les bases sur lesquelles se construira le métier du psychologue clinicien.

Les contenus notionnels et les implorations opérationnelles doivent assurer la pertinence, en guise de donner une certaine crédibilité à cette noble fonction de « Psy ». Les modules qualifiés de scientifiques, telle que la psychopharmacologie et la psychophysologie et autres sont complètement désavoués du programme de formation.

Il ne reste que les initiations à des études de cas cliniques stéréotypés, souvent tirés sur l'étalage archaïque de l'œuvre des « *affabulations freudiennes* ». Pour progresser, faut-il à mon sens élaborer un cursus à la fois inductif (des faits cliniques vers les idées) et déductif (des notions appliquées aux faits).

• **La Psychologie clinique et la psychiatrie : deux lignes parallèles.**

La psychologie clinique est une science qui vise à comprendre le fonctionnement mental, à en découvrir les lois et en déduire les méthodes qui permettent de le modifier. Etymologiquement, clinique signifie « *qui se fait au lit du malade* ».

On désigne pratiquement sous ce terme, la méthode qui consiste à pratiquer l'observation d'un patient, sans se munir de procédés instrumentaux. Autrement dit, la pratique psychologique comme le confirme D.LAGACHE c'est « *envisager la conduite dans sa perspective propre, relever aussi fidèlement que possible les manières d'être et de réagir d'un être humain concret et complet aux prises avec une situation, chercher à établir le sens, la structure et la genèse, déceler les conflits qui la motivent et les démarches qui tendent à résoudre ces conflits, tel est en résumé le programme de la psychologie clinique* ». La psychologie clinique dont le but est fondamentalement scientifique, recourt entre autres à la méthode expérimentale, là l'expérimentaliste crée une situation et en contrôle officiellement tous les facteurs en ne variant qu'un facteur à la fois, de manière à étudier les variations relatives des réponses en faisant abstraction de l'ensemble. La méthode clinique et la méthode expérimentale s'adressent en fait à des situations différentes et répondent à des buts différents. La méthode expérimentale vise d'abord à établir des lois générales.

Cependant, la méthode clinique ne peut démontrer l'existence des lois, elle peut fournir des indices et susciter des hypothèses qu'il faudra ensuite vérifier. Elle utilisera pour formuler son diagnostic, les lois résultant soit des observations antérieures de l'observateur lui-même, soit des observations accumulées par d'autres chercheurs et ayant abouti à la formulation de relations constantes.

La psychologie clinique n'est pas seulement une science théorique comme on le pensait avant, elle est un ensemble de techniques appliquées. Elle utilise jusqu'à présent ses propres méthodes et ses propres moyens d'investigations, loin de toutes les interprétations abusives, ambiguës et ésotériques de la méthode psychanalytique.

D'ailleurs, sa démarche fondamentale du raisonnement empruntée aux sciences empiriques, consiste à partir des faits connus par l'observation pour en dégager des hypothèses soumises à la vérification à travers l'expérimentation. En outre, la psychologie clinique est une science qui vise à comprendre le fonctionnement des comportements humains dans un environnement donné, à en découvrir les lois, à en déduire les méthodes qui permettent de les modifier. Mais elle s'interdit toute prescription psychopharmacologique, qui est le propre de la médecine, même si elle fournit les données théoriques suffisantes aux psychologues praticiens qui permettent de comprendre cette noble activité.

La psychiatrie et la psychologie clinique subissent au jour d'aujourd'hui, de fortes mutations, sous l'impulsion de la production de connaissances en neurosciences. Les neurosciences datent des années soixante-dix (1970), sont tout simplement des sciences du cerveau. Elles sont vues comme un ensemble des sciences extrêmement variées et différentes qui vont des processus les plus analytiques aux fonctionnements les plus intégrés. Les neurosciences regroupent toutes les sciences nécessaires à l'étude de l'anatomie et du fonctionnement du système nerveux en général.

A partir de ce grand progrès dans le domaine des neurosciences, la psychiatrie et la psychologie clinique commencent à confronter et confrontent leurs patients à de nouveaux savoirs et pratiques sur les définitions de leurs entités nosologiques et de leurs traitements. Désormais, les troubles psychiatriques se sont devenus des désordres du cerveau et les explications alternatives en psychopathologie analytique perdent de plus en plus de leur pertinence au profit des modèles neurobiochimiques très rénovant.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°5

Leurs démarches cliniques, ne diffèrent pas des autres sciences. Méthode clinique et expérimentale s'adressent en fait à des situations différentes et répondent à des faits différents, comme le disait fort bien J. DELAY (1907-1987) et P. PICHOT dans leur ouvrage : *abrégé de psychologie*. Depuis l'avènement du 21^{ème} siècle, de nombreuses contributions scientifiques ont bouleversé les anciennes approches basées sur l'interprétation de la subjectivité et de l'intersubjectivité inféodées au sujet humain. Beaucoup de polémiques autour de la question du concept du «Psychisme» et son rapport aux pathologies mentales ont été résolues. Il serait cependant faux et malhonnête aujourd'hui, d'esquiver l'existence d'une réalité neurobiochimique de la maladie mentale.

Les neurosciences ont livré beaucoup d'éclairage scientifique non seulement, sur le fonctionnement mais aussi sur le dysfonctionnement mental. Aujourd'hui, certains parangons construisent devant nous, de grandes mutations ouvrant la voie à une nouvelle psychologie clinique et une psychiatrie éminemment scientifiques. Puisque, « *la psychologie humaine a pour objet d'étude l'homme dans la double perspective de ses comportements et de ses conduites d'une part, de ses états de conscience d'autre part, elle cherche à formuler les lois de ces phénomènes, à en expliquer la genèse, afin de pouvoir éventuellement les modifier* »¹.

Dans les années à venir, nous allons assister à un vrai élan de «*la psychologie scientifique*», loin de tous les conciliabules des interprétations abusives tirées à l'étalage archaïque de la théorie psychanalytique et ses élucubrations.

En ce temps des neurosciences, on doit considérer la psychologie clinique et la psychiatrie biologique comme des modes d'approches différents, mais convergents vers l'étude d'un même objet, c'est-à-dire l'être humain dans toutes ses dimensions : biologique, psychologique et socio-culturelles.

Les scientifiques savent aujourd'hui plus qu'hier, que les sécrétions neurobiochimiques au niveau de l'encéphale sont la base de nos comportements psychologiques. La neurobiochimie cérébrale a beaucoup éclairé la psychophysiologie et la neurophysiologie en matière de connaissances assez précises sur le fonctionnement mental. Ainsi, l'exploration des activités électriques dans les neurones, enregistrées par le biais de l'électroencéphalogramme (EEG), avaient fournis des enregistrements précis sur les connexions synaptiques durant les états de vigilance et de sommeil. La neurobiochimie cérébrale élucidant la psychologie, a permis d'établir des corrélations entre l'état biologique des structures cérébrales et les états normaux et anormaux du fonctionnement de la conscience.

Aujourd'hui, l'idée que le cerveau et son fonctionnement seraient la clé de la compréhension de la nature humaine et l'hypothèse selon laquelle les pensées, actes et comportements pourraient être réduits à des processus neuronaux se diffusent largement.

¹ Delay. J & Pichot. P. *Abrégé de psychologie*, Masson, 1964, p.1

Donc, une nouvelle forme de vie et d'être au monde pour les êtres humains se définit en faisant référence au fonctionnement cérébral. Durant ce 21^{ème} siècle, les chercheurs en psychopharmacologie nous proposent, une panoplie de psychotropes pour moduler, restructurer ou stimuler de manière plus ou moins invasive et directe le fonctionnement du cerveau.

Les traitements chimiques ont pris une place importante dans la thérapeutique en clinique psychiatrique et même en psychologie clinique, ça parle de traitement intégratif et/ou Combiné. Ils sont responsables pour une grande part d'un profond bouleversement dans les modes de prise en charge et la facilitation d'insertion socio-professionnelle des malades mentaux. Ils ont également atténués l'aspect souvent dramatique et impressionnant des symptômes psychiatriques aigus. Les méthodes chimiothérapeutiques s'intègrent dans un mode de prise en charge pluridimensionnelles, elles doivent souvent y être associées pour en favoriser le meilleur développement.

Le psychologue clinicien praticien, de par les règles d'éthique déontologique professionnelle, il le lui est strictement interdit de prescrire un médicament quel qu'il soit. Même s'il a reçu un enseignement abrégé en psychopharmacologie. Par voie de conséquences, il n'a pas le droit de demander des bilans biologiques, neurologiques et/ou radiologiques.

Car, ceux-ci relèvent de la pratique médicale; exception faite pour les sages-femmes et les dentistes qui ont le droit de prescrire quelques médicaments bien définis relevant uniquement de leur spécialité. Cependant, les psychologues cliniciens doivent appliquer des "traitements" dits psychothérapeutiques, qu'ils avaient appris et compris lors de leurs formations. Contrairement à nos collègues psychiatres, qui peuvent pratiquer deux pôles thérapeutiques à la fois : chimiothérapie et psychothérapie. Donc, l'objectif en général de la chimiothérapie et la psychothérapie, c'est de soustraire les patients du lourd poids des symptômes entravant leur vie quotidienne. Bien que, la pratique des techniques psychothérapeutiques doit être acquise suite à un perfectionnement diplômant. En général, cet apprentissage se fait après les études théoriques universitaires, soit pour les psychiatres ou bien pour les psychologues cliniciens.

Concernant, le traitement dit psychologique, on utilise les entretiens et toutes les attitudes d'assistance d'exploration et d'assurance qui font partie de la clinique. On appelle ces interventions : les Psychothérapies. Selon Larousse, les psychothérapies se sont « *toute utilisations de moyens psychologiques pour traiter une maladie mentale, une inadaptation ou un trouble psychosomatique* ». Pour SIVADON c'est « *...toute démarche visant à modifier de façon durable la relation de l'organisme à son milieu en agissant sur le médiateur de cette relation...* ». L'usage d'une technique psychothérapeutique exige qu'elle soit basée sur un fondement théorique scientifiquement reconnu.

Cependant, le code de déontologie des psychologues français confirme et stipule dans son article N°18 que : « *les techniques utilisées par le psychologue pour l'évaluation, à des fins directes de diagnostic, d'orientation ou de sélection, doivent avoir été scientifiquement validées* » (BOURGUIGNON.O, 2006 : 58).

Les démarches psychothérapeutiques doivent être codifiées, approuvées et évaluées par des sociétés savantes en santé mentale et nécessitent des intervenants bien formés. Enfin, le répertoire des psychothérapies en approches et méthodes est bien rempli.

Enfin, Les médecins généralistes et spécialistes (psychiatres) ont le droit de livrer des ordonnances qui permettent aux malades de connaître la nature et la posologie de leurs traitements. Elles permettent également au pharmacien de savoir quelle forme galénique, quel dosage, quelle posologie, et quel mode d'administration délivrer à son client ? L'ordonnance, doit être écrite lisiblement avec toutes les indications nécessaires en vue d'éviter les imprécisions et les confusions. Dès lors, les médicaments à risque toxique sont inscrits selon différents tableaux. Cette inscription, entraîne déjà des restrictions concernant leurs prescriptions et leurs délivrances. On distingue à ce niveau :

- Les substances qui ne sont inscrites à aucun tableau.
- **Le tableau C** : substances dangereuses.
- **Le tableau A** : substances toxiques.
- **Le tableau B** : les stupéfiants.

C'est l'utilisation abusive et sans avis médical que certaines substances sont recherchées suite à leurs effets euphorisants et autres. C'est pour toutes ces raisons, que le médecin psychiatre doit asseoir son pouvoir de prescripteur afin d'éviter les accoutumances et les pharmacodépendances pour ces patients. Ils ont une grande responsabilité parce qu'ils manient le large éventail des médicaments psychotropes.

Donc, la prescription des psychotropes aux différentes pathologies mentales, se définit comme tentative de régulation neurobiologique des comportements, des pensées ou des humeurs pathogènes. Parfois, ils associent au cours de leurs prescriptions habituelles d'autres médicaments dans le but d'améliorer la compliance. Jusque-là, le psychologue clinicien ne doit pas s'immiscer dans le travail de son collègue psychiatre. Il n'a pas le droit de critiquer une prescription, ni encore suggérer au patient son arrêt ou sa continuité ou bien son remplacement par d'autres produits chimiques. Il est soumis au respect des conceptions et pratiques de ses collègues. « *Le psychologue fait respecter la spécificité de son exercice et son autonomie technique. Il respecte celle des autres professionnels* » Article N°6 du code de déontologie des psychologues français. (BOURGUIGNON. O, 2006: 49).

Aujourd'hui, le développement de nouveaux traitements et les ressources limitées en santé mentale obligent les cliniciens à démontrer la rentabilité des thérapies : il existe une démarche d'outils pour évaluer l'efficacité des soins et leur impact sur la qualité de vie du patient.

Les outils standardisés de psychopathologie ont été à la base de progrès importants et ils sont devenus indispensables. Certains questionnaires et échelles peuvent se passer directement sur l'ordinateur (ceci économise du temps de travail que si l'échelle a de nombreuses questions). Une fois le diagnostic fait, un instrument pour évaluer la sévérité du trouble psychiatrique peut être appliqué. Ces outils (*rating scales*) permettent de quantifier les symptômes à un niveau émotionnel, comportemental et somatique. On peut citer plusieurs : *Montgomery-Asberg Dépression Rating Scale* (MADRS), *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A), *Hamilton depression Rating scale* (HDRS), *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS)...etc. Ces questionnaires et échelles couvrent les demandes les plus diverses, certains indiquant la nécessité d'une intervention immédiate lors d'un risque suicidaire, d'autres évaluant les besoins généraux de patients hospitalisés ou se traitant en ambulatoire.

Certains outils sont établis volontairement pour évaluer ou apprécier la sévérité d'une maladie. Ils permettent de distinguer les nuances quantitatives d'une même symptomatologie, tel que la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Alors que d'autres instruments ont été développés pour **l'évaluation des effets pharmacologiques indésirables**.

Ils permettent d'apprécier les changements au niveau de la concentration, de la vigilance, de l'endurance, de la réactivité et de la coordination motrice. Quant à l'évaluation de la qualité de vie d'un patient, implique plus que la simple amélioration des symptômes.

Ces instruments visent généralement à enregistrer la diminution des symptômes, la normalisation du fonctionnement social et la reprise des activités usuelles. On peut citer en exemple : *Quality of life Interview*, le *Lancashire Quality of life Schedule* et le *World Health Organization Quality of life Assessment* (*WHOQOL*).

• **La psychiatrie :**

C'est une branche de la médecine qui vise à diagnostiquer et traiter par le biais de la psychopharmacologie les affections mentales. Elle étudie les lois fondamentales d'apparition et de développement des troubles de l'activité nerveuse communes à de nombreuses maladies mentales. Elle s'intéresse aux questions générales de l'étiologie et de la pathogénie, à la nature des processus psychopathologiques typiques, à leurs causes, aux principes de classification, aux problèmes de réhabilitation, aux méthodes d'investigation relevant du cadre nosologique de ces maladies. Par suite de son progrès et l'élargissement de son champ d'action, certaines spécialités se sont apparues dans le champ de cette discipline :

• **La pédopsychiatrie** étudiant les maladies mentales chez l'enfant et l'adolescent.

• **La psychiatrie militaire** s'occupe des particularités des maladies mentales chez les militaires, de leur prévention et de leur traitement, ainsi que les questions d'expertise psychiatrique.

- **La psychiatrie médico-légale** élaborant les problèmes d'expertise, les critères psychiatriques d'irresponsabilité et d'incapacité, la situation juridique des malades mentaux, expertise psychiatrique du travail s'occupant des problèmes de capacité professionnelle des malades mentaux, des problèmes de compensation et de réadaptation sociale, du reclassement des invalides.
- **La psychiatrie épidémiologique** élaborant les méthodes et les formes de prophylaxie des maladies mentales, c'est-à-dire l'investigation de leur extension parmi la population et les facteurs influant sur leur propagation ainsi que sur les particularités de leur évolution et de leur issue.
- **L'hygiène mentale** s'occupant de l'étude de l'amélioration de la santé mentale de la population et de la prévention de la maladie mentale dans la société.

La psychiatrie a pour branches spécialisées la physiopathologie, la neurobiochimie, la biophysique, l'électrophysiologie...etc. Bien que discipline clinique autonome, elle est inséparable de toutes les autres disciplines de la médecine. Dans toute maladie, c'est l'organisme entier qui souffre en entier. C'est pourquoi, indépendamment du caractère de sa spécialité, tout médecin diagnostiquant une maladie quelconque, étudiant les particularités de son évolution chez un malade donné, étudie toujours l'état psychologique de celui-ci (conscience, humeur, conduite, attitude à l'égard de sa maladie).

Toute thérapeutique, y compris l'intervention chirurgicale, inclut inévitablement une influence sur le comportement psychologique, ce dont tient compte aussi un médecin quelle que soit sa spécialité.

Dans la pratique courante ce n'est pas le psychiatre qui fait le premier diagnostic d'une maladie mentale ou qui la soupçonne, mais un médecin d'une autre spécialité et principalement l'omnipraticien que les malades sollicitent en premier lieu, indépendamment du caractère de leur maladie.

C'est donc à l'omnipraticien (médecin généraliste) qu'incombe le diagnostic précoce des maladies mentales qui détermine pour une grande part la destinée du malade. A leur tour, les psychiatres s'adressent aux médecins d'autres spécialités pour l'examen et le traitement des malades mentaux. Sans étude approfondie de tous les écarts somatiques, il est impossible de comprendre de façon satisfaisante les maladies mentales, surtout leur origine.

- **La psychologie médicale : sœur jumelle de la psychiatrie :**

Elle est appliquée aux problèmes posés par la médecine. Cette discipline est très ancienne, on pourrait dire que c'est la première des psychologies appliquées. Elle est traditionnellement attachée à la psychiatrie, c'est-à-dire à cette branche de la médecine qui concerne les maladies mentales. Elle a toujours souligné la nécessité d'envisager l'organisme dans sa totalité : bio-psycho-sociale.

Elle confirme à plusieurs niveaux de réflexion, qu'il ne faut jamais négliger un aspect au profit de l'autre, faute de quoi nous nous priverions d'un mode d'approche indispensable à la compréhension, et par là même au traitement de la pathologie mentale. Comme toute psychologie appliquée, la psychologie médicale n'est pas concevable en dehors de la science psychologique en général. Mais, elle doit être délimitée par rapport à la psychiatrie, avec laquelle elle contracte des rapports étroits. La psychiatrie vise à décrire et traiter les maladies mentales.

Historiquement parlant, la psychiatrie et la neurologie étaient des sœurs jumelles fusionnelles. Sans distinction des deux domaines, il s'agit d'une seule et unique discipline «la neuropsychiatrie».

D'ailleurs, on ne saurait nier la neurologie dans les mécanismes sensoriels et perceptifs, reflexes et comportements, dans l'élaboration de la pensée et les phénomènes de conscience. La neuropsychiatrie portait ce flambeau dit-elle de « la clinique de l'encéphale ». Sachant que l'examen neurologique, procède sur le plan clinique en trois temps.

On commence d'abord par une recherche sémiologique à partir de «l'interrogatoire» sur les antécédents, date d'apparition et développement du symptôme. Ensuite, l'exploration systématique des grandes fonctions neurosensorielles, de la sensibilité superficielle et profonde, des fonctions neuromusculaires et reflexes, d'une analyse de l'équilibre, des gestes, des mouvements, de l'orientation spatiale, de la force, de la coordination.

En dernier lieu, il faut donner les localisations topographiques de la lésion présumée. Les moyens actuels de la biologie générale, l'analyse du liquide céphalorachidien, l'électroencéphalographie, les procédés de neuroradiologie, l'artériographie, la scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle...ont affiné des modes de diagnostic restés longtemps exclusivement cliniques.

En plus, le fond neurobiologique a pris une réelle importance avec les découvertes modernes de la psychophysiologie, de la neurobiochimie et de la pharmacologie. En conclusion, ce mode d'interrelation entre la neurologie et la psychiatrie met en évidence la place du système nerveux comme mode transitionnel dans l'unité corporelle et comme support de la vie de relation et de la communication.

III.IV – Les circuits des neurotransmetteurs en psychopharmacologie:

Les circuits d'action des psychotropes relèvent des récepteurs, des enzymes et des molécules. La topographie cérébrale nous renseigne également, à quel endroit s'effectuent ces mécanismes neurobiochimiques et comment agissent-ils sur les symptômes des pathologies mentales.

D'ailleurs, les progrès vertigineux de la neuro-imagerie ont permis de reconnaître et d'étudier ces circuits en état de fonction. Soit ceux dits déficients ou bien ceux subissant des effets par les psychotropes. Sans oublier aussi, les études assez poussées en neuro-anatomie qui s'avèrent plus pertinents en matière de connaissances sur les symptômes psychiatriques et leurs traitements.

Au jour d'aujourd'hui, les scientifiques savent dans quelles régions de l'encéphale, les symptômes psychiatriques prennent leur étiologie et savent également comment y intervenir en choisissant les bonnes molécules des psychotropes en vue de les atténuer.

Le cortex cérébral est composé en un amas de corps cellulaires (substance grise) et d'axones (substance blanche) considérés comme les neurones actifs névraque. C'est par là, que commence l'action psychopharmacologique. Ce qui fait que chaque neuroscientifique doit connaître toutes les régions cruciales du cerveau c'est-à-dire les 52 aires corticales. On les connaît aussi, sous leurs noms anatomique par : AIRES de KORBINIAN BRODMANN.

Les circuits synaptiques de ces régions corticales « ...ont la capacité de transformer des afférences simples en des efférences complexes qui sous-tendent des fonctions cérébrales et des comportements. » (STAHL.M.P, 2013 : 197).

Pour mieux expliciter les données, nous devons évoquer certaines aires du cortex impliquées dans les différentes fonctions mentales comme par exemple :

« **Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)**...une région importante du cortex préfrontal dont les cellules pyramidales² sont le support de divers types de fonctions cognitives, comme le fonctionnement exécutif, la résolution de problèmes et d'analyse.

- **Le cortex orbitofrontal (COF)** est la partie du cortex préfrontal située au-dessus de l'œil et de son orbite Il pourrait réguler les impulsions, les compulsions et les pulsions.
- **Le cortex cingulaire antérieur (CCA)** est la partie du cortex préfrontal qui, dans sa partie supérieure jouerait un rôle notable dans l'attention sélective.

La partie inférieure du CCA, dénommée CCA ventral ou «subgenua», est responsable de diverses émotions comme la dépression et l'anxiété.

- **Le cortex préfrontal ventromédian**, il joue un rôle également dans le traitement des émotions...
- **L'hippocampe**, qui joue un rôle important dans la mémoire et **l'amygdale** est très impliqué dans la gestion de la peur. » (STAHL.M.P, 2013 : 201).

• **Nœuds et neurotransmission :**

Plusieurs neurotransmetteurs différents proviennent de neurones qui ont leur corps cellulaire dans le tronc cérébral, et qui possèdent des axones se projetant vers le cortex préfrontal ainsi que vers de nombreuses autres aires cérébrales.

² Les **cellules pyramidales** sont un certain type de neurone. Leur nom vient de la morphologie triangulaire de leur péricaryon. Elles possèdent en outre un arbre dendritique très développé qui reçoit un grand nombre de synapses. Leur axone peut projeter à grande distance. De par leurs propriétés morphologiques, on pense que les cellules pyramidales jouent un rôle central dans l'intégration de signaux convergents. Par ailleurs, elles s'adressent aux motoneurones et ont la possibilité de commander la force de contraction des muscles. <https://Cellule-pyramidale>. [Page consultée le 25/01/2021.]

Bien qu'il existe un degré de chevauchement notable entre les aires de projection des divers neurotransmetteurs, aucun neurotransmetteur n'envoie des projections vers toutes les aires cérébrales couvertes par un autre neurotransmetteur, certainement pas vers les mêmes neurones que les autres neurotransmetteurs dans les aires cérébrales où ils se projettent en commun. Néanmoins, on pense que lorsqu'un neurotransmetteur se projette vers une aire spécifique, il a la capacité de moduler les comportements ou les fonctions cérébrales qui seraient associées à cette aire. Les réseaux de neurotransmetteurs forment le substrat moléculaire et anatomique qui « accorde » le fonctionnement des neurones au sein des circuits.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°6

Cela survient non seulement au niveau cortical, mais aussi au niveau de tous les nœuds participants aux réseaux formés par les divers circuits corticaux.

Les psychopharmacologues peuvent cibler de façon rationnelle ces réseaux et les fonctions qu'ils régulent, en choisissant et en associant des produits psychotropes agissant sur des neurotransmetteurs spécifiques dans les aires cérébrales pertinentes pour le traitement d'un patient donné. Ainsi est-il utile de savoir quel neurotransmetteur va à quel endroit, et de connaître la fonction de chaque aire cérébrale innervée.

A) La dopamine (DA) :

« La synthèse des catécholamines (DA, NA, et A) part de la tyrosine. La tyrosine-hydroxylase, une enzyme à capacité limitante dans la synthèse des catécholamines, transforme la tyrosine en lévodopa (L-DOPA), ensuite transformée en DA sous l'action de la DOPA-décarboxylase. Plusieurs enzymes du métabolisme des monoamines ont un polymorphisme. La dégradation de la DA et d'autres catécholamines se fait essentiellement par 2 enzymes, la catécholo-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO). Le principal métabolite de la DA est l'acide homovanillique (HVA).

• **Systèmes Dopaminergiques :** La DA est impliquée dans de nombreuses FCS et fonctions corporelles : motricité, motivations, attentions, cognition, sensibilité à la récompense et même influence sur les horloges biologiques.

Les corps neuronaux à DA au niveau du tronc cérébral forment cinq systèmes ayant des différences propres issues de 8 groupes de neurones dopaminergiques.

• **Voies Nigrostriées :** Sur le plan de la physiologie, ces voies sont importantes pour la motricité, l'initiation des comportements et le niveau d'activation. Elles sont également impliquées dans la cognition. Un niveau d'activité bas se traduit par le manque d'initiation, l'aboulie, des difficultés de la mémoire de travail et d'autres fonctions exécutives.

Un niveau d'activité élevé se traduit par des stéréotypies motrices, une euphorie, une irritabilité, une idéation répétitive et des idées de concernement. La maladie de Parkinson touche ce système dopaminergique. L'activité dopaminergique préfrontale et striatale est en équilibre et les effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques s'expliquent par leurs effets à ce niveau.

• **Voies Mésocorticales :** Ces voies exercent un effet inhibiteur sur le cortex préfrontal, étant donné la prévalence de récepteurs D1. La cognition, la vigilance et la mémoire sont modulés par ces voies dopaminergiques. Les effets indésirables des antipsychotiques sur les perceptions sont peut-être générés à ce niveau.

• **Voies mésolimbiques :** Ces voies sont importantes en psychiatrie et en psychopharmacologie : des anomalies pourraient exister à ce niveau lors des états anhédoniques ou maniaques (hypothèse dopaminergique des troubles de l'humeur) ces voies sont celles de l'autostimulation et des toxicomanies, puisque toutes les drogues augmentent le niveau de libération de la DA dans le noyau accumbens.

Les neurones dopaminergiques ont cette caractéristique de s'activer lors de la présence d'une récompense, mais également lorsque les indices ont suggéré la survenue proche de la récompense (Schultz, 1988). Ces neurones dopaminergiques servent donc à la génération de prédiction en fonction des apprentissages antérieurs.

Si la prédiction n'est pas réalisée, ils interrompent leur activité, ce que l'on nomme *le prédiction-error signal*. Ce signal aboutit à une réponse électrique du cortex cingulaire antérieur intitulée *error-related negativity*.

Cette partie du cortex participe à la fois aux avertissements données à d'autres régions du cerveau, au néocortex par exemple, à l'hypothalamus (pour générer la réponse de stress et les processus décisionnels).

• **Voies tubéroinfundibulaires :** La DA est un facteur inhibiteur de la sécrétion de la prolactine. Ces voies sont le lieu de l'action des antipsychotiques sur cette hormone. » (SCHULTZ, P, 2012 : 288).

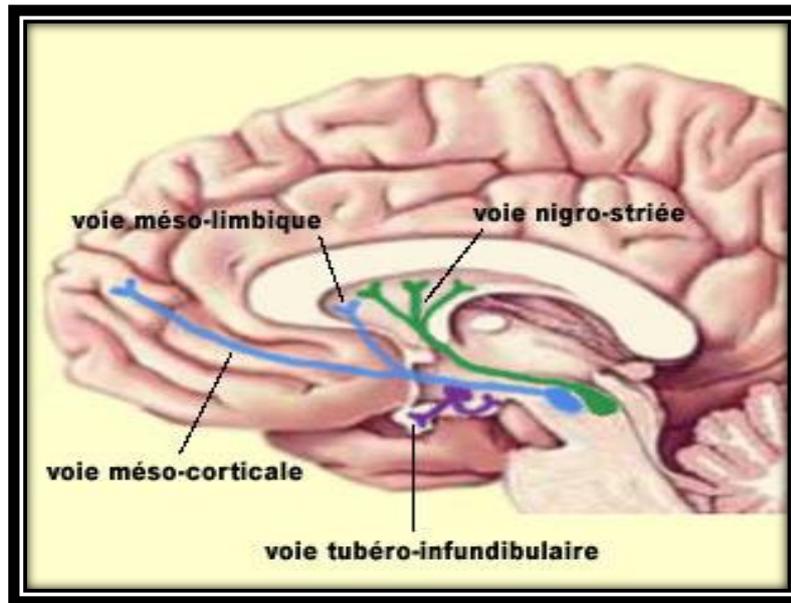
Anatomiquement parlant, « Les principales voies dopaminergiques naissent essentiellement, mais pas uniquement, dans les centres de neurotransmetteurs situés dans le tronc-cérébral, notamment dans l'aire tegmentale ventrale et dans la substantia nigra (substance noire, dite aussi locus niger), pour se projeter vers de nombreuses aires cérébrales, mais relativement peu vers le cervelet ou la moelle épinière.

Ces neurones dopaminergiques interviennent dans les mouvements, la récompense, la cognition, la psychose et dans de nombreuses autres fonctions. On a récemment mis en évidence une innervation dopaminergique significative du thalamus.

A la différence des autres voies dopaminergiques, ce « système dopaminergique thalamique » prend son origine dans des sites multiples, notamment dans la substance grise péri-aqueducale, le mésencéphale ventral, des noyaux hypothalamiques et les noyaux parabrachiaux latéraux.

Le système dopaminergique thalamique pourrait contribuer à filtrer l'information qui est transférée à travers le thalamus en direction du néocortex, du striatum et de l'amygdale ; il a également été impliqué récemment dans la régulation de l'éveil et du sommeil.

Le petit réseau incertohypothalamique, qui prend son origine dans une aire cérébrale appelée zona incerta, ...; il innerve des noyaux de l'amygdale et de l'hypothalamus qui interviennent dans les comportements sexuels...



Source : <https://www.google.com/search?q=la+voie+nigrostri%C3%A9e&sxsrf=ALeKk018pLa8kqTYjgruQ0pt->

• **Dopamine et psychotropes** : Tous les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs à la DA, et les variations génétiques des gènes codant pour ces récepteurs peuvent modifier la réponse aux antipsychotiques.

La DA est un neuromédiateur qui a un impact important dans la schizophrénie – les produits qui stimulent sa libération, comme par exemple l’amphétamine et la cocaïne, peuvent être à l’origine de symptômes semblables à ceux de la schizophrénie. L’absence de DA est responsable de la maladie de Parkinson.

Les neuroleptiques qui agissent sur cette voie sont efficaces dans la schizophrénie, mais (en dehors de la clozapine à petite dose) ne doivent jamais être utilisés chez les parkinsoniens.

Certains médicaments antidépresseurs ont un mécanisme d’action dopaminergique: la tianeptine inhibe la recapture de la DA, tandis que la venlafaxine inhibe la recapture de la NA, de la 5-HT et de la DA. Certains auteurs considèrent que le mode d’action final de l’action antidépressive est lié à la libération de DA.

Le méthylphénidate est un agoniste dopaminergique indirect utilisé dans le traitement des troubles déficitaires de l’attention avec hyperactivité chez l’enfant. La dopamine est aussi le neuromodulateur du système de récompense et de la dépendance aux substances «addictives» (cocaïne, morphine, amphétamines, cannabis [tétrahydrocannabinol], nicotine...). Le système dopaminergique est difficile à étudier, car les effets de la DA peuvent être attribués à la noradrénaline à laquelle elle donne naissance. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :443).

B) La noradrénaline (NA) :

La DA est transformée en NA sous l’action de la dopamine-β-hydroxylase (DBH). La phényléthanolamine-N- méthyltransférase (PNMT) métabolise ensuite la NA en A.

- **Systèmes Noradrénergiques** : On estime qu'il y a moins de 30 000 neurones à NA, ce qui semble insuffisant pour gérer des FCS comme la programmation, mais suffisant pour moduler le niveau d'activité de régions cérébrales, le plus souvent dans le sens d'une activation, donc avec des répercussions sur l'attention.

Les corps cellulaires noradrénergiques se trouvent dans 7 groupes de neurones, A1 à A7, de position dorsale, dont le locus coeruleus (LC ou complexe céruléen), ou ventral, situés dans le tronc cérébral, en dessous du cervelet. La NA est aussi synthétisée dans de nombreuses structures périphériques du système sympathique, ainsi que par les glandes surrénales.

- **Faisceau Noradrénergique dorsal** : Les axones du faisceau noradrénergique dorsal innervent de nombreuses régions du système nerveux : moelle épinière, cervelet, ensemble du néocortex et hippocampe. Les neurones du LC sont en grande majorité noradrénergiques et quasiment toutes la NA du néocortex proviendrait du LC.

- **Faisceau Noradrénergique ventral** : Les axones partent des noyaux ventraux (faisceau noradrénergique ventral) innervent le tronc cérébral et l'hypothalamus. Ces voies efférentes atteignent des cibles dans l'ensemble du cerveau. » (SCHULTZ. P, 2012 : 290)

«Les principales projections noradrénergiques... proviennent en grande partie d'un centre de neurotransmetteurs du tronc cérébral dénommé locus coeruleus, mais aussi d'un système cellulaire noradrénergique dans une autre région du tronc cérébral appelée tégmentum latéral. Des projections spinales naissent des corps cellulaires noradrénergiques dans les parties basses (caudales) des centres de neurotransmetteurs du tronc cérébral et régulent les circuits de la douleur.

Des projections noradrénergiques ascendantes prennent leur origine dans les parties intermédiaires et supérieures (rostrales) des centres du tronc cérébral et se projettent de façon diffuse dans le cerveau, notamment dans la plupart des régions où aboutissent aussi les voies sérotoninergiques ; il y a cependant peu de projections noradrénergiques vers le striatum et le nucleus accumbens...

- **Noradrénaline et psychotropes** : La majorité des antidépresseurs imipraminiques ainsi que la venlafaxine, le milnacipran et la duloxétine ont des propriétés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. La mirtazapine et la miansérine bloquent les récepteurs α_2 présynaptiques. Plusieurs neuroleptiques classiques possèdent une activité antagoniste des récepteurs β_1 . La lévomépromazine, un des plus sédatifs, est un puissant antagoniste des récepteurs β_1 noradrénergiques. Pour Carlsson, «un tel blocage des récepteurs α_1 peut très bien contribuer à l'activité antipsychotique».

Cependant, leur activité antipsychotique n'est pas bien corrélée au blocage des récepteurs α_1 , contrairement à ce que l'on observe avec les récepteurs DA2. La CLOZAPINE, la RISPERIDONE et L'OLANZAPINE sont de puissants antagonistes α_1 . Pour BALDESSARINI et al., c'est ce qui leur confère leur caractère atypique, plus que leurs propriétés bloquantes des récepteurs sérotoninergiques.

C) La sérotonine (5-HT) :

«La 5-HT circulante ne passe pas la barrière hémato-encéphalique ; elle doit donc être synthétisée au niveau cérébral. Il existe un transporteur du tryptophane et d'autres acides aminés. Le tryptophane est hydroxylé en OH-tryptophane (commercialisé comme antidépresseur et présent dans la plante Griffonia simplicifolia). Le tryptophane hydroxylase existe sous 2 formes, la forme 1 qui se trouve à la périphérie et la forme 2 qui se trouve dans le cerveau, au niveau du raphé (on peut identifier les neurones sérotoninergiques du raphé sur la base de leur contenu en tryptophane-hydroxylase-2).

Dans le cerveau, l'étape limitante de la synthèse de la 5-HT est la tryptophane hydroxylase-2 et en périphérie et dans la glande pinéale, c'est la tryptophane hydroxylase-1. L'OH-tryptophane est ensuite décarboxylé par une enzyme peu spécifique (la décarboxylase d'acide aminé lévogyre) en 5-HT. Sous l'action de la MAO et d'un aldéhyde déshydrogénase, la 5-HT est métabolisée en acide 5- hydroxo-indolacétique ou 5-HIAA. Dans la glande pinéale, la 5-HT est métabolisée en mélatonine, en cinq étapes enzymatiques.

• **Systèmes sérotoninergiques :** Les noyaux sérotoninergiques sont au nombre de 9, numérotés B1 à B9. Ils sont répartis bilatéralement autour de la ligne médiane du tronc cérébral, dans les noyaux du raphé.

Les groupes de B6 à B9 innervent le cortex et d'autres régions; les autres noyaux ont de multiples contacts entre eux, ainsi qu'avec le cervelet et la moelle épinière.

Chez l'homme, les différents noyaux sérotoninergiques contiennent environ 200 000 neurones et ils ne sont pas aussi facilement distingués entre eux que chez le rat ; les noyaux les plus importants sont le raphé médian et le raphé dorsal, qui assurent la quasi-totalité de l'innervation cérébrale sérotoninergique (ubiquitaire dans le SNC)... » (SCHULTZ. P, 2012 : 292)

Les principales projections sérotoninergiques...naissent dans plusieurs groupes de noyaux distincts dans les centres de neurotransmetteurs du tronc cérébral. Les noyaux supérieurs (rostraux) comprennent les noyaux du raphé dorsal et médian ainsi que le nucleus linéaris et le raphé pontis. Les projections provenant de ces noyaux innervent de façon diffuse la plupart des aires cérébrales représentées, y compris le cervelet, et elles contrôlent une large gamme de fonction comme l'humeur, l'anxiété, le sommeil et bien d'autres. Les noyaux sérotoninergiques inférieurs (caudaux) comprennent le raphé magnus, le raphé pallidus et le raphé obscurus, et ils ont des projections plus limitées en direction du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière où ils pourraient réguler les voies de la douleur.

• **Sérotonine (5-HT) et psychotropes :** Certains imipraminiques ont une affinité plus importante pour la 5-HT que pour la NA. Les ISRS constituent une classe d'antidépresseurs à part entière. L'antagonisme du récepteur 5-HT_{2C} par les antipsychotiques atypiques dans le cortex peut nettement augmenter la libération de dopamine.

Cet antagonisme du récepteur 5-HT_{2C} peut, *via* l'augmentation de la libération de DA dans le cortex frontal, contribuer à l'effet bénéfique de certains médicaments sur les fonctions cognitives et les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les agonistes 5-HT_{1A} de la famille des azapirones ont été commercialisés comme anxiolytiques en potentielle alternative aux benzodiazépines. Les bloqueurs des récepteurs 5-HT₂ ont été pressentis comme d'éventuels anxiolytiques, sans résultats probants. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :440).

D) L'acétylcholine (ACh) :

« La choline, précurseur de l'ACh, se trouve soit dans la cellule comme molécule des métabolismes intermédiaires, soit est captée par un processus actif qui l'extrait de la circulation. Elle est transformée en ACh par la choline acétyltransférase (ChAT).

En histologie, la localisation présynaptique de la ChAT permet d'identifier par marquage immunohistochimique les neurones cholinergiques (c'est-à-dire synthétisant l'ACh). Le catabolisme de l'ACh se fait par les cholinestérases, localisées dans les neurones non cholinergiques recevant des projections cholinergiques.

Il existe 2 types principaux de cholinestérases, l'acétylcho-linestérase (AChE) et la pseudo-cholinestérase ou butyrylcholinestérase (BuChE). La BuChE est d'origine hépatique, se trouve en circulation dans le sang et métabolise divers esters, ceux d'origine alimentaire et ceux des antipsychotiques injectables à action prolongée, ou encore certains insecticides.

La BuChE est codée par un autre gène que l'AChE, et diverses variantes alléliques existent (l'une d'elle est à l'origine de l'apnée à la succinylcholine, une situation où le patient reste paralysé quelques heures après le réveil de l'anesthésie).

La distinction historique entre récepteurs nicotiques (avec la nicotine comme agoniste et la d-tubocurarine comme antagoniste) et muscariniques (avec la muscarine comme agoniste et l'atropine comme antagoniste) reste valable, mais a été étendue avec la découverte des sous types de récepteurs.

• **Systèmes cholinergiques :** Le rôle de l'ACh dans la transmission parasymphatique est contenu depuis des années 1920, mais sa présence dans le cerveau n'a été prouvée que dans les années 1950. Les neurones cholinergiques sont de trois types : interneurons ayant des projections locales (surtout dans le striatum), neurones à projection à distance et motoneurons de la moelle épinière.

Les neurones à projection à distance se trouvent dans des groupes de noyaux numérotés de Ch1 à Ch8 ; l'un de ces noyaux est le noyau de Meynert, qui innerve surtout le cortex cérébral et l'amygdale. » (SCHULTZ. P, 2012 : 295)

Les projections cholinergiques...naissent du tronc cérébral... celles qui prennent leur origine dans le prosencéphale basal.

Certains des corps cellulaires cholinergiques ne sont pas représentés, par exemple ceux du striatum ainsi que ceux du tronc cérébral qui innervent les neurones du système nerveux autonome oculomoteur et préganglionnaire...

Ils pourraient réguler l'éveil, la cognition, et de nombreuses autres fonctions. Cette innervation cholinergique ascendante provient de quatre petits noyaux du tronc cérébral. Une deuxième source, peut être encore plus importante, d'innervation cholinergique cérébrale sont des corps cellulaires résidant dans un ensemble de noyaux du prosencéphale basal...Cela inclut une région appelée nucleus basalis ou noyau de la base (de Meynert) ainsi que le nucleus septalis medialis (noyau médian du septum) et le stria diagonalis (bandelette diagonale de Broca)...On pense que ces fibres cholinergiques jouent un rôle primordial dans la mémoire.

• **Acétylcholine et psychotropes** : Les médicaments qui augmentent la concentration de l'acétylcholine améliorent la mémoire. Ils augmentent la concentration de l'AChe en inhibant les enzymes de la dégradation de l'AChe (AChE et BuChE). Le donépézil (ARICEPT®) est un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer. Il inhibe l'AChE sans agir sur la BuChE. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :445).

E) L'histamine :

« L'histamine circulante est contenue en majorité dans les leucocytes basophiles. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique : dans le cerveau, l'histamine est formée à partir de l'histidine, par une décarboxylase non spécifique et, moins efficacement, par une décarboxylase non spécifique des acides aminés aromatiques.

Il ne semble pas exister de transporteurs pré-synaptiques pour l'histamine. La neurotransmission histaminergique est interrompue du fait de l'activité d'une enzyme de dégradation de l'histamine, l'histamine méthyltransférase (HMT), spécifique pour le catabolisme de l'histamine en télé-méthylhistamine, qui ensuite désaminée par le MAO-B.

• **Système histaminergique** : L'histamine cérébrale se trouve en partie dans les neurones et en partie dans d'autres structures (mastocytes, paroi des vaisseaux, etc.) Les neurones synthétisant l'histamine se trouvent dans la région tubéromamillaire de l'hypothalamus postérieur. Certains de ces neurones n'ont pas d'efférences hors de l'hypothalamus, alors que les autres innervent quasiment toutes les structures du SNC. Les principales projections vont vers les structures mésolimbiques (récepteurs H1) et vers le cortex et les régions CA3 et CA1 de l'hippocampe (récepteurs H2).

Les neurones tubéromamillaires, de grande taille, contiennent aussi de d'autres NT, des neuropeptides (NP) et des enzymes : met- enképhaline, substance P, galanine, thyrolibérine, MAO, acide glutamique décarboxylase.

Les afférences sur ces neurones indiquent que les monoamines, la substance P et le neuropeptide Y peuvent moduler le système histaminergique. Les neurones histaminergiques sont en contact étroit avec les cellules gliales, ainsi qu'avec le liquide céphalorachidien. » (SCHULTZ. P, 2012 : 292).

«Ce neurotransmetteur intéressant provient d'une seule petite région de l'hypothalamus dénommé le noyau tubéromammillaire (NTM), qui appartient également à « l'interrupteur veille-sommeil » et joue donc un rôle capital dans l'éveil, la vigilance et le sommeil. Le NTM est un petit noyau bilatéral qui fournit des afférences histaminergiques à la plupart des régions cérébrales et à la moelle épinière.» (STAHL.M.P. P, 2013 : 202-207).

• **Histamine et psychotropes** : De nombreux psychotropes possèdent des propriétés anti-H1 qui expliquent les effets hypnotiques. Les antihistaminiques H1 ont donné naissance au premier neuroleptique, la chlorpromazine. La clozapine (Leponex®) a une forte affinité pour les récepteurs H1. L'hydroxyzine est utilisée maintenant pour ses propriétés tranquillisantes et sédatives. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :445).

F) L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) :

« Le GABA, découvert vers 1950 est le NT inhibiteur le plus abondant du SNC. Sa concentration tissulaire est très supérieure à celle des monoamines par un facteur d'environ 1000. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique (un acide aminé exciteur), par l'acide glutamique décarboxylase (GAD). Après libération dans la fente synaptique, le GABA est recapté dans la terminaison nerveuse par des transporteurs sélectifs, dont il existe plusieurs types différents, spécifiques des neurones ou des cellules gliales.

Le GABA recapté par les cellules gliales est métabolisé par la GABA-oxoglutarate transaminase (GABA-T), puis au travers d'une partie du cycle de Krebs (GABA-shunt), du GABA est synthétisé à nouveau, qui est utilisable pour la neurotransmission.

• **Systèmes GABAergiques** : Le GABA représente le principal NT inhibiteur, l'autre étant la glycine. Environ 30% des cellules du SNC ont des récepteurs pour le GABA ; dans certaines régions, les cellules GABAergiques sont majoritaires.

Beaucoup fonctionnent comme interneurons, dans presque, dans presque toute la substance grise cérébrale (néocortex cérébral et cortex cérébelleux), dans l'hippocampe, le striatum, le thalamus et l'hypothalamus, d'autres noyaux centraux et les systèmes réticulés du tronc.

Le système GABAergique a quelques voies longues, par exemple entre le striatum et le locus niger et du pallidum vers l'hypothalamus ou l'habenula. Les cellules de Purkinje du cervelet sont GABAergiques et leurs axones forment une voie longue sortant du cortex cérébelleux.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°7

CHAPITRE III

GENERALITES SUR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

Les récepteurs GABA-A étant de différents types, il importe d'analyser la répartition de leurs sous-unités, pour comprendre les circuits fonctionnels et étudier la sensibilité différentielle des sous-unités sensibles aux benzodiazépines.

La sous-unité $\alpha 1$ est ubiquitaire, la sous-unité $\beta 2$ également, l' $\alpha 2$ se trouve dans le système limbique et les motoneurones, l' $\alpha 3$ dans le système réticulé activateur, l' $\alpha 5$ dans l'hippocampe, ainsi que l' $\alpha 4$ et l' $\alpha 6$. » (SCHULTZ. P, 2012 : 294).

• **GABA et psychotropes** : Les médicaments sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, anticomitiaux, agissent via le récepteur GABAA. Tel est le cas des benzodiazépines, des barbituriques, de l'imidazopyridine et des cyclopyrrolones. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :446)

A) **La glycine** : La glycine est un acide aminé synthétisé à partir de la sérine.

• **Systèmes Glycinerigues** : Les acides aminés excitateurs (AAE) endogènes sont essentiellement le glutamate et l'aspartate.

Ils ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et doivent être synthétisés dans le cerveau, à partir du glucose (cycles de Krebs) et d'autres précurseurs, tels que l'acide α -cétoglutarique et glutamine.

Les enzymes impliquées sont la glutamate déshydrogénase, l'acide α -cétoglutarique transaminase, et d'autres. Les cellules gliales jouent un rôle important pour fournir aux neurones les précurseurs des AAE : ils captent le glutamate et le transformer en glutamine, laquelle est transmise aux neurones (qui synthétisent le glutamate par l'action de la glutaminase sur la glutamine).

La concentration de glutamate dans le SNC est plus élevée que celle du GABA (dont il est par ailleurs le précurseur).

• **Système des acides aminés excitateurs** : Le glutamate et l'aspartate sont les principaux AAE. La plupart des neurones ont des récepteurs d'AAE sur leur surface.

Les voies nerveuses libérant des AAE sont courtes et intracorticales, ou vont du cortex vers l'amygdale, le thalamus, la substance noire et d'autres noyaux. (SCHULTZ. P, 2012 : 294-295).

B) L'adénosine et adénosine triphosphate :

« L'ATP et l'adénosine ont une structure de nucléotide et sont largement répandues dans l'organisme, ayant des fonctions multiples.

• **Systèmes Adénosynergiques** : les effets pharmacologiques de l'adénosine sont connus : effets dépresseurs sur le cerveau, le système cardiovasculaire et d'autres organes. L'adénosine inhibe la libération des NT comme la DA, le GABA, le glutamate, etc. A fortes doses, elle induit une ataxie, voire une catalepsie.

Par ailleurs, BZD inhibent la recapture de l'adénosine et de l'inosine, un produit de la déamination de l'adénosine, lequel est un ligand du récepteur à BZD.

• **Adénosine triphosphate** : L'ATP, qui se trouve dans les cellules en concentration élevées, est une réserve d'énergie pour le métabolisme.

CHAPITRE III

GENERALITES SUR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

L'hypothèse que cette molécule ubiquitaire fonctionne aussi comme un NT a été démontrée sur la base de la présence de granules de libération contenant de l'ATP, ainsi que du clonage d'une famille de récepteurs membranaires à l'ATP qui, lorsqu'ils sont exprimés dans des oocytes de batraciens, enclenchent la cascade des seconds messages intracellulaires, en particulier celle de l'IP3.

C) Anandamide:

L'anandamide et le 2-arachidonylglycérol sont 2 des endocanna-binoïdes connus, représentant d'une classe de lipides endogènes de petit PM, qui ont des effets analogues à ceux du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ THC) (Devane et al., 1992 ; Evans et al., 1992).

Une hydrolase d'acides gras interrompt leurs effets. La cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) métabolise les 2 et les transforme en des produits sans affinité pour les récepteurs.

• **Systèmes Anandaminergiques :** De façon générale, les endocannabinoïdes ont un effet inhibiteur sur la neurotransmission GABAergique et glutamatergique et ils jouent un rôle dans les émotions (Mechoulam et al., 1994), ainsi que dans l'évaluation des sensations douloureuses aux différents niveaux du névraxe.

Chez les souris, l'invalidation (Knock-out) du récepteur CB1 diminue la dépendance aux opiacés. Les agonistes du récepteur CB1, par exemple le Δ THC, modulent le fonctionnement des neurones et influencent la libération d'autres NT : le fonctionnement des systèmes GABAergiques et dopaminergiques est potentialisé, notamment les neurones dopaminergiques des voies mésolimbiques. Le rimonabant, un antagoniste et agoniste inverse du récepteur CB1, a une certaine efficacité dans le contrôle de l'appétit et de l'appétence aux drogues, mais sa commercialisation a été suspendue à cause de l'induction d'états dépressifs. Des inhibiteurs du transporteur d'anandamide sont en cours d'évaluation, de même que des inhibiteurs de l'enzyme de dégradation des endocannabinoïdes.

• **Systèmes des récepteurs Sigma :** Les récepteurs sigma représentent des sites de fixation qui ont été considérés d'abord comme liés aux effets psychotomimétiques de certains opiacés, tels que la pentazocine ou la cyclazine, puis considérés comme sites de fixation de la phencyclidine (PCP). On connaît encore mal les ligands endogènes de ces récepteurs. Les récepteurs sigma ont été mis en évidence dans plusieurs régions du cerveau, dont les structures limbiques.

Un seul des 2 récepteurs (sigma1) est cloné. Les souris invalidées (Knock-out) pour le récepteur sigma1 ne montraient pas d'anomalies phénotypiques.

La fluoxétine, la fluvoxamine, la sertraline, le citalopram, l'imipramine, la clorgyline et d'autres antidépresseurs ont une certaine affinité pour le récepteur sigma1, suggérant que les agonistes sigma1 auraient un effet antidépresseurs (mais il faut se méfier de conclusions fondées sur des arguments aussi indirects). D'autres substances exogènes se liant à ces récepteurs sont la cocaïne, le dextrométhorphan, l'halopéridol et d'autres antipsychotiques, la PCP et la pentazocine.

D) Modulateurs endogènes des neurotransmetteurs classiques:

Des molécules endogènes modulent le fonctionnement des neurotransmetteurs classiques. Certaines de ces modulations se font par un mode d'action comparable à ceux des antidépresseurs ou des anxiolytiques (on ne connaît pas de molécule endogène ayant les modes d'action des antipsychotiques).

CHAPITRE III
GENERALITES SUR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

- **Systèmes des Amines traces :** Les amines traces (tyramine, phényléthylamine, tryptamine, octopamine, et 3-iodothyronamine) sont des dérivés de monoamines qui contrairement aux NT classiques, ne sont pas stockées dans des granules. Elles sont en concentration faibles dans les terminaisons nerveuses et modulent les monoamines, les systèmes glutamatergiques ou d'autres systèmes de neurotransmission. Leur métabolisme est complexe, avec de nombreux isomères et métabolites actifs.» (SCHULTZ. P, 2012 : 296-298).

CHAPITRE IV:
LES PSYCHOTROPES.

IV.I- LES PSYCHOTROPES GÉNÉRALITÉS:

IV.I.I- LES PSYCHOLEPTIQUES :

IV.I.I.I- Les Neuroleptiques

IV.I.I.II- Les Tranquillisants.

IV.I.I.III- Les Hypnotiques.

IV.I.II- LES PSYCHOANALEPTIQUES :

IV.I.II.I- Les Thymoanaleptiques.

IV.I.II.II- Les Nooanaleptiques.

IV.I.II.III- Les Psychotoniques.

IV.I.III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES.

IV.II- LES PSYCHOTROPES CLASSIFICATION:

IV.II.I - LES PSYCHOLEPTIQUES :

IV.II.I.I- Les Neuroleptiques.

IV.II.I.II- Les Tranquillisants.

IV.II.I.III- Les Hypnotiques.

IV.II.II- LES PSYCHOANALEPTIQUES :

IV.II.II.I- Les thymoanaleptiques.

IV.II.II.II- Les Nooanaleptiques.

IV.II.II.III- Les Psychotoniques.

IV.II.III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES.

IV.I- LES PSYCHOTROPES GÉNÉRALITÉS :

Au cours de mes lectures du livre de TH. LEMPERIERE & A.FELINE intitulé : «*la psychiatrie d'adulte*», elles avancent que « Les traitements chimiothérapeutiques ont pris une place importante dans la thérapeutique psychiatrique : ils sont responsables pour une grande part d'un profond bouleversement dans les modes de prise en charge des malades mentaux. La possibilité de modifier rapidement des symptômes autrefois peu accessibles aux thérapeutiques, tels les états d'agitation, les états catatoniques, les grands accès dépressifs, les processus délirants, a entraîné une modification des conditions d'hospitalisation des malades en période aiguë et permis de nouveaux modes d'assistance des malades atteints de psychoses chroniques (réinsertion plus rapide dans le milieu familial et socioprofessionnel, diminution des temps d'hospitalisation au profit de prises en charge plus souples dans les hôpitaux de jour, foyers de nuit, ateliers protégés, dans le cadre de la psychiatrie de secteur).

Les traitements chimiothérapeutiques, en atténuant l'aspect souvent dramatique et impressionnant des symptômes psychiatriques aigus, contribuent également à modifier les relations des malades mentaux et leur entourage : cette atténuation des attitudes de rejet concerne aussi le personnel soignant, conscient de disposer de toutes circonstances et particulièrement devant un épisode aigu de moyens d'assistance rapides et efficaces.

Les méthodes chimiothérapeutiques s'intègrent dans un mode de prise en charge pluridimensionnel : loin de s'opposer aux méthodes psychothérapeutiques et aux thérapeutiques institutionnelles, elles doivent souvent y être associées pour favoriser le meilleur développement.» (LEMPERIERE. TH & FELINE .A, 1977: 367).

Cette méthode de soins on l'appelle communément, « méthode intégrative » où, psychotropes et psychothérapies sont associés en parallèle pour toute conduite à tenir.

« Les médicaments psychotropes assurent, avec une assez grande fréquence, des rémissions symptomatiques dans les affections mentales les plus graves (psychoses) ouvrant ainsi la voie aux thérapeutiques psychos et sociothérapeutiques et permettent une amélioration substantielle, mais encore loin d'être totale, du pronostic d'ensemble des affections psychotiques.

D'autre part, ces chimiothérapies ont transformé l'univers de la psychiatrie. L'apaisement des troubles psychomoteurs majeurs a permis une « désaliénation » progressive des services hospitaliers, leur ouverture, le retour et l'intégration, au moins partielle, des psychotiques dans la cité. Enfin, les thérapeutiques chimiques ont profondément modifié la sémiologie psychiatrique. Mais, il ne faut pas oublier :

1/ qu'avant l'ère des chimiothérapies :

- a) Un certain nombre d'états pathologiques guérissent spontanément (manie, mélancolie, bouffées délirante, etc...);
- b) Il existait quelques thérapeutiques puissantes :
 - Sismothérapie, dans la mélancolie,
 - Insulinothérapie, dans la schizophrénie,

2/ que les chimiothérapies ne constituent qu'une partie des traitements d'ensemble des maladies mentales. » (HANUS.M, 1982 :135)

D'une façon générale, les psychotropes sont formés par des substances chimiques agissant sur le système nerveux. Ils sont prescrits pas des médecins au cours d'exercice de leur fonction. Le consommateur, ne peut les procurer ou consommer sans un avis médical avéré et transcrit en toute uniformité sur une ordonnance. Les psychotropes ont pour objectifs d'apporter un effet thérapeutique qui soulage et atténue les symptômes de la maladie mentale et améliorent la qualité de vie du patient. Ce genre de médicaments, sont prescrits comme réponse thérapeutique aux maladies mentales. Chaque prescription médicamenteuse obéit aux diagnostics et aux statistiques des troubles mentaux jusque –là formulés dans les différents DSM et CIM.

Les psychotropes sont des médicaments qui agissent sur les mécanismes neurobiochimiques du système nerveux central afin d'améliorer les altérations et les dysfonctionnements des activités mentales.

Selon leurs propriétés spécifiques, ils se fixent sur les « récepteurs » des neurones et entraînent des modifications dans le but d'améliorer la neurotransmission.

L'efficacité des psychotropes dépend de plusieurs facteurs, où il importe de tenir compte des données de l'expérience clinique et de la recherche. Elle est considérée plus grande lorsqu'il y a respect de la règle des cinq D : diagnostic, détermination (ou choix) du produit, dose, durée du traitement et dialogue.

- 1) « **Diagnostic** » : le diagnostic est la première étape qui conditionne le choix d'un traitement. Il importe de souligner son importance, car une prescription médicamenteuse basée sur une erreur de diagnostic peut non seulement retarder la guérison mais aussi aggraver la symptomatologie clinique.
- 2) **Choix du produit** : le diagnostic, les antécédents thérapeutiques et l'état clinique actuel du patient sont autant de facteurs qui déterminent le choix d'un produit, ainsi que le profil d'effets indésirables et la sécurité d'emploi du produit. Si la plupart des psychotropes d'une même classe possèdent une efficacité équivalente, les réactions du patient au traitement diffèrent, ainsi que les risques liés au surdosage (dose toxique ou létale). Les médicaments ne devraient pas être choisis sur la base de leurs effets sédatifs...
- 3) **Dose** : Les deux causes les plus fréquentes de l'échec d'un traitement sont la prescription à doses non thérapeutiques et l'inadéquation de l'essai thérapeutique. Il est établi que les antidépresseurs ont une efficacité plus grande quand ils sont prescrits à des posologies supérieures...L'apparition d'effets secondaires à ces posologies risque de diminuer la compliance, et les praticiens hésitent souvent à proposer une augmentation de la posologie par paliers chez les patients se plaignant des effets secondaires...
- 4) **Durée** : pour la plupart des psychotropes, une durée minimale de traitement de 3 semaines est nécessaire avant de pouvoir évaluer leur efficacité. Dans des conditions idéales, l'essai thérapeutique devrait se poursuivre sur 4 à 6 semaines, si l'état clinique du patient le permet. Il est important de savoir que les effets thérapeutiques apparaissent généralement après une longue période. Certains patients répondront plus rapidement que d'autres.

5) **Dialogue** : Les effets secondaires seront perçus différemment, si le patient a été prévenu par le praticien. Il est nécessaire cependant de différencier les effets secondaires fréquents et probables de ceux, rares ou imprévisibles.

Il importe de tenir compte de certains apriorismes ou du sens que prend la prise de médicaments pour les patients ; pour certains, elle signifie qu'ils sont réellement malades, qu'ils ne contrôlent plus leur vie, ou qu'ils risquent de devenir dépendants et de prendre un médicament toute leur vie.

Une manière simple d'aborder ces préoccupations consiste à décrire le trouble psychiatrique comme étant partiellement une maladie ou un déséquilibre chimique, au même titre que le diabète est une maladie du pancréas. Les psychiatres devront expliquer la différence entre les substances addictives qui altèrent le fonctionnement cérébral et les médicaments utilisés dans le traitement des troubles émotionnels. » (KAPLAN H.I & SADOCL B.J, 1998 : 339).

IV.I.I - LES PSYCHOLEPTIQUES :

« Ce sont toutes les substances pharmacodynamiques, naturelle ou synthétiques, qui ont une action sédatrice sur le système nerveux et donc sur l'activité mentale.

On distingue :

IV.I.I.I- Les Neuroleptiques :

Qui ont un effet sédatif sur l'ensemble de l'activité *mentale*. Ils sont divisés en :

- Dérivés phénothiazinés,
- Groupe des butyrophénones,
- Résépiniques.

Les neuroleptiques sont des médicaments très actives, susceptibles d'entraîner de nombreux effets secondaires.

IV.I.I.II- Les Anxiolytiques ou Tranquillisants :

Ce sont des molécules destinées au traitement des manifestations émotionnelles et somatiques de l'anxiété. Ils agissent essentiellement sur l'humeur et l'affectivité surtout lorsqu'elles sont anormales. En pratique, ce sont des sédatifs de l'angoisse et de ses conséquences. Les tranquillisants sont très nombreux et appartiennent à des familles chimiques très différentes. Dans ce groupe, deux séries se signalent par l'importance et la constance de leur action tranquillisante :

- La série carbamatée : EQUANIL, PROCALMADIOL et ses dérivés carbamatés : ATRIUM par exemple, etc.
- La série « diazépine » : VALIUM, TRAXENE, etc...

IV.I.I.III- Les Hypnotiques :

Ou dépresseurs de la vigilance, ils sont divisés en :

- Hypnotiques barbituriques,
- Hypnotiques non barbituriques.

L'action des hypnotiques est potentialisée par les drogues des deux groupes suivants.

Deux remarques sur les psycholeptiques :

1°/ Les médications neuroleptiques, en particulier anti-comitiales et antiparkinsoniennes sont classiquement exclues du cadre des « psychotropes »

Car, si elles possèdent une action élective sur certaines structures nerveuses, elles n'ont pas d'activité générale sur la vie mentale.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°8

2°/ Toutes classification est nécessairement, par quelque côté, trop schématique. Il ne faut donc pas l'entendre d'une manière trop rigide et ne pas fixer les limites trop systématiques entre ces 3 groupes :

- Certes les hypnotiques n'ont jamais d'action neuroleptique même s'ils possèdent parfois un léger effet tranquillisant,
- Mais les neuroleptiques :
 - à fortes doses, sont souvent hypnogènes,
 - à faibles doses, parfois tranquillisants ;
- Les tranquillisants enfin :
 - certains peuvent entraîner de la somnolence et favoriser le sommeil,
 - d'autres, à fortes doses, possèdent un effet neuroleptique habituellement modéré.

IV.I.II- LES PSYCHOANALEPTIQUES :

Ce sont toutes les substances pharmacodynamiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action stimulante sur le système nerveux et donc sur l'activité mentale.

On distingue :

IV.I.II.I- Les Thymoanaleptiques :

Ou antidépresseurs, stimulants du tonus affectif (thymie) qui sont les médications des états dépressifs graves.

Il existe 2 grandes familles :

1° les dérivés tricycliques dont on connaît deux grands sous-groupes :

- a) Les dérivés de l'iminodibenzile : c'est de la série des imipraminiques ;
- b) Les dérivés du dibenzocyclophène : c'est la famille de l'amitryptiline ;

2° les inhibiteurs de M.A.O (mono-amine-oxydase) ;

IV.I.II.II- Les Nooanaleptiques :

Ce sont les stimulants de la vigilance.

Ils peuvent être :

- Des corps amphétaminés,
- Des amines hétérocycliques non amphétaminées,
- D'autres stimulants ;

IV.I.II.III- Les Psychotoniques :

Ayant une action stimulante globale :

- Analeptiques simples du SNC.
- Les toniques nervins classiques.

IV.I.III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES :

Ce sont toutes les substances pharmacodynamiques, naturelles ou synthétiques, déterminant l'apparition de phénomène « psychologiques » anormaux, en particulier, hallucinatoires ou délirants. On les appelle encore « onirogènes » :

- mescaline,
- diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D 25)
- psilocybine et psylocine,
- haschich. » (HANUS.M, 1982 : 136-137).

IV.II- LES PSYCHOTROPES CLASSIFICATIONS:

IV.II.I- LES PSYCHOLEPTIQUES:

IV.II.I.I- Les Neuroleptiques:

Le premier des neuroleptiques a été la Chlorpromazine synthétisée en 1950 par Charpentier. Son action antipsychotique, étudiée par Delay et Deniker a révolutionné la thérapeutique en psychiatrie. Les neuroleptiques sont classés selon différents critères: leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation. Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients. On trouve deux catégories de neuroleptiques:

a) Les Neuroleptiques classiques :

- Les antiproductifs (antidélirants) ;
- Les antidéficitaires (désinhibiteurs) ;
- Les sédatifs ;
- Les polyvalents.

b) Les Neuroleptiques Atypiques :

- Les antiproductifs (anidélirants).
- Les antidéficitaires (désinhibiteurs).

Les neuroleptiques sont classés en deux générations :

1°/ Première génération des neuroleptiques classiques connus depuis la Chlorpromazine (Largactil®) sont : l'Haloperidol (Haldol®), la Cyamémazine (Tercian®) la Lévomépromazine (Nozinan®,) le Flupentixol (Fluanxol®), la Loxapine (Loxapac®) et le Zuclopenthixol (Clopixol®).

2°/ Deuxième génération des neuroleptiques que l'on appelle aussi « antipsychotiques » ou « neuroleptiques atypiques » sont : la Clozapine (LEPONEX®), l'Amisulpride (SOLIAN®), la Risperidone (RISPERDAL®), l'Olanzapine (ZYPREXA®), l'Aripiprazole (ABILIFY®), la Quétiapine (XEROQUEL®), le Xeplion® palmitate de palipéridone et l'Asenapine (SYCREST®).

Il faut souligner que ces psychotropes sont aussi efficaces que les neuroleptiques de première génération sur **les signes positifs** (délire, hallucinations, excitation), semblent plus efficaces sur **les signes négatifs** (ralentissement, retrait affectif, dysthymie), et améliorent **la cognition** (processus de la pensée, de la mémoire, de la concentration, de l'apprentissage). Les neuroleptiques de deuxième génération n'ont pas les effets indésirables neurologiques sérieux graves et sévères que sont les dyskinesies tardives de la première génération. Cela ne veut pas dire qu'ils sont dénués d'effets secondaires.

Cependant, ils apportent un plus en terme fonctionnel et ainsi, améliorent la qualité de vie des patients schizophrènes. À long terme et associés à d'autres traitements psychothérapeutiques, ils permettent une meilleure insertion et adaptation dans le tissu socio-professionnel.

❖ Les différentes formes des neuroleptiques :

La forme orale se présente en comprimés, en solution buvable ou en comprimés dispersibles par voie orale. Cette forme nécessite une attention quotidienne et une bonne observance guidée par l'entourage du patient. Elle est en général utilisée dans la phase initiale de la prise en charge du patient psychotique. Seulement, la forme injectable existe sous deux présentations :

- **à effet immédiat**, qui peut être administrée en urgence en cas de crise d'agitation par exemple, avant de prendre le relais par une forme orale,

- **à effet prolongé** dit «Neuroleptique à Action Prolongée» (NAP), dont l'action se maintient plusieurs semaines.

Actuellement cette forme à «action prolongée» existe pour cinq neuroleptiques :

Haloperidol action prolongée (HALDOL decanoas®), Pipotiazine action prolongée (PIPORTIL L4®), Flupentixol libération prolongée (FLUANXOL LP®), Fluphénazine action prolongée (MODECATE®) et Zuclophenthixol action prolongée (CLOPIXOL AP®).

Parmi les antipsychotiques de deuxième génération, on compte depuis 2005 la Risperidone action prolongée (RISPERDAL Consta LP®) qui a une durée d'action de 14 jours, mais dont les trois à quatre premières semaines de traitement doivent être accompagnées par une supplémentation orale de Risperidone (RISPERDAL®). C'est un produit qui doit être conservé impérativement au réfrigérateur.

L'Olanzapine action prolongée (ZYPADHERA®) est un traitement commercialisé en 2010 et réservé à l'usage hospitalier. Il doit être prescrit à raison d'une injection toutes les deux ou quatre semaines et ne nécessite pas obligatoirement une supplémentation orale.

L'injection doit être réalisée dans une structure d'hospitalisation et le patient, s'il n'est pas hospitalisé, doit rester dans la structure 3 heures après l'injection ; il sera ensuite éventuellement reconduit à son domicile.

Le palmitate de palipéridone (XEPLION®) est un traitement commercialisé en 2013, prescrit tous les 28 jours, après une initiation de 2 injections à 8 jours d'intervalle (dose de charge).

Ces deux premières injections sont réalisées dans le muscle deltoïde (du bras), les injections suivantes soit dans le muscle du bras, soit dans le muscle de la fesse.

❖ **Le délai d'action des neuroleptiques :**

La réponse au traitement neuroleptique apparaît en 2 ou 6 semaines. Une réponse insuffisante après 6 semaines impose une modification de posologie ou un changement de molécule (Switch du traitement). Un neuroleptique d'action prolongée prend le relais d'une forme orale, suivant l'équivalence de la dose orale, mais il est parfois utile de réévaluer la posologie du neuroleptique d'action prolongée après la troisième ou quatrième injection, en fonction des effets ressentis par le patient.

❖ **Les principaux effets indésirables des neuroleptiques :**

La sédation : diminution de l'état d'agitation pouvant entraîner un « ralentissement » physique et « mental », voire une sensation de fatigue.

Les troubles neurologiques : raideur de la marche, difficulté à effectuer certains mouvements, dyskinésies buco-faciales.

Confusion mentale : somnolence, émoussement affectif. On pourrait constater également, un syndrome parkinsonien : dyskinésies précoces ou tardives, akathisie (impatiences). Epilepsie (surtout clozapine). Un syndrome malin avec rigidité extrapyramidale, sueurs et troubles de conscience. Ces effets sont toutefois beaucoup moins fréquents avec les neuroleptiques atypiques de deuxième génération.

Ces effets dits « extrapyramidaux » peuvent être corrigés par des médicaments dits correcteurs.

❖ **Les troubles neuro-végétatifs** : hyposialie ou salivation excessive, sécheresse oculaire et vision floue, constipation, hypotension au levé, difficulté à uriner.

❖ **L'augmentation d'appétit et l'attirance pour les aliments sucrés** : la prise de poids est à surveiller dès les premières semaines de traitement.

❖ **Les troubles hormonaux** (troubles du cycle menstruel) et les troubles sexuels (impuissance, asthénie ou frigidité). Une propension aux coups de soleil. Diabète de type 2, dyslipidémie (surtout olanzapine et clozapine).

❖ **Surveillance d'un traitement neuroleptique :**

Les effets neurologiques gênants (contractures musculaires, raideur, tremblements) peuvent apparaître après l'instauration d'un traitement ou un changement de médicament ou une augmentation de dose. Ils peuvent être corrigés par des médicaments antiparkinsoniens dits « correcteurs » ou par une diminution de la posologie suivant l'avis médical. La sédation est un effet indésirable courant : il faut vérifier si la posologie est bien adaptée, une altération de la vigilance doit faire suspecter un surdosage. La prudence doit être recommandée en cas de conduite automobile ou utilisation de machines. Les effets métaboliques peuvent induire une augmentation de l'appétit, prise de poids, augmentation du périmètre abdominal, soif intense et troubles de métabolisme glucidique et lipidique doivent être surveillés dès le début du traitement. Si besoin, ils peuvent nécessiter une consultation diététique ou d'un spécialiste endocrinologue.

Ces effets sont plus fréquemment rencontrés avec les neuroleptiques atypiques, en particulier Clozapine (LEPONEX®) et Olanzapine (ZYPREXA®), puis Risperidone (RISPERDAL®), Le palmitate de palipéridone (XEPLION®) et Amisulpride (SOLIAN®), mais ils ne sont pas systématiques pour tous les patients.

Les effets neurovégétatifs comme la sécheresse de bouche, la constipation, les difficultés à uriner, sont à surveiller régulièrement et peuvent être accentués par les traitements « correcteurs ».

Les vertiges et les malaises doivent faire suspecter une hypotension orthostatique*. Les effets endocriniens à corriger éventuellement: irrégularité des règles, tension des seins, troubles sexuels (frigidité, impuissance), doivent être régulièrement évalués au cours du traitement.

La photosensibilisation :

Il faut éviter de s'exposer au soleil sans protection cutanée. Les dyskinésies tardives (mouvements anormaux bucco-linguo-masticatoires ou mouvements anormaux des membres ou du tronc) sont moins fréquentes actuellement avec les neuroleptiques de deuxième génération.

Elles peuvent s'observer après plusieurs années de traitements neuroleptiques à doses élevées ou intermittentes et associées avec des « correcteurs » antiparkinsoniens. C'est pourquoi il est important de signaler et de traiter ces effets neurologiques dès leur apparition.

Perturbation hématologique :

La Clozapine (LEPONEX®) nécessite une surveillance hématologique spécifique. Une numération formule sanguine (NFS) doit être faite chaque semaine, pendant les 18 premières semaines du traitement, puis mensuellement pendant toute la durée du traitement. Les examens biologiques complémentaires doivent être effectués par le médecin prescripteur en toute responsabilité médicale comme par exemple :

- Glycémie (trimestrielle la première année, puis semestrielle)
- Bilan lipidique : Cholestérol total, HDL/LDL, triglycérides (surveillance annuelle ou trimestrielle selon le traitement)
- Ionogramme sanguin (surveillance annuelle)
- Dosage des transaminases (surveillance annuelle)
- ECG* selon le traitement et les données du bilan initial.
- Hémogramme (surveillance annuelle, sauf pour la Clozapine).
- Dosage de la prolactine si indication.
- Dosage sanguin du traitement antipsychotique en cas de réponse clinique inadaptée, âges extrêmes, suspicion de mauvaise observance ou aide à sa surveillance, polymédication, analyse des effets indésirables.

❖ **Le syndrome malin des neuroleptiques :**

Ce syndrome grave se traduit par de la fièvre, une hypersudation, de la pâleur et/ou des troubles de la conscience. L'apparition de ce syndrome serait favorisée par la déshydratation, les fortes posologies ou l'association des neuroleptiques avec du lithium ou des antidépresseurs sérotoninergiques.

Une fièvre élevée sans cause apparente impose un avis médical d'urgence, avis qui peut entraîner un arrêt du traitement neuroleptique. Le traitement médical d'urgence sera réalisé dans une institution hospitalière.

IV.II.I.II- Les Tranquillisants:

Ce sont des médicaments destinés à soulager l'anxiété, fréquente dans les pathologies médico-psychologiques. Ce sont des médicaments à usage seulement symptomatiques, mais pas étiologique. Ils sont principalement représentés par la famille des benzodiazépines :

Bromazepam (LEXOMIL®), Diazepam (VALIUM®), Lorazepam (TEMESTA®), etc...Malgré bien tolérés, leurs effets indésirables doivent être observés et évalués : somnolence en début de traitement, hypotonie musculaire et perte de réflexes nécessitant la prudence en cas d'utilisation de machines, perte de mémoire, risque d'accoutumance nécessitant une augmentation des doses pour obtenir la même efficacité, risque de dépendance au long cours, et parfois réactions paradoxales (en particulier : nervosité, excitation).

Leur prescription doit être limitée à 12 semaines et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique. L'arrêt du traitement doit toujours se faire par diminution progressive de la dose afin d'éviter la réapparition d'angoisse. Les anxiolytiques les plus utilisés en psychopharmacologies sont les suivant :

Les benzodiazépines : diazépam (VALIUM) ; bromazépam (LEXOMIL) ; Chlorazépate (TRANXENE) ; oxazépam (SERESTA) ; clonazépam (RIVOTRIL). Ils sont généralement contre-indiqués au cours de l'insuffisance hépatique sévère ; le syndrome d'apnée au sommeil ; la myasthénie et relativement au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.

Leurs effets indésirables se résument en une somnolence diurne, troubles mnésiques, sensations vertigineuses. L'arrêt des benzodiazépines doit être progressif pour éviter un rebond anxieux au cours du sevrage.

❖ **Surveillance d'un traitement anxiolytique et hypnotique :**

Ces médicaments accompagnent très souvent le traitement neuroleptique et antidépresseur. Les médecins prescripteurs doivent surveiller la somnolence d'importance variable qui s'accompagne parfois de vertiges ou de faiblesse musculaire et impose la prudence en cas d'utilisation de machines ou de conduite automobile.

Une réévaluation de la dose peut être nécessaire. Les effets à long terme, sous les médicaments de la famille des hypnotiques et des benzodiazépines sont :

- la dépendance avec des risques de sevrage (malaise général, anxiété, insomnie, tremblements, crampes) en cas d'arrêt brutal.
- l'accoutumance nécessitant une augmentation progressive des doses pour ressentir le même effet.
- l'altération progressive des capacités de mémorisation et d'apprentissage.

Ces effets ne sont pas systématiques, mais une surveillance et une évaluation clinique régulière doivent permettre de prévenir ces effets iatrogènes* qui peuvent survenir à long terme. De plus, il ne faut jamais arrêter brutalement un traitement par ces médicaments car cela peut entraîner un effet « rebond » avec réactivation des symptômes d'anxiété et d'insomnie.

IV.II.I.III- Les Hypnotiques:

Les hypnotiques ou somnifères, ce sont des molécules destinées au traitement symptomatique des insomnies. A cet effet, ils induisent le sommeil et permettent de le réguler pour éviter l'insomnie. Celle-ci, est en général le dénominateur commun de toutes les pathologies mentales.

Certains hypnotiques appartiennent à la famille des benzodiazépines : Lor-métazapam (NOCTAMIDE®), Loprazolam (HAVLANE®); Témazépam (NORMISON®); le flunitrazépam (RHYPNOL). D'autres sont apparentés à cette famille, comme la Zopiclone (IMOVANE®) ou le Zolpidem (STILNOX®).

Leur prescription doit être limitée (4 semaines au maximum) et réévaluée pour éviter une pharmacodépendance. Le choix de la molécule se fait en fonction des types d'insomnies. L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la dose. Il est recommandé de ne pas associer deux molécules de la même famille (benzodiazépine hypnotique et benzodiazépine anxiolytique, par exemple). Les médecins prescripteurs utilisent parfois l'Alimémazine (THERALENE®). Ce produit, a des propriétés antiallergiques et sédatives, il est indiqué dans les insomnies occasionnelles. Les effets indésirables peuvent être la sédation, l'hypotension, la constipation ou la sécheresse de bouche.

REMARQUE :

- Les hypnotiques n'ont jamais d'action neuroleptique.
- Les hypnotiques possèdent parfois un léger effet tranquillisant.
- Les neuroleptiques à fortes doses sont souvent hypnotogènes.
- Les neuroleptiques à faibles doses ont parfois une action tranquillisante.
- Les tranquillisants à fortes doses possèdent un effet neuroleptique modéré.
- Les « correcteurs », ce sont des médicaments utilisés pour corriger certains effets iatrogènes (indésirables) induits principalement par la prise de neuroleptiques et d'antidépresseurs.

Les effets neurologiques (raideur des membres, tremblements, mouvements anormaux des yeux ou de la bouche) sont corrigés par des antiparkinsoniens : Trihexyphénidyle (ARTANE® ou PARKINANE LP®), Tropatépine (LEPTICUR®) et Bipéridène (AKINETON®). La prescription de ces médicaments doit être réévaluée au bout de 3 à 4 mois d'utilisation, car ils ne sont pas toujours nécessaires, selon les neuroleptiques et leurs posologies.

Ils peuvent par eux-mêmes entraîner certains effets indésirables (constipation, sécheresse des muqueuses), et une pharmacodépendance.

L'hypotension orthostatique* (vertiges en position debout au lever ou au changement de position), qui se rencontre en début de traitement, peut être remédiée par quelques mesures simples comme se lever doucement et ne pas passer directement de la position allongée à la position debout.

La sécheresse de la bouche, qui est surtout le fait des neuroleptiques conventionnels ou dans le cas d'une posologie élevée, peut être compensée par la prise de boissons fréquentes, non sucrées, par petites quantités. L'hygiène buccale est particulièrement recommandée plusieurs fois par jour dans ces cas. En cas de gêne, des correcteurs peuvent être éventuellement prescrits, comme l'Anéthotrithione en comprimés (SULFARLEM®), ARTISIAL® spray buccal ou ÆQUASYAL® qui est un spray hydratant non médicamenteux à vaporiser dans les joues.

IV.II.II- LES PSYCHOANALEPTIQUES :

IV.II.II.I- Les thymoanaleptiques ou Antidépresseurs:

Ils se définissent par leur capacité de régulariser l'humeur dépressive et il en deux grands types d'antidépresseurs :

❖ **Les antidépresseurs de première génération** sont les tricycliques (ou imipraminiques). Ceux-ci ont été découverts durant les années 60 [ex : Clomipramine (ANAFRANIL®)]. Ils ont prouvé leurs efficacités dans le traitement des dépressions sévères, mais ils possèdent également d'autres indications:

les attaques de panique, les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.) ou d'autres troubles. Ils peuvent présenter des effets indésirables plus ou moins fréquents : hypotension, constipation, sécheresse de la bouche et troubles visuels.

❖ **Les antidépresseurs de deuxième génération; les (ISRS* et IRSN*):** Ils sont plus spécifiques par leur mécanisme d'action : la Fluvoxamine (FLOXYFRAL®), la Fluoxétine (PROZAC®), la Paroxétine (DEROXAT®), le Citalopram (SEROPRAM®), l'Escitalopram (SEROPLEX®), la Sertraline (ZOLOFT®), et tous leurs génériques.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°9

Ces médicaments antidépresseurs ont également d'autres indications, en particulier les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.), le trouble panique, l'anxiété généralisée ou les états de stress post-traumatique (PTSD).

D'autres médicaments agissent au niveau de deux neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) : la Venlafaxine (EFFEXOR®), le Minalcipran (IXEL®), la Mirtazapine (NORSET®) et la Duloxétine (CYMBALTA®).

D'autres, agissent par augmentation du taux de renouvellement de la Noradrénaline peuvent induire une action régulatrice sur le sommeil souvent perturbé lors d'épisodes dépressifs : Miansérine (ATHYMIL®).

Un des derniers antidépresseurs commercialisés, l'Agomélatine (VALDOXAN®), resynchronise l'horloge biologique liée au jour et la nuit en augmentant les taux de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, sans affecter les taux de sérotonine. Ce dernier a donc également une action régulatrice sur le sommeil.

Ils sont en général bien tolérés mais peuvent, dans certains cas, présenter des effets indésirables sur le plan digestif (nausées, vomissements, sensations vertigineuses) ou des troubles sexuels. Aujourd'hui, ces médicaments sont de plus en plus prescrits en monothérapie qu'est devenue la règle.

La réponse au traitement antidépresseur est en général de 2 à 3 semaines et le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 à 8 mois voire 1 an), afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

❖ **Les principaux effets indésirables des antidépresseurs** : Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début du traitement ou après augmentation de la posologie. Leurs effets somatiques varient en fonction des molécules :

❖ **Avec les imipraminiques**: troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), confusion (effets centraux).

On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate) ;

❖ **Effets antihistaminiques des imipraminiques** : principalement la somnolence ;

❖ **Effets sérotoninergiques des ISRS et IRSN** : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.

❖ **Effets cardiovasculaires**: les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

En ce qui concerne les autres effets indésirables, on peut observer surtout, la prise de poids, troubles sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (sous ISRS), risque de saignements (sous ISRS et VENLAFAXINE). Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début du traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation. Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple).

Tous les antidépresseurs, surtout les imipraminiques peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients présentant une vulnérabilité bipolaire.

Chez les patients bipolaires, les antidépresseurs sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an).

La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et a fortiori les idées suicidaires nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

❖ **Surveillance d'un traitement antidépresseur :**

Pendant les premières semaines de traitement, la surveillance clinique doit être vigilante car il peut se produire une levée de l'inhibition plus ou moins rapide, avec parfois des raptus suicidaires ou des inversions rapides de l'humeur (état d'excitation).

Surveillance sur le plan physique, les antidépresseurs imipraminiques (de première génération) peuvent entraîner en début de traitement une hypotension orthostatique*, parfois des tremblements mais aussi des effets semblables à ceux des neuroleptiques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, troubles sexuels, prise de poids).

Par contre ceux de deuxième génération, dits «sérotoninergiques», nos collègues médecins prescripteurs doivent surveiller les principaux troubles digestifs (nausées, diarrhées, sécheresse buccale) qui disparaissent le plus souvent spontanément après quelques jours. D'autres effets, doivent être pris en considération tels que : la nervosité, la somnolence, l'insomnie, les maux de tête, la transpiration excessive, les troubles sexuels et la prise de poids.

IV.II.II.II- Les Nooanaleptiques:

Qualifient ou désignent une substance psychotrope qui agit au niveau du système nerveux central avec un effet stimulant.

Comprend les substances qui relèvent le niveau de vigilance et de l'humeur, stimulent les capacités intellectuelles, accroissent la motivation et induisent un sentiment de plaisir, masquent la sensation de fatigue d'où l'emploi comme dopants, diminuent le besoin de sommeil et réduisent le comportement alimentaire.

- Corps des amphétaminés comme par exemple : MAXITON. - Les
- amines non hétérocycliques non amphétaminés comme par exemple : LIPRAN, MERATRAN.
- d'autres stimulants comme par exemple : LUCIDRIL. - Les
- psychostimulants divers comme par exemple : le khat (euphorisant), la vitamine C...etc.

IV.II.II.III- Les Psychotoniques:

Ils ont une action stimulante globale sur le système nerveux central. Ils se regroupent en :

- Analeptiques simples du S.N.C comme par exemple la caféine (stimule la libération d'adrénaline).
- Les toniques nervins classiques comme par exemple l'acide glutamique, le thé. Ces produits tonifient et fortifient les nerfs pour apaiser certaines tensions.

IV.II.III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES :

Ce sont toutes les substances pharmacodynamiques, naturelles ou synthétiques, déterminant l'apparition de phénomènes «psychologiques» anormaux, en particulier, hallucinatoires ou délirants. On les appelle encore «Onirogènes» comme par exemple :

- les hallucinogènes comme par exemple : mescaline, kétamine, phencyclidine, LSD (diéthylamide de l'acide lysergique)
- les stupéfiants comme par exemple : morphine, héroïne, opium.

CHAPITRE V :

LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES.

I- LES PSYCHOLEPTIQUES :

I.I- Indications des neuroleptiques.

I.II- Indications des tranquillisants.

I.III- Indications des hypnotiques.

II- LES PSYCHOANALEPTIQUES :

II.I- Indications des thymoanaleptiques.

II.II- Indications des nooanaleptiques.

II.III- Indications des psychotoniques.

III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES :

III.I- Indications des psychodysleptiques.

V.IV – LES REGLES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES

V.V - PSYCHOTROPES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

V.VI- PSYCHOTROPES ET SUJETS ÂGÉS

V.VII- PSYCHOTROPES ET GROSSESSE

V.VIII- PSYCHOTROPES ET PATHOLOGIE CANCÉREUSE

V.I- LES PSYCHOLEPTIQUES :

V.I.I- Indications des neuroleptiques :

« Il est admis qu'un bilan initial (diagnostic et évaluation) soit effectué avant toute conduite thérapeutique. Bien sûr, avec le concours d'un spécialiste (psychiatre ou pédopsychiatre).

Ceux-ci, doivent :

- Identifier les comorbidités somatiques et psychiatriques, les conduites addictives.
- Évaluer les risques d'autoagressivité, notamment le risque suicidaire, ou éventuellement d'hétéroagressivité.
- Évaluer les possibilités de soutien de l'entourage.
- Planifier la prise en charge et les modalités thérapeutiques.
- Délivrer une information thérapeutique adaptée au patient et à son entourage et établir une relation de confiance (alliance thérapeutique).

La détection de la maladie est du domaine de tout médecin, qui devrait en particulier être alerté par les symptômes constituant la phase prodromique ou les rechercher, notamment à l'adolescence et chez l'adulte jeune.

- L'évaluation nécessite un recours précoce aux médecins spécialistes : psychiatre, pédopsychiatre (formes infantiles et précoces), neuropsychiatre, neurologue (difficultés diagnostiques).
- La prise en charge globale nécessite une coopération : entre les différents soignants : psychiatre, pédopsychiatre, médecin traitant, médecin scolaire, médecin du travail, psychothérapeute, infirmier(ère), infirmier(ère) scolaire, psychologue ; avec les différents travailleurs sociaux: assistant de service social, éducateur,...etc.

Il s'agit d'établir le diagnostic, de repérer la présence de comorbidités et de disposer des éléments biologiques, psychologiques et sociaux permettant d'orienter la prise en charge.

L'établissement du diagnostic nécessite le plus souvent plusieurs évaluations du fait du polymorphisme et de l'aspect potentiellement trompeur des manifestations inaugurales.

Il est important de tenir compte des informations de l'entourage. L'entretien permet de préciser en particulier les symptômes présents et passés (idées délirantes, hallucinations, désorganisation de la pensée et du comportement, bizarreries, isolement social, modification de la personnalité), l'influence de traitements antérieurs éventuels, l'existence de comorbidités, de prises médicamenteuses, de conduites addictives, et plus généralement de repérer les facteurs de risque de mauvaise observance.

Il comporte une évaluation du risque suicidaire. Il évalue également les possibilités de soutien social et relationnel. Au moment de l'instauration du traitement médicamenteux, les spécialistes réaliseront un bilan qui comporte : des données cliniques : poids, taille, IMC [poids (kg)/taille (m²)], périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle, état général et antécédents somatiques ; des examens complémentaires : glycémie, bilan lipidique, hémogramme y compris plaquettes, transaminases, créatinine, ionogramme sanguin, électrocardiogramme, test de grossesse.

D'autres examens biologiques (dosage de prolactine, recherche de toxiques), d'imagerie (TDM, IRM), de neurophysiologie (EEG) ainsi que des bilans psychométrique ou cognitif peuvent être envisagés à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'entretien et de l'examen clinique. Le recueil des éléments nécessaires à l'établissement du diagnostic ne doit pas faire différer la prise en charge thérapeutique. La nécessité d'une hospitalisation doit être évaluée notamment en cas d'auto ou d'hétéroagressivité, de situation de crise, de troubles du comportement majeurs ou de situation d'isolement ou de soutien insuffisant, et en concertation avec le soignant référent. Une information adaptée est systématiquement proposée au patient et à son entourage.

La prise en charge thérapeutique, se fait principalement dans le cadre du secteur, qui dispose de plusieurs lieux de soins et structures psychiatriques.

La psychiatrie libérale participe à cette prise en charge. La conduite de la thérapeutique est adaptée pour chaque patient en fonction du contexte clinique biologique et social de celui-ci, par le médecin spécialiste. Elle varie selon la phase d'évolution de la maladie. L'alliance thérapeutique entre le patient, son entourage et l'équipe soignante est fondamentale. Elle comporte comme objectifs de :

- Réduire ou éliminer les symptômes.
- Aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et à accepter son traitement.
- Préserver les capacités cognitives et les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie.
- Prévenir les rechutes.
- Assurer une prise en charge globale du patient et un soutien de l'entourage.
- Assurer et engager des mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.

Les neuroleptiques sont classiquement prescrit pour les patients diagnostiqués psychotiques, mais pas uniquement. Il s'agit principalement de :

A/ **Psychose paranoïde** : comportement hostile, agressivité, irritabilité, idées expansives et grandioses, sentiment de persécution.

B/ **Psychose désorganisée et agitée** : désorganisation conceptuelle (réponses incohérentes, changement de sujets, répétitions) ; désorientation (perte de repères dans l'espace, dans le temps) ; agitation (discours sans retenue, précipité, dramatisation, impossibilité de se reposer).

C/ **Psychose dépressive** : ralentissement, apathie (discours ralenti, indifférence face à l'avenir, mouvements lents, déficit de mémoire); reproches à soi-même (auto dépréciation, culpabilité, remords, craintes).

D/ **Schizophrénie et délire chronique** avec tout son tableau symptomatique :

- **symptômes positifs** (excès de fonctions normales) : délire, hallucinations, distorsion ou exagérations du langage et de la communication, désorganisation du discours, agitation.
- **symptômes négatifs** (réduction des fonctions normales) : émoussement affectif (appauvrissement des émotions, retrait), alogie (diminution du discours, de la pensée),

aboulie (réduction d'actes visant un but), anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir), déficit de l'attention.

- **Symptômes cognitifs** : trouble de la pensée, langage incohérent, relâchement des associations; trouble de l'attention, trouble du traitement de l'information. Aussi : atteinte de la fluidité verbale, troubles d'apprentissage, troubles de la vigilance lors de tâches.
- **Symptômes agressifs et hostiles** : agressivité; perte du contrôle de l'impulsion (également auto-agressif).
- **Symptômes dépressifs anxieux** : humeur dépressive, culpabilité, irritabilité,

E/ Psychoses aiguës et comportement perturbé de toutes origines.

F/ Bouffées délirantes.

G/ Accès maniaque.

H/ Crises d'agitations chez les psychopathes.

I/ Crises dépressives agitées.

Les neuroleptiques, à doses fortes, sont essentiellement employés dans le traitement hospitalier des psychoses dont ils ont radicalement modifié le profil clinique, l'évolution et le pronostic. A doses faibles ou modérées, ils sont utilisés:

- Dans le traitement d'entretien des psychotiques,
- mais également comme sédatifs de certains troubles du comportement (agitation),
- et dans certaines indications de médecine interne ou générale (prémédication, préanesthésie, vomissements, hyperthermie, etc...).

Quant à l'approche psychothérapique, elle doit être fondée sur une relation de confiance et nécessite continuité, écoute, disponibilité et empathie. Elle vise à restaurer les capacités de fonctionnement mental du patient et à rétablir le contact avec la réalité.

Elle favorise les processus de pensée et d'expression verbale des émotions, en réduisant les réactions de rupture. Elle constitue souvent une étape initiale et peut être complétée par une psychothérapie codifiée. Elle se poursuit tout au long du suivi. Concernant, les mesures psycho-éducatives, elles sont initiées dès les premiers contacts et renforcées à chaque consultation. Elles comportent la transmission de connaissances au patient et à sa famille ou son entourage : informations sur la maladie et les symptômes, information sur l'évolution des thérapeutiques pharmacologiques et leurs effets secondaires, information sur les autres interventions, information sur la stratégie de prévention des rechutes le cas échéant et leur dépistage. Elles doivent évaluer l'assimilation de ces connaissances. La continuité des soins doit en constituer l'un des points essentiels.

Tableau des Neuroleptiques ou Antipsychotiques Atypiques ou de deuxième génération :

DCI (Produits)	INDICATIONS
Amisulpride (SOLIAN)	- Traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques caractérisés par des symptômes positifs et/ou des symptômes négatifs, y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants.
Clozapine (LEPONEX)	- Patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. - La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante.
Olanzapine (ZYPREXA)	- Traitement de la schizophrénie chez les patients ayant initialement répondu au traitement ; l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.
Risperidone (RISPERDAL)	- Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques (adulte). - Chez les patients ayant besoin d'un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N° 10

**Tableau des Neuroleptiques ou antipsychotiques de première
génération ou conventionnels:**

DCI (Produits)	INDICATIONS
Chlorpromazine (LARGACTIL)	- États psychotiques aigus et chroniques
Cyamémazine (TERCIAN)	- États psychotiques aigus et chroniques
Flupentixol (FLUANXOL)	- Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques
Fluphénazine (MODITEN)	- États psychotiques aigus et chroniques
Halopéridol (HALDOL)	- États psychotiques aigus et chroniques
Lévomépromazine (NOZINAN)	- États psychotiques aigus et chroniques
Loxapine (LOXAPAC)	- États psychotiques aigus et chroniques
Pimozide (ORAP)	- États psychotiques chroniques
Pipampérone (DIPIPERON)	- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques
Pipotiazine (PIPORTIL)	- États psychotiques aigus et chroniques
Propériciazine (NEULEPTIL)	- États psychotiques aigus et chroniques
Sulpiride (DOGMATIL)	- États psychotiques aigus et chroniques
Zuclopenthixol (CLOPIXOL)	- Syndromes paranoïdes schizophréniques - État d'agitation psychomotrice au cours des schizophrénies.

Tableau des Neuroleptiques ou Antipsychotiques à longue durée d'action

DCI (produits)	Indications
Flupentixol (FLUANXOL LP)	Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques
Fluphénazine (MODECATE)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Halopéridol (HALDOL Décanoas)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Penfluridol (SEMAP)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Pipotiazine (PIPORTIL)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Risperidone (Risperdalconsta LP)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (relais de la voie orale)
Zuclopendixol (CLOPIXOL Action Prolongée)	Psychose schizophrénique paranoïde avec éléments positifs

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence chez les psychiatres ; leurs effets indésirables doivent être prévenus et recherchés. Le choix de la molécule doit notamment tenir compte du bilan clinique et biologique initial. Les antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention notamment chez l'adolescent, en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable. Les antipsychotiques conventionnels ne devraient être utilisés qu'en deuxième intention pour l'épisode, sauf si notion d'une cure antérieure efficace et bien tolérée.

La posologie minimale efficace est recherchée. Une monothérapie est privilégiée, si possible sous forme orale. Une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance ; sa tolérance et sa pertinence doivent être très régulièrement réévaluées.

La voie injectable (produit à longue durée d'action) est envisagée pour la prévention des rechutes chez un patient non observant. Les produits à longue durée d'action peuvent être préférés pour certains patients...

Pour conclure nous disons que les antipsychotiques sont prescrits dans « les différentes phases de la schizophrénie, quel que soit le syndrome prédominant de la maladie.

- Premier épisode psychotique aigu : son traitement conditionne le suivi et l'évolution de la maladie. On essaiera de débiter à des posologies faibles en essayant de travailler la compliance, l'information et l'éducation.
- Schizophrénie phase chronique : l'utilisation d'antipsychotique est indispensable, associée à des approches thérapeutiques de type entraînement aux habilités sociales ou de réhabilitation.

- Sujet à haut risque de schizophrénie ou présentant des symptômes prodromiques : l'utilisation d'antipsychotique à faible dose est recommandée même s'il n'y a pas encore d'indication, ni d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, compte tenu des aspects aspécifiques de ces symptômes prodromiques.

Deux arguments suggèrent néanmoins l'utilisation des antipsychotiques durant cette phase : la précocité du traitement permettrait d'obtenir un meilleur résultat en termes de retentissement clinique ; tout retard dans le traitement du trouble schizophrénique accentuerait le risque de résistance aux antipsychotiques.

- Les troubles bipolaires : l'olanzapine est le premier antipsychotique non conventionnel à avoir reçu son indication dans le traitement de la phase maniaque, et dans la phase préventive de la rechute maniaque ou dépressive. La rispéridone a l'indication dans le traitement de la phase maniaque, comme l'aripiprazole qui a récemment également montré son efficacité dans la prévention des rechutes maniaques ou dépressives.
- Les délires chroniques non schizophréniques, la psychose hallucinatoire, le délire chronique des sensitifs, l'érotomanie, le délire de jalousie, les paraphrénies sont des indications en monothérapie, par assimilation.
- Les épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques : dans ce cas, les antipsychotiques sont utilisés en association aux antidépresseurs.
- Les TOC (troubles obsessionnels compulsifs) sévères et les tics dans le cadre de la maladie de Gilles de la Tourette :
- l'utilisation de petites doses d'antipsychotique est recommandée en première intention dans les tics. Dans le TOC sévère, la rispéridone a montré son utilité en association aux IRS.
- Les phobies sociales graves : il peut être utile d'associer un traitement par antipsychotique à petites doses dans les phobies sociales graves, en association aux IRS.
- Les troubles de la personnalité avec agressivité et impulsivité : la personnalité de type dyssocial peut justifier la prescription d'antipsychotiques ou de neuroleptiques dans les cas de troubles de l'agressivité ou de l'impulsivité difficiles à contrôler par des techniques psychothérapeutiques ou éducatives.

En ce qui concerne les règles générales de prescription particulières des antipsychotiques selon l'âge, elles se résument comme suit:

- **Sujet âgé** : la prudence doit être de mise dans l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés. Il est recommandé d'utiliser des posologies minimales, en particulier lorsqu'il existe une insuffisance hépatocellulaire ou rénale avérée. Une précaution attentive doit être apportée aux associations médicamenteuses.
- **Syndrome démentiel et troubles du comportement du sujet âgé** : un risque de décès supérieur a été rapporté chez les sujets âgés traités par antipsychotiques non conventionnels, mais a été également observé avec les neuroleptiques classiques.

Les antipsychotiques non conventionnels doivent être privilégiés par rapport aux conventionnels, en raison des effets secondaires indésirables potentiels de ces derniers (syndrome confusionnel, rétention urinaire, occlusion intestinale, hypotension, syndrome akinétohypertomique).

- **Enfants** : certains antipsychotiques ont reçu l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant. Le tiapride, le sulpiride, la rispéridone peuvent être utilisés dès l'âge de 6 ans. États d'agitation : la rispéridone est indiquée dans les états d'agitation aiguë à la posologie de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour. Sa durée d'utilisation doit être brève et le produit est plus précisément indiqué dans les troubles durables de l'agressivité. La rispéridone est également **indiquée** dans le retard mental (agressivité, agitation, impulsivité, automutilation) à une posologie variant entre 0,25 et 0,75 mg/jour.
- **Troubles autistiques** : les neuroleptiques tels que l'halopéridol ou les antipsychotiques de type rispéridone ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.
- **Tics chroniques.**
- **Syndrome de Gilles de la Tourette** : halopéridol 0,25 mg/ jour, pimozide 0,25 à 1 mg/jour, rispéridone 0,5 à 4 mg/jour. Les résultats avec les antipsychotiques sont de très bonne qualité puisque l'on observe une résolution de 65 % de la sévérité des troubles.
- **Schizophrénie précoce** : en première intention, il est recommandé d'utiliser de façon privilégiée l'halopéridol et la loxapine, en deuxième intention la rispéridone et l'olanzapine, en troisième intention la clozapine en cas de résistance aux traitements précédemment énoncés.
- **Femme enceinte** : la règle est d'utiliser plutôt les antipsychotiques conventionnels comme l'halopéridol, le flupentixol ou la chlorpromazine. » (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 : 52-55).

Les interventions psychothérapeutiques s'adressent au patient en complément des autres moyens thérapeutiques mis en œuvre. Leur mise en place peut débuter dès la phase initiale de la maladie.

On distingue d'une part les interventions cognitivo-comportementales à visée de réadaptation (entraînement aux habiletés sociales, remédiation cognitive) et d'autre part les thérapies cognitives indiquées dans les symptômes psychotiques persistants, notamment hallucinatoires.

Elles concernent aussi l'acceptation de la maladie par le patient et la préservation de l'intégration et de l'adaptation sociales. Les interventions au long cours sont plus efficaces sur les symptômes psychotiques que les interventions brèves.

Les séances, individuelles ou en groupe, doivent avoir lieu une à deux fois par mois, pendant plusieurs mois. En ce qui concerne les interventions familiales, les entretiens familiaux doivent être proposés de façon systématique aux familles des patients, fratrie comprise, particulièrement en cas de rechute récente ou si le patient est à risque de rechute, ou encore en cas de symptômes psychotiques persistants. Des psychothérapies familiales codifiées peuvent également être proposées. Les interventions médico-pédagogiques et aide à la réinsertion professionnelle, permettent chaque fois que possible de préserver une scolarité ou une scolarisation pour les patients les plus jeunes... Elles visent le maintien en milieu professionnel (coordination avec le médecin du travail) ou l'orientation vers des structures de réadaptation et/ou de travail protégé.

Quelles que soient la modalité choisie ou la phase évolutive de la maladie, l'alliance thérapeutique est essentielle. Une information claire et compréhensible est régulièrement délivrée au patient et à son entourage. La prise en charge est personnalisée et requiert autant que faire se peut le consentement du patient.

La prise en charge ambulatoire est préférée chaque fois que possible ; l'hospitalisation, si elle est nécessaire, s'effectue dans des unités spécialisées.

La prévention des rechutes nécessite la poursuite d'une chimiothérapie antipsychotique à la posologie adaptée. Après la résolution symptomatique d'un épisode unique, le traitement est maintenu pendant au moins 2 ans.

L'arrêt sera alors progressif en maintenant un suivi régulier de l'état clinique du malade en concertation avec le psychiatre. En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement est maintenu au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà. D'ailleurs, les psychiatres qualifient les symptômes négatifs primaires des manifestations telles que l'apathie, le retrait, la perte de l'élan vital, etc. Il est important de rechercher et de traiter les symptômes négatifs secondaires (dépression, imprégnation neuroleptique, institutionnalisation et défaut de stimulations).

Les symptômes négatifs primaires sont moins accessibles à la thérapeutique. Suivi La continuité des soins est un objectif primordial. Le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que la surveillance et le traitement des effets indésirables sont essentiels. Les objectifs thérapeutiques se résument comme suit :

- Prévenir et détecter précocement une aggravation, une rechute.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des stratégies thérapeutiques.
- Réévaluer périodiquement le projet thérapeutique et ses objectifs.
- Poursuivre les mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.
- Dépister les comorbidités somatiques et psychiatriques et inciter à leur prise en charge.

Le suivi est habituellement du domaine du médecin spécialiste psychiatre (pédopsychiatre, neuropsychiatre) le plus souvent en liaison avec le médecin traitant et les autres partenaires. Le recours à d'autres avis spécialisés peut être nécessaire (chirurgien-dentiste, gynécologue, endocrinologue, cardiologue, neurologue, ophtalmologiste), en particulier pour le suivi des effets indésirables... Un suivi régulier est nécessaire.

La fréquence et la durée optimales des consultations ne peuvent pas être établies a priori, mais dépendent pour chaque patient de son histoire personnelle, de son traitement, de l'évolution de la maladie. Cependant, la surveillance des effets indésirables nécessite une planification adaptée à la thérapeutique mise en œuvre. Des examens complémentaires doivent impérativement être effectués :

- Glycémie (trimestrielle la première année, puis semestrielle).
- Bilan lipidique : CT, HDL-C, LDL-C, TG (surveillance annuelle ou trimestrielle selon le traitement).
- Ionogramme sanguin (surveillance annuelle).
- Dosage des transaminases (surveillance annuelle).
- Dosage de la créatinine (surveillance annuelle).
- ECG selon le traitement et les données du bilan initial.
- Hémogramme (surveillance annuelle).

L'usage de la CLOZAPINE nécessite une surveillance hématologique particulière :

- Dosage de la prolactine si indication.
- Dosage sanguin du traitement antipsychotique en cas de réponse clinique inadaptée, âges extrêmes, suspicion de mauvaise observance ou aide à sa surveillance, polymédication, analyse des effets indésirables. »¹

Pour conclure, nous disons que les neuroleptiques atypiques ont une meilleure efficacité clinique que les neuroleptiques classiques, et ils sont en règle générale mieux tolérés. Ils conservent deux désavantages sur les «classiques»: ils sont considérablement plus onéreux.

La prise de neuroleptiques doit se prolonger sur de nombreux mois, même après la disparition de la symptomatologie la plus marquée.

V.I.II- Indications des tranquillisants ou anxiolytiques :

Les tranquillisants sont des substances qui agissent sur l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité. Ils possèdent une action myorelaxante et induisent parfois le sommeil. Ils sont également utilisés dans les prémédications opératoires. Ils appartiennent aux psycholeptiques dont l'action s'exerce surtout par la diminution de la tension émotionnelle.

Ce sont des sédatifs de l'angoisse qui, en principe, n'ont pas d'effets hypnogènes et se distinguent des neuroleptiques par l'absence d'effets neurologiques, même à fortes doses. L'action tranquillisante est donc essentiellement clinique. Elle se situe entre deux pôles extrêmes, qui loin d'être contradictoires, se conjuguent souvent :

¹ <http://www.univrouen.fr/servlet/com.univ.util.LectureFichierJoint?CODE=1096972120329&LANGUE=0> Guide ALD de la HAS « Schizophrénies » juin 2007. (Page consultée le 22/03/2021).

- **L'effet anxiolytique** : action tranquillisante s'exerçant sur le versant interne, subjectif de l'anxiété, elle améliore le vécu subjectif intime du patient.
- **L'effet sédatif** : action tranquillisante s'exerçant sur le versant objectif, c'est-à-dire sur les conséquences de l'anxiété au niveau du comportement : les troubles du caractère et du comportement.

Cette action tranquillisante, qu'elle soit anxiolytique ou sédatrice ou les deux, doit être nettement distinguée :

- de l'effet antidépresseur des thymoanaleptiques,
- de l'activité psychostimulante.

Les anxiolytiques se caractérisent par ailleurs :

- par une activité myorelaxante : il s'agit d'une activité propre que ne possèdent pas les neuroleptiques
- par une activité anticonvulsivante : ils élèvent, à la différence des neuroleptiques, le seuil convulsif,
- par une action neurovégétative : ils ont une action adrénolytique et anticholinergique, d'où l'effet sur les désordres neurovégétatifs des confusions mentales.

Il convient de noter :

- qu'ils n'ont pas d'effet antipsychotique, à la différence des neuroleptiques,
- qu'ils n'ont pas d'effet antidépresseur, à la différence des thymoanaleptiques,
- qu'ils possèdent une action hypnotique à dose convenable. En retour, les barbituriques sont peu anxiolytiques.

Les indications des anxiolytiques sont :

- Les états anxieux de fond réactionnels ou névrotiques.
- Les crises d'angoisse aiguë.
- Les insomnies.
- Les états confusionnels
- Les indications psychosomatiques : hypertension artérielle, coronaropathie, ulcères, eczéma, asthme...etc.

Ils sont utilisés aussi, en anesthésiologie, comme myorelaxant et comme anticonvulsivants. Enfin, ce sont des médicaments destinés à soulager l'anxiété, fréquente dans les pathologies psychiatriques. Ce sont des médicaments purement symptomatiques, rapidement efficaces pour atténuer l'anxiété, sans en guérir la cause. Enfin, leurs cibles privilégiées concernent l'anxiété et la tension émotionnelle. Les plus utilisés appartiennent actuellement à la famille des benzodiazépines et possèdent en commun cinq propriétés : sédatrice, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante à des degrés divers.

Ces médicaments sont très largement prescrits en pratique courante de médecine générale ou de psychiatrie ambulatoire, en raison de leur efficacité sur l'anxiété et les désordres émotionnels, sans toutefois traiter le trouble sur le fond mais uniquement sur sa présentation symptomatique initiale.

V.I.III- Indications des hypnotiques :

« Dans un contexte de troubles chroniques du sommeil, l'utilisation d'hypnotiques doit être considérée en complément d'approches non pharmacologiques ou des thérapeutiques médicales autres qui vont permettre d'améliorer la cause sous-tendant l'insomnie. Le patient doit être mis en garde contre le risque possible de dépendance à la molécule. Ces molécules doivent être prescrites après une explication minutieuse donnée au patient sur son usage.

La plupart des hypnotiques suppriment le sommeil paradoxal et peuvent entraîner des effets indésirables tels que la confusion, la désorientation et l'altération des fonctions motrices et cognitives, en particulier chez les sujets âgés. Le diagnostic et un traitement efficace s'attaquant à la cause initiale de l'insomnie permettent souvent d'éliminer le besoin et l'utilisation d'un hypnotique. Ils agissent préférentiellement sur la vigilance et produisent, selon les composés ou les doses utilisées, un sommeil plus ou moins physiologique ou au contraire incoercible. Les barbituriques ont cédé la place dans les années 1970 aux benzodiazépines.

Depuis, sont apparus des composés non chimiquement benzodiazépiniques mais pharmacologiquement ou structurellement proches, les imidazopyridines et les cyclopyrrolones.

Les hypnotiques sont indiqués seulement pour le traitement des insomnies à court terme, transitoires. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées pendant de longues périodes de temps pour traiter une insomnie chronique de type idiopathique. En effet, le sommeil REM (sommeil paradoxal) est réduit par tous les hypnotiques, et ce sommeil est accompagné par un rebond après l'arrêt de la molécule. Ce phénomène survient avec tous les hypnotiques, avec les BZD mais aussi avec d'autres molécules comme l'hydrate de chloral.²

² Produit très ancien, l'hydrate de chloral à 500-1 000 mg/nuite a montré ses capacités à augmenter le temps total de sommeil, à diminuer la latence du sommeil, et la fréquence des réveils. Aucun effet n'est rapporté sur le sommeil paradoxal, et aucun effet de rebond n'a été observé à l'arrêt du produit. L'effet hypnotique obtenu disparaît après deux semaines d'utilisation.

Mais, la mélatonine molécule secrétée par l'épiphyse ou glande pinéale, la mélatonine se caractérise comme la neurohormone responsable du rythme veille-obscurité ; certaines études ont montré ses capacités à agir sur le cycle veille-sommeil et son action sur les effets du jet-lag. Produite de façon synthétique, elle est actuellement considérée comme un complément diététique et ne nécessite pas d'approbation de la part de la Commission du médicament en France.

Plusieurs études contrôlées ont confirmé son efficacité chez les patients insomniaques en montrant une diminution de la latence du sommeil et du nombre de réveils pendant la période totale de sommeil dans le groupe traité par mélatonine. La mélatonine à 2 mg administrée en simple dose entraîne des concentrations plasmatiques stables au bout d'une heure et demie après l'administration. Les concentrations de mélatonine retournent à un niveau physiologique au bout de 8 à 19 heures après avoir pris la molécule. La mélatonine a obtenu en juin 2007 l'AMM de l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients de plus de 55 ans...Le rameltéon, agoniste sélectif des récepteurs MT1/ MT2 à la mélatonine est approuvé aux États-Unis par la FDA pour l'insomnie d'endormissement. » (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 :151).

V.II- LES PSYCHOANALEPTIQUES

V.II.I- Indications des thymoanaleptiques:

Ce sont les régulateurs de l'humeur (thymorégulateurs) : Leur prototype est le sel de lithium. Leur originalité principale est leur action préventive à l'égard des deux phases, expansive ou dépressive, du trouble bipolaire de l'humeur et leur action curative des accès maniaques voire dépressifs. Certains psychiatres considèrent les thymorégulateurs comme une classe autonome de psychotropes.

Dans ce groupe, on distinguera trois types d'agents. Antidépresseurs L'originalité de ces molécules est précisément leur action sur les états de dépression de l'humeur.

Ils appartiennent à plusieurs classes pharmacochimiques : imipraminiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) autres antidépresseurs. Tous les antidépresseurs agissent sur l'humeur, mais ils n'ont sans doute pas la même puissance d'action. Par ailleurs, les antidépresseurs n'agissent pas seulement sur la thymie et peuvent se montrer efficaces sur des symptômes d'accompagnement tels que l'anxiété ou l'inhibition. Ces propriétés non spécifiquement thymoanaleptiques se manifestent dans les premiers jours du traitement, alors que l'effet thymoanaleptique n'est pas encore apparent. L'amélioration symptomatique initiale a été à l'origine d'une distinction entre :

- Les antidépresseurs psychostimulants ou désinhibiteurs
- Et les antidépresseurs sédatifs ou anxiolytiques apaisant l'angoisse de la dépression dès le début du traitement.

Les stimulants de la vigilance Antagonistes des hypnotiques, ce sont des « amines d'éveil» dont le prototype est l'amphétamine. Il ne reste plus en France d'amphétamines vraies commercialisées, excepté le méthylphénidate, pour les enfants souffrant de troubles de

l'attention avec hyperactivité. Toutefois, des médicaments comme les anorexigènes en possèdent les propriétés pharmacocliniques.

Leurs activités stimulantes sur l'activité intellectuelle, l'éveil, l'asthénie, s'accompagnent d'accoutumance et de dépendance, voire de pharmaco-psychoses. Les autres stimulants, appartiennent au groupe précédent, mais sont notablement moins dangereux : on peut y classer la caféine, les dérivés phosphoriques, l'acide ascorbique.

V.II.II- Indications des nooanaleptiques :

Ils doivent s'ajouter aujourd'hui probablement à cette classification :

- Les facilitateurs de l'éveil peuvent être considérés comme des stimulants de la vigilance avec un mode d'action différent de celui des amphétamines : le seul produit commercialisé actuellement est le modafinil, qui possède une activité thérapeutique dans les hypersomnies ;
- Les médicaments facilitateurs de la mémoire constituent un enjeu majeur dans la pharmacopée, puisqu'ils concernent des traitements d'appoint dans la maladie d'Alzheimer : ils sont représentés actuellement par des médicaments anticholinestérasiques comme le donépézil, la galantamine, la rivastigmine, et par un médicament antiglutamatergique, la mémantine ;
- Les traitements concernant des addictions sont également amenés à se développer. Ces traitements concernant des produits de substitution dans les toxicomanies à l'héroïne ou face au tabac, ou bien des produits provoquant une aversion contre la drogue (effet anti-abus pour le disulfirame). Certains mécanismes d'action en cours de compréhension dans ces pathologies devraient permettre, dans les années à venir, de proposer des traitements plus efficaces.

V.II.III- Indications des psychotoniques :

Les composés ou agents chimiques qui élèvent le niveau de fonctionnement d'une activité physiologique sont considérés comme psychostimulant. La notion de stimulation mentale et/ou de la « vigilance » devrait être distinguée. La stimulation mentale renvoie au fonctionnement psychophysiologique global, tandis que la vigilance concerne la fonction d'éveil du cortex cérébral et régit l'état de conscience. La vigilance est dissoute lors des accès de sommeil paradoxal dans la narcolepsie et l'affaiblissement global des fonctions mentales est observé dans les démences de type Alzheimer.

Les psychotoniques désignent dans ce groupe en fait des médicaments stimulant des fonctions mentales déficitaires telles que l'attention, la vigilance, la mémoire voire les

fonctions exécutives. Leur point commun est d'activer des signaux neurotransmetteurs et neuromodulables stimulants de type dopaminergique, noradrénergique, cholinergique, ou bien d'inhiber des signaux neurotransmetteurs inhibiteurs:

- Exemple : le méthylphénidate agit comme stimulant de l'attention dans le traitement des troubles hyperkinétiques de l'enfant et de l'adolescent en activant la libération dopaminergique et noradrénergique et l'inhibition de leurs recaptures ; En pratique, le méthylphénidate, classé comme stupéfiant, est prescrit sur une ordonnance spéciale pour 28 jours. La prescription initiale hospitalière est réservée aux spécialistes de neurologie, de psychiatrie et de pédiatrie avec une validité d'un an. La dose de début est de 0,3 mg/kg/j. La progression des doses est de 0,3mg/kg/j. La dose à atteindre est de 20 à 40mg par jour.
- Le traitement peut être mis en place avec une forme à libération immédiate ou par une forme à libération prolongée : 20 mg de Ritaline® ou 15 mg de Concerta LP®. Il ne semble pas y avoir d'échappement thérapeutique. Si la coopération de l'enfant et de la famille est bonne ainsi que la tolérance, le traitement est poursuivi tant que les symptômes sont handicapants.
- Exemple : Le modafinil, stimulant de la vigilance dans le traitement de la narcolepsie, provoque une stimulation dopaminergique, noradrénergique et glutamatergique et une inhibition gabaergique;
- Exemple: Le Donépézil, la galantamine et la rivastigmine, ou bien la mémantine dans la prise en charge des démences de type Alzheimer entraînent une stimulation cholinergique par inhibition de la dégradation de l'acétylcholinestérase ou une stimulation dopaminergique et une inhibition glutamatergique. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 : 152-153).

V.III- LES PSYCHODYSLEPTIQUES :

V.III.I- Indications des psychodysleptiques:

Les psychodysleptiques ou perturbateurs de l'activité mentale à côté des hallucinogènes (LSD, chanvre indien, mescaline) capables de produire des psychoses artificielles et des inducteurs d'ivresse (alcool, éther), on peut aussi y placer les stupéfiants : soit des substances illicites (héroïne, cocaïne), soit des médicaments comme la morphine et les analgésiques centraux opioïdiques : dextromoramide (PALFIUM®), buprénorphine ; ces derniers ont des indications thérapeutiques précises et limitées dans le traitement des états hyperalgiques ou encore comme traitement de substitution chez les toxicomanes (METHADONE, BUPRENORPHINE). Le risque d'assuétude et de toxicomanie doit les faire prescrire dans des indications rigoureusement définies.

V.IV – LES REGLES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES:

Les recommandations prônées par les médecins dans l'utilisation des psychotropes ne sont pas respectées. Une mauvaise observance thérapeutique n'est pas propre aux pathologies psychiatriques. Ce défaut d'observance se retrouve dans d'autres pathologies chroniques comme le diabète ou l'hypertension artérielle où les symptômes sont peu perceptibles par le patient.

Plusieurs facteurs interviendraient, en particulier la durée de la prescription, avec une observance qui serait d'autant plus faible que le médicament est prescrit au long cours, et le niveau de l'insight chez le patient.

Dans le cadre des pathologies psychiatriques, le défaut d'observance survient le plus souvent au décours de la crise où le niveau de l'insight du patient est le plus faible. Certains facteurs semblent agir sur le respect de la prescription médicamenteuse recommandée par les médecins.

Les hommes sont habituellement plus observant que les femmes. La variabilité interindividuelle décrite semble plus liée à la lecture que le patient a de sa maladie et du bénéfice qu'il croit retirer de la prescription.

L'image véhiculée par le médicament et celle que s'en font les patients jouent un rôle essentiel : certains estiment que le médicament entraîne des résistances, une dépendance ou bien qu'il n'a aucune action. Mais le refus du traitement peut être lié aussi à la méfiance que l'on éprouve à l'absorption d'une substance exogène : comme pour la nourriture, le patient se méfie du médicament et des risques possibles d'empoisonnement. Les facteurs socioéconomiques, un niveau socio – économique faible, la précarité sociale, l'isolement du patient par rapport à la famille, le manque d'encadrement familial, l'appartenance à une minorité ethnique des situations comme la guerre ou des conflits extrêmes sont des facteurs limitant l'observance.

Certaines études scientifiques validées ont montré que l'observance varie selon la forme galénique du médicament : les comprimés semblent moins favoriser l'observance que les injections. De même, l'absence d'effets bénéfiques visibles, les effets indésirables importants, la multiplicité des médicaments à prendre pour un patient sont autant de facteurs diminuant l'observance.

L'utilisation d'un médicament à visée préventive, qui interfère avec la qualité de vie, est également un facteur limitant de l'observance.

La chronicité de la maladie, le manque de symptômes ressentis par le malade ou au contraire la présence de symptômes constants favorisent l'arrêt du médicament. L'absence de gravité ressentie peut également diminuer l'observance. La disponibilité du médecin psychiatre, l'information délivrée au patient et à son entourage sur la maladie et son traitement, représentent les éléments en faveur d'une observance. La cohérence du message médicale y est essentielle.

Lorsqu'il y a une amélioration, au long cours, la question du maintien du traitement se pose. Cette phase de prévention est difficile à comprendre pour les patients et leur entourage. Un manque d'information de la part du médecin et du réseau de soins (infirmiers, psychologues) participe de cette attitude de méfiance que le patient aura vis-à-vis de la molécule. Si l'entourage est peu présent, le risque d'arrêt est majeur... Si l'observance

apparaît meilleure chez les sujets déprimés ou bipolaires que chez les sujets schizophrènes, elle est également très fragile. Les traits de personnalité pathologiques retrouvés en psychiatrie, constituent également des limites à la bonne observance du médicament : l'intolérance à la frustration, l'impulsivité, l'instabilité, la méfiance, la passivité, l'évitement. Les pathologies psychotiques semblent naturellement plus touchées par les difficultés de l'observance puisque par définition les patients ne perçoivent pas la nature et les conséquences de leur maladie.

• **Information claire sur la maladie et sur le médicament :**

La place du médicament dans l'arsenal thérapeutique doit à chaque fois être expliqué et rappelée aux patients. Le médicament n'est à recommander que lorsque son apport est supérieur à une autre approche non invasive sur le plan thérapeutique.

L'heure de sa prescription, ses posologies, le nombre de prises, les effets indésirables et les possibles interactions médicamenteuses doivent être rappelés. De nombreuses études ont aujourd'hui démontré le bénéfice de la psychoéducation.

• **Respect des indications :**

Un médicament répond à des indications précises de prescriptions rappelées dans la notice de références. Ces recommandations doivent être suivies scrupuleusement par le médecin. Toute prescription hors indication doit être évitée ou explicitée.

• **Règles de prescription :**

La monothérapie doit être privilégiée par le médecin. L'utilisation d'une polythérapie empêche de contrôler le risque lié aux interactions médicamenteuses. En cas de polythérapie, un seul médicament doit être changé à la fois afin de garder une lecture claire de l'effet obtenu. Selon le type de médicaments, on tiendra compte et l'on rappellera au patient :

- Le délai d'action des molécules (3 à 6 semaines pour les antidépresseurs dans la dépression, 12 semaines dans le trouble obsessionnel compulsif, 8 semaines pour les antipsychotiques, 6 mois à 1 an pour les sels de lithium) ;
- Le risque d'effets délétères à long terme : altération cognitive, dépendance, tolérance, accoutumance pour les BZD, syndrome métabolique pour les antipsychotiques, complications rénales pour le lithium, etc.

La réévaluation régulière par le médecin des prescriptions chez les patients suivis et traités au long cours doit ici être rappelée. Lorsque des interrogations existent sur le choix de la molécule ou sur son maintien, l'avis d'un collègue doit être sollicité...

• **Psychotropes en urgence :**

L'utilisation des psychotropes dans le cadre de l'urgence psychiatrique s'impose essentiellement dans des tableaux cliniques comportant une angoisse majeure ou une agitation psychomotrice.

Rappelons que quelle que soit la situation, la composante anxieuse doit être systématiquement évaluée et prise en charge, puisque particulièrement source de souffrance et de risque auto- ou hétéro-agressif. Les psychotropes les plus utilisés aux urgences sont les benzodiazépines (BZD) et les antipsychotiques. Le choix d'une de ces classes repose sur un ensemble de paramètres regroupant les symptômes présentés par le patient, l'éventuelle pathologie sous-jacente, les facteurs toxiques associés et les contre-indications présentes.

Une fois l'analyse globale réalisée, certaines situations cliniques relèvent d'un traitement plus spécifique. La prise en charge passe d'abord par la mise au calme, l'écoute empathique, la réassurance. Elle doit par ailleurs s'attacher à traiter la pathologie psychiatrique ou somatique à l'origine des troubles du comportement. (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 : 192-193).

V.V - PSYCHOTROPES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT:

Une grande partie des troubles psychiatriques débute tôt dans l'existence. Environ 10 à 15 % des enfants et adolescents souffriraient de troubles psychiatriques. Chez l'enfant et l'adolescent, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les schizophrénies à début précoce, le trouble d'hyperactivité – déficit de l'attention (THADA), le syndrome de Gilles de la Tourette, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et les troubles envahissants du développement constituent les principaux troubles.

- Les troubles anxieux sont très fréquents chez l'enfant, le syndrome le plus fréquemment rencontré étant celui de l'anxiété de séparation. Avec une prévalence comprise entre 3 et 5 %, ce trouble débute le plus souvent entre 5 et 12 ans. Il se caractérise par des préoccupations excessives concernant l'entourage familial, la maison, et se traduit par un refus de se rendre à l'école;
- Les troubles dépressifs atteindraient de 1 à 2 % des enfants et jusqu'à 8 % des adolescents. La présentation clinique varie beaucoup selon l'âge de début des symptômes. Une partie de ces patients peut évoluer au cours de l'adolescence vers un trouble bipolaire, pathologie peu fréquemment observée chez l'enfant ;
- La schizophrénie à début précoce est rare chez l'enfant (inférieure à 0,2 %). Plus fréquent chez le garçon que chez la fille, ce trouble est essentiel à diagnostiquer afin d'en prévenir les conséquences graves par des mesures thérapeutiques adaptées;

- Le trouble d'hyperactivité – déficit de l'attention (THADA) est fréquent chez l'enfant (3 à 5 %), environ quatre fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille. Il se caractérise par des difficultés majeures à maintenir son attention, par une grande distractibilité et par une hyperactivité motrice. L'évolution de ce trouble entraîne de graves conséquences, notamment dans la réussite scolaire des patients. La majorité des enfants diagnostiqués avec un THADA dans l'enfance présentent ce diagnostic à l'adolescence et dans 40 % des cas cela se poursuit à l'âge adulte ;
- Le syndrome de Gilles de la Tourette associe des tics moteurs simples, des tics moteurs complexes et des tics vocaux. Ces troubles surviennent entre l'âge de 2 et 15 ans ;

- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) débute dans la majorité des cas dans l'enfance et concernerait entre 2 et 3 % des enfants. Les symptômes sont très similaires à ceux observés chez l'adulte ;
- Les troubles envahissants du développement comprennent classiquement le trouble autistique et le syndrome d'Asperger. Le trouble autistique (incidence comprise entre 0,02 % et 0,05 %) est associé dans près de 80 % des cas à un retard mental et à des anomalies électroencéphalographiques (EEG).
- Il débute dans 90 % des cas avant l'âge de 3 ans. Le syndrome d'Asperger, qui survient autour de l'âge de 2 ans, se caractérise par des symptômes comparables à ceux de l'autisme mais avec des capacités intellectuelles conservées.

Pour Vantalou et Mouren-Simeoni, les règles de prescription des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent doivent rester simples : la dose d'instauration du traitement est la plus faible possible ; l'augmentation éventuelle de la dose se fait régulièrement, toutes les deux semaines ; la surveillance des effets indésirables éventuels doit être méticuleuse et s'attarder sur leurs conséquences cardiovasculaires, endocriniennes et cognitives:

« Il n'est pas à l'évidence envisageable qu'à un moment clé de son développement, l'enfant puisse être gêné par un médicament sur le plan cognitif et/ou endocrinien.

(MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 : 382-384)

V.VI- PSYCHOTROPES ET SUJETS ÂGÉS :

Les psychotropes sont prescrits chez le sujet âgé pour le traitement d'un trouble psychiatrique contemporain du vieillissement ou pour le traitement d'un trouble psychiatrique évoluant avec l'âge du sujet. Plus encore chez ces patients que chez les adultes, il apparaît utile de reprendre les recommandations de Lempérière : «La prescription devra être précise en fonction du diagnostic, justifiée et réévaluée périodiquement. Les traitements inefficaces seront arrêtés, les associations non justifiées de psychotropes seront aussi arrêtées. Les médicaments que l'on manie et que l'on connaît le mieux seront prescrits et on évitera les médicaments à demi-vie longue. »

Par convention, la limite administrative de 65 ans est généralement choisie dans les essais thérapeutiques comme critère d'inclusion pour les sujets âgés ; mais est-elle significative ? Pour de nombreux auteurs, la notion de sujet âgé a évolué depuis deux décennies, puisqu'on considère désormais que ce n'est plus l'âge de la retraite, 65 ans, mais plutôt 75 ans qui s'appliquerait comme étant la moyenne d'âge où l'on peut percevoir le vieillissement chez la plupart des sujets.

L'étude épidémiologique sur la dépression du sujet âgé menée par Palsson et Skoog montre un pic d'incidence dans l'année qui suit la retraite professionnelle, une plus faible prévalence dans les 10 à 15 ans suivants, puis une réaugmentation de l'incidence des états dépressifs après 75 ans. Asplund met en relief une augmentation des troubles du sommeil après 75 ans. Au total, les données de la littérature plaident en faveur d'un décalage de l'âge du vieillissement biologique du sujet, au regard de l'âge « administratif ».

Le pH gastrique augmente légèrement avec l'âge. La résorption des médicaments faiblement basiques est facilitée (les psychotropes sont souvent faiblement basiques, car

porteurs d'une fonction amine). La réduction du débit sanguin splanchnique et la diminution de la surface de résorption dans l'intestin grêle vont réduire la mise à disposition biologique des médicaments.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE N°12

L'eau corporelle diminuant et la masse grasse augmentant chez le sujet âgé, le volume de distribution des psychotropes (médicaments lipophiles) va augmenter.

Chez le sujet âgé, le débit sanguin hépatique ainsi que le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont réduites.

La clairance est donc globalement réduite. Le volume de distribution étant augmenté, nombre de médicaments vont voir leur demi-vie d'élimination augmenter. Au niveau hépatique, les réactions de transformation enzymatique (oxydation, réduction, conjugaison) des psychotropes ne sont pas trop modifiées par l'âge. On tiendra ainsi surtout compte chez le sujet âgé du débit sanguin rénal et de la clairance rénale.

V.VII- PSYCHOTROPES ET GROSSESSE :

La question de la poursuite ou de l'interruption du traitement médicamenteux d'une maladie durable au cours de la grossesse est une question cruciale. En théorie, toute administration de médicament à la femme enceinte doit être évitée. Les médicaments psychotropes se voient appliquer cette règle. On sait cependant que 80 % des femmes enceintes reçoivent un médicament, et qu'une fois sur trois ce médicament est un psychotrope. Quel doit être l'attitude du prescripteur dans cette situation où il sait que l'organisme en développement du futur bébé sera en contact avec un xénobiotique ? La réponse consiste à savoir mettre en balance les bénéfices pour la santé de la mère et les risques encourus par l'embryon et le fœtus.

Un certain nombre de modifications physiologiques apparaissent au cours de la grossesse et vont entraîner des modifications du sort du médicament dans l'organisme:

L'augmentation du débit cardiaque entraîne une augmentation du débit sanguin rénal, donc une augmentation du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la clairance rénale des médicaments ; l'augmentation de l'activité enzymatique des oxygénases du groupe des isoenzymes du CYP 450 a pour conséquence d'accroître la clairance du médicament et donc de diminuer les taux circulants.

Certains médicaments psychotropes verront donc leur concentration circulante diminuer chez la femme enceinte: Antiépileptiques, antidépresseurs, sels de lithium. Pour l'imipramine et la clomipramine, des taux circulants équivalents sont obtenus chez la femme enceinte avec des doses plus élevées.

Le traitement d'une femme enceinte souffrant d'un trouble mental doit, lorsque cela est possible, faire appel en premier lieu à la psychothérapie, ou à l'hospitalisation sans traitement médicamenteux. Lorsque le médicament psychotrope apparaît indispensable, il doit être prescrit à la dose efficace la plus faible possible, pour aider à circonscrire les symptômes à risque ; par exemple, il doit permettre d'aider à la maîtrise de troubles du comportement provoqués par les troubles psychotiques, sans altérer la disponibilité nécessaire pour le futur bébé. L'allaitement maternel exclusif du bébé jusqu'à l'âge de 6 mois lui apporte une alimentation digeste, qui couvre ses besoins et lui assure un développement optimal. L'allaitement procure aussi des facteurs de croissance (acides gras essentiels polyinsaturés), des facteurs antibactériens (lysozyme), des facteurs anti-inflammatoires, de renforcement de la barrière intestinale, des facteurs de protection vis-à-vis de l'asthme allergique et de l'atopie.

Le lait maternel est très riche en lipides (38 g/l) et plus acide que le plasma. Les psychotropes, médicaments basiques et très lipophiles d'une masse moléculaire inférieure à 500, en solution dans le plasma, vont facilement être retenus dans le lait. La lipophilie et le piégeage ionique expliquent cette rétention.

Il est possible de calculer le coefficient de partage d'un médicament entre le lait et le plasma $[L]/[P]$ et aussi de calculer la dose quotidienne théorique absorbée par le nourrisson en sachant qu'il absorbe environ 600 ml de lait par jour.

V.VIII- PSYCHOTROPES ET PATHOLOGIE CANCÉREUSE :

Environ un tiers des patients cancéreux souffre de troubles psychiatriques. Il a largement été établi que la morbidité psychiatrique chez ce type de patient a des conséquences négatives, en termes de diminution de la qualité de vie, d'allongement de la durée d'hospitalisation et d'augmentation du risque suicidaire. La fréquence des troubles psychiatriques augmente progressivement dans les trois ans qui suivent l'annonce du diagnostic. Les pathologies psychiatriques présentées par les patients atteints de cancer sont des troubles de l'humeur (15 %), avec une fréquence importante des épisodes dépressifs majeurs après l'annonce du diagnostic. La dysthymie apparaît dans les années suivantes. Les troubles anxieux représentent environ 10 % des troubles psychiatriques chez les patients cancéreux ; l'état de stress posttraumatique 8 %, l'attaque de panique 10 %, les troubles phobiques 17 %.

Les inhibiteurs du CYP 2D6 (notamment la paroxétine) pourraient interagir avec le tamoxifène en diminuant la concentration plasmatique d'endoxifène (métabolite actif du tamoxifène) multipliant ainsi le risque de récurrence du cancer du sein par 1,9 chez la femme sous tamoxifène.

En cancérologie, les antidépresseurs sont indiqués non seulement dans les épisodes dépressifs et les syndromes anxieux mais aussi dans les douleurs neuropathiques notamment les imipraminiques (à faibles doses) et les IRSNa (à fortes doses). Le traitement antidépresseur améliore l'observance thérapeutique des patients cancéreux (chimiothérapie, hormonothérapie). En première intention, on prescrira un ISRS.

La paroxétine s'est montrée efficace chez les patients traités par interféron α , dans le mélanome malin et chez les patients traités par chimiothérapie dans le cancer du sein. La fluoxétine s'avère efficace, mais les patients présentent des vomissements plus fréquents.

La miansérine a aussi démontré son efficacité chez les patients cancéreux avec une bonne tolérance. Cette molécule ainsi que la mirtazapine et les imipraminiques auraient leur intérêt surtout en cas d'altération de l'état général (effet orexigène, prise de poids). (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J, 2014 : 421-467)

CHAPITRE VI : LA PSYCHOPHARMACOLOGIE EN QUESTIONS ?

- VI.I- EXISTE-T-ELLE UNE DIVERGENCE DANS LES ÉCOLES DE PEDOPSYCHIATRIE POUR LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ?**
- VI.II- LA MALADIE MENTALE ENDOMMAGE-T-ELLE LE CERVEAU?**
- VI.III- COMMENT FAVORISER L'OBSERVANCE DES PSYCHOTROPES?**
- VI.IV- LES PSYCHOTROPES SONT-ILS COMPATIBLES AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS?**
- VI.V- PEUT-ON ÉVITER LES EFFETS INDÉSIRABLES ?**
- VI.VI- QU'APPELLE-T-ON «RÉSISTANCE» A TRAITEMENT ?**
- VI.VII- QU'EST-CE QU'UN SYNDROME MALIN ?**
- VI.VIII- C'EST QUOI L'EFFET PLACÉBO ?**
- VI.IX- QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ?**
- V.IX- QU'EST-CE QU'UNE PHARMACIE ?**
- VI.XI- QU'EST-CE QU'UN PHARMACIEN ?**

VII- EXISTE-T-ELLE UNE DIVERGENCE DANS LES ÉCOLES DE PEDOPSYCHIATRIE POUR LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ?

Dans les ouvrages nord-américains, la dose minimale efficace, la justification de la prescription par la nature du trouble, la surveillance des taux plasmatiques sont autant de garanties pour ces auteurs d'un bon usage des psychotropes chez l'enfant...l'enfant apparaît comme un adulte en miniature sans présenter le problème de continuité de la nosographie des troubles mentaux de l'enfant avec celle de l'adulte. Dès lors, l'enfant peut être traité comme un adulte en devenir, et la psychopharmacologie de l'enfant apparaît similaire à celle de l'adulte.

De fait, les traités nord-américains envisagent en majorité ces médicaments chez l'enfant de la même manière que chez l'adulte. Pour de nombreux pédopsychiatres, la prescription d'un psychotrope ne vise pas à réduire simplement un désordre symptomatique, mais s'envisage comme contributive d'une stratégie thérapeutique globale de meilleure maîtrise par l'enfant de son trouble. Le médicament s'intégrera à la prise en charge du sujet au sein de la dynamique familiale et sa prescription doit être, si possible, limitée dans le temps.

Ferrari et Epelbaum considèrent le médicament comme un complément des autres moyens thérapeutiques permettant de résoudre une difficulté psychopathologique ou un conflit interne ; les psychotropes sont considérés comme « utiles et nécessaires dans les états psychotiques aigus, les états réactionnels très bruyants, les syndromes psychonévrotiques avec risque. » Lorsque l'on compare l'évolution des concentrations plasmatiques des médicaments chez l'enfant et chez l'adulte, deux facteurs semblent importants à prendre en considération chez l'enfant :

- Le degré de maturation des organes d'élimination ;
- Le rapport volume corporel/surface corporelle ;

La diffusion du médicament par kilogramme de poids se réduit au fur et à mesure que l'individu croît en volume (puissance 3) et en surface (puissance 2). Certaines études, rappelées par Kaufman et Habersang , montrent que :

- La clairance hépatique croît de la naissance à l'âge de 5 ans pour atteindre sa valeur à l'âge adulte
- La clairance rénale par filtration glomérulaire (explorée par la clairance de la créatinine endogène) augmente de la naissance à l'âge de 2 ans, redescend jusqu'à l'âge de 20 ans, puis se stabilise.

Diverses formules ont ainsi été proposées pour transposer les doses de l'adulte à l'enfant, parmi lesquelles :

- La formule de Dawson : dose enfant = dose adulte x (poids enfant/poids adulte), qui se résout en passant par les logarithmes : $\log(\text{dose enfant}) = \log(\text{dose adulte}) + 0,7(\log \text{ poids enfant}) - \log(\text{poids adulte})$; des tables donnent les correspondances ;
- La formule de Rowland : dose d'entretien chez l'enfant = (surface corporelle chez l'enfant/1,8) X dose adulte.

Les règles de prescription des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent doivent rester simples : la dose d'instauration du traitement est la plus faible possible ; l'augmentation éventuelle de la dose se fait régulièrement, toutes les deux semaines ; la surveillance des effets indésirables éventuels doit être méticuleuse et s'attarder sur leurs conséquences cardiovasculaires, endocriniennes et cognitives « Il n'est pas à l'évidence envisageable qu'à un moment clé de son développement, l'enfant puisse être gêné par un médicament sur le plan cognitif et/ou endocrinien ». (MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J. 2014 : 368).

I.II- LA MALADIE MENTALE ENDOMMAGE-T-ELLE LE CERVEAU ?

« Le fait que le dysfonctionnement de circuits soit associé non seulement à des symptômes psychiatriques mais aussi à un risque silencieux de présenter des troubles mentaux conduit à poser la question «la maladie mentale peut-elle abimer le cerveau ?».

En d'autres termes, les troubles peuvent-ils, au-delà de la souffrance qu'ils entraînent, altérer également des circuits et faciliter ainsi de plus en plus la survenue, l'aggravation ou la récurrence des symptômes, et compliquer toujours d'avantage l'effet des médicaments, induisant à terme une résistance au traitement. Ce concept suggère que le traitement des symptômes n'est pas seulement utile à court terme, mais également bénéfique pour le cerveau à long terme.

L'idée développée ici est que les symptômes des maladies mentales ont une évolution fluctuante avec le temps, qu'ils s'aggravent puis s'amendent et que les épisodes peuvent être suivis de symptômes persistants ou d'un rétablissement partiel avec persistance de symptômes mineurs ou encore d'une rémission complète. Les symptômes psychiatriques ne font que refléter le dysfonctionnement de circuits neuronaux qui sont déjà dans un état de décompensation, partielle ou totale. Selon ce point de vue, tous les individus présentant des symptômes ont des circuits qui dysfonctionnent, mais la réciproque n'est pas vraie et des circuits qui dysfonctionnent ne se traduisent pas forcément par des symptômes...

Une manière plus scientifique d'exprimer ce fait est de dire qu'un endophénotype biologique ne correspond pas toujours à un endophénotype sémiologique...En particulier, des patients asymptomatiques qui sont en train de se rétablir d'un épisode psychiatrique aigu peuvent être vulnérables à des facteurs de stress futurs car ils ont des circuits sensibilisés au stress qui réagissent exagérément à la provocation, mais, en l'absence de provocation, ces individus ne présentent pas de symptômes lorsqu'ils ont atteint un stade de rémission... dans de tels cas, le patient n'est pas « guéri ».

On peut s'en rendre compte quand on provoque des circuits et qu'on les étudie en neuro-imagerie (persistance d'un endophénotype biologique normal) sans qu'aucun symptôme clinique ne soit observable (l'endophénotype symptomatique normal).

Afin de prévenir de nouveaux épisodes psychiatriques chez les patients vulnérables qui ont des circuits anormaux mais cliniquement silencieux, il peut être important de continuer à réduire la charge pesant sur ces circuits au moyen de médicaments qui éliminent tous les symptômes. Ensuite, après la rémission, on peut poursuivre ces traitements tout en faisant, parallèlement, appel à d'autres interventions thérapeutiques comme des modifications du style de vie dans le but de renforcer ces circuits contre des facteurs de stress futurs... Cela signifie-t-il que la guérison symptomatique complète d'un épisode psychiatrique peut réellement modifier des circuits asymptomatiques de telle sorte qu'ils récupèrent un état de compensation partielle ?

Cela semble plausible, biologiquement et intuitivement, mais il faut cependant encore apporter une preuve scientifique. Entre temps, de nombreux psychopharmacologues se montrent assez interventionnistes quant au traitement et préfèrent « pécher par excès » en traitant excessivement les symptômes plutôt que de « pécher par omission » en les soignant insuffisamment, tant que les risques médicamenteux et les effets indésirables restent acceptables, tout en continuant à chercher des indices de prévention de la progression de la maladie ou de persistance de la symptomatologie...» (STAHL.M.P, 2013 : 228-229).

VI.III- COMMENT FAVORISER L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ?

«Une bonne observance du traitement repose d'abord sur l'élaboration d'une alliance et d'un programme thérapeutique adapté, après discussion et accord entre le psychiatre traitant, l'équipe soignante et le patient. Le médecin traitant a le devoir d'informer le patient sur son état de santé et sur le traitement qui lui est prescrit et de s'assurer de sa bonne compréhension.

La famille (ou l'entourage) du patient doit également être informée des effets du traitement et de son suivi, pour engager le patient et sa famille dans une relation de collaboration pour la prise en charge.

Le patient doit être encouragé à exprimer à son psychiatre les effets médicamenteux ressentis, afin que celui-ci puisse ajuster le traitement ou les autres thérapeutiques proposées.

Une bonne observance dépendra souvent de l'acceptation par le patient et/ou son entourage, du programme thérapeutique, de sa difficulté à comprendre la maladie, et de la reconnaissance du bénéfice du traitement. Il est recommandé de motiver les patients à suivre un programme **d'éducation thérapeutique** adapté à leurs besoins, concernant la maladie et le traitement. Il arrive que, malgré les informations et les mises en garde, des patients aient souvent besoin de se rendre compte par eux-mêmes que le traitement est vraiment nécessaire à une stabilisation de leur état de santé. Ils ne le comprennent parfois qu'après une ou deux rechutes. Parfois l'observance thérapeutique est le fait d'une communication inadéquate entre le patient et le thérapeute ou bien d'un traitement mal toléré : dans ce cas, il est conseillé de solliciter un changement de médicament voire de thérapeute.

VI.IV- LES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES SONT- ILS COMPATIBLES AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS ?

Des précautions particulières sont à prendre pour certaines pathologies comme la maladie de Parkinson ou l'épilepsie. Toutefois il est recommandé d'informer de son traitement tout autre praticien consulté (médecin, dentiste ou pharmacien) pour éviter d'accentuer certains effets secondaires avec d'autres traitements pris simultanément (traitement cardiologique, antibiotique, anti-inflammatoire...). Les médicaments psychotropes, surtout s'ils sont associés, entraînent des effets sédatifs, susceptibles de ralentir les réflexes : la capacité à conduire une automobile ou à utiliser une machine doit être appréciée par le médecin.

VI.V- PEUT-ON ÉVITER LES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Les effets indésirables, encore appelés «effets secondaires», doivent être observés et consignés pour savoir s'ils sont imputables au traitement médicamenteux ou non et à quel médicament en particulier. Qu'ils soient modérés ou non, ils doivent être évalués régulièrement par le patient et son médecin pour déceler tout retentissement sur le fonctionnement psychosocial ou la qualité de vie.

Le prescripteur doit chercher à adapter au mieux le traitement que ce soit par rapport à la tolérance, à la facilité de prise, et à la bonne compréhension du traitement. Un traitement adapté est un traitement dont le bénéfice peut être reconnu par le patient ou son entourage. Ce bénéfice doit toujours être supérieur aux inconvénients.

VI.VI- QU'APPELLE-T-ON « RÉSISTANCE » A UN TRAITEMENT ?

La résistance caractérise l'impossibilité de réduire de façon satisfaisante les signes cliniques de la maladie, avec les médicaments couramment utilisés. À titre d'exemple, on parle de schizophrénie résistante lorsque : un patient a été traité durant au moins trois périodes de soins, par un antipsychotique de 2 classes pharmacologiques différentes, pendant au moins 6 mois, sans efficacité sur la diminution des symptômes. Dans le cas des schizophrénies, la résistance aux médicaments actuels caractériserait 30% des cas. Il ne faut pas confondre «résistance» avec «rechute» : La rechute correspond à une récurrence de la pathologie qui a précédemment répondu au traitement, lorsque l'arrêt d'un traitement est brutal ou trop précoce (dans les 6 premiers mois), le taux de rechute atteint 50 % dans les trente semaines suivant l'arrêt. Les rechutes sont d'autant plus précoces que l'arrêt des neuroleptiques est brutal.» (Site : www.reseau-pic.info).

V.VII - QU'EST-CE QU'UN SYNDROME MALIN ?

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction neurobiochimique à un ou plusieurs neuroleptiques, caractérisée par une affection typiquement neurologique.

C'est un syndrome issu d'effets secondaires à la prise de médicaments tels que des neuroleptiques ou encore les antipsychotiques. Il entraîne de fortes fièvres, des sueurs, une instabilité en termes de pression artérielle, de la rigidité musculaire et des dysfonctionnements dans les automatismes. Dans la majorité des cas, les premiers symptômes apparaissent après deux semaines de traitement sous antipsychotiques.

COURS DE PSYCHPHARMACOLOGIE N°13

Néanmoins, les symptômes associés à la maladie peuvent apparaître tout au long de la période de la prise des neuroleptiques. Le syndrome malin des neuroleptiques est associé à différentes caractéristiques cliniques telles que :

- une pyrexie: présence d'une fièvre intense ou d'un état fébrile permanent;
- une hypertonie musculaires : augmentation du tonus au niveau des muscles;
- un dérèglement hémodynamique (dérèglement dans la circulation sanguine)
- une absence des réflexes avec présence manifeste de rigidité musculaire.

Des caractéristiques au niveau des signes vitaux sont également observables dans ce type de pathologie :

- Une hypertension ;
- Une tachycardie (accélération du rythme cardiaque) ;
- Une tachypnée (accélération de la respiration) ;
- Une hyperthermie ($> 40^{\circ}$), causée par la présence d'une fièvre intense ;
- Une hypersalivation ;
- Une acidose (acidification du sang avec un pH sanguin inférieur à son taux normal qui se situe entre 7.38 et 7.42.) ;

Le traitement de ce syndrome est généralement intensif. Le médicament en cause de la maladie (neuroleptique ou antipsychotique) doit être interrompu et la fièvre traitée de façon intensive. Des médicaments permettant le relâchement musculaire peuvent être prescrits (correcteurs).

De plus, des traitements à base de dopamine (médicaments dopaminergiques) se voient être souvent utiles dans toute conduite d'élimination de ce syndrome.

Une surveillance attentive en cas d'insuffisance cardio-respiratoire, d'insuffisance rénale, d'une pneumonie par aspiration et de coagulopathie. Une assistance respiratoire ainsi qu'une dialyse peuvent être prescrits.

VI.VIII- C'EST QUOI L'EFFET PLACÉBO ?

« Les effets Nocébo sont liés à la prise du médicament et non à la nature ou aux effets pharmacodynamiques de celui-ci. Ils sont de nature psychique et non biologique. Individuels et aléatoires, concernant peu ou prou tous les malades, les effets Nocébo sont sans doute les effets indésirables les plus fréquents. Ils restent en règle bénins, mais perturbent très souvent l'observance du traitement. Les médicaments entraînent deux sortes de réponses qui s'opposent schématiquement, les effets pharmacodynamiques et les effets placebo...L'effet placebo (« je plirai ») ne peut donc s'observer que chez un être humain (chez l'animal ?) et non dans un système biologique. On devrait donc parler de réponse placebo et non d'effet placebo. Il n'a de sens qu'en thérapeutique. L'effet placebo ne doit pas être confondu avec le placebo.

Celui-ci est un médicament, c'est à-dire une substance, une préparation ou une spécialité pharmaceutique, dépourvue de tout effet pharmacodynamique mais présentée comme possédant des propriétés thérapeutiques ou plus généralement ne possédant pas les propriétés pharmacologiques correspondant aux propriétés thérapeutiques présentées comme siennes.

L'effet placebo est une réponse pharmacologique ou thérapeutique de l'individu, le placebo est un objet. Cependant, tout médicament est un placebo potentiel soit dans son indication (effet pharmacodynamique et effet placebo) soit dans d'autres indications (effet placebo). En pratique, toute situation, hormis celle de l'urgence non psychiatrique, peut comprendre une part de psychisme (« réaction » à la maladie somatique) d'où la grande banalité de l'effet placebo.

Stricto sensu, l'effet placebo se manifeste par une amélioration de troubles morbides de caractère psychique ou subjectif, tels que sensations (douleur, faim, fatigue, etc.), perturbations de l'humeur (morosité, anxiété, etc.), ainsi que des troubles psychosomatiques (asthme, ulcère gastro-duodéal, etc.). Il peut de plus se traduire par un état de bien-être, voire d'euphorie.

- a) **Effet placebo défavorable ou effet Nocebo** : Inversement, l'effet placebo peut se manifester sous forme de troubles morbides ; on parle alors d'effet nocebo. Sa fréquence est très élevée (mais il est rarement grave) : les études cliniques le chiffre de 19 à 25 % des patients. Il s'agit de : somnolence, fatigue, troubles digestifs, difficulté à se concentrer, céphalées, bouffées de chaleur, insomnie ou hypersomnie, tremblements, congestion nasale, agitation, anorexie, irritabilité, etc. - phénomènes psychosomatiques (crise d'asthme, etc.). L'effet nocebo peut dans certains cas, être extrêmement puissant en raison du pouvoir prêté au produit et se rapprocher des « sorts » ou des envoûtements. En pratique, l'effet nocebo peut avoir des conséquences graves en influençant l'observance du traitement.
- b) **Mécanismes** : C'est le fait même d'administrer le médicament qui compte, et tout ce qui l'accompagne (indépendamment de la nature du produit). L'effet placebo est lié à l'administration du médicament et non au médicament lui-même. L'effet placebo est rapporté à l'intervention de mécanismes psychiques inconscients ; les explications avancées sont multiples :
- c) **Théories cognitives** : on le rapproche des phénomènes de suggestion (de séduction) et d'autosuggestion. Par suggestion, on entend « l'influence affective d'un homme sur un autre, par des paroles ou des actes tendant à diriger ses impressions dans une direction donnée ». Cette influence peut s'exercer à travers des supports matériels (publicité). L'autosuggestion prend naissance dans une image extérieure ; elle en est la répétition intérieure et automatique, jusqu'à ce qu'elle devienne opérationnelle - en Sciences Humaines, on décrit sous le nom de prophéties autoréalisatrices « des assertions qui induisent des comportements de nature à les valider ». Selon la confiance qu'ils placent dans une thérapeutique, le comportement du médecin et du malade peut contribuer à créer les conditions nécessaires au succès du traitement.
- d) **Conditionnement** : parfois, l'effet placebo peut s'expliquer par un réflexe conditionné ; il résulte de la répétition de circonstances (injection, etc.) que le malade pense devoir influencer d'une manière favorable les phénomènes morbides qu'il présente. La réduction de l'anxiété est présente chez tout malade.

Facteurs Conditionnant: De nombreux facteurs conditionnent l'effet placebo :

- La personnalité du malade conditionne sa réceptivité. Il existe des sujets placebo-sensibles et des sujets placebo-résistants. Les tentatives pour les distinguer a priori ont été décevantes :
- La confiance du malade dans le médicament : plus le malade est persuadé que le médicament qu'on lui prescrit est un « bon médicament » ou est « le » bon médicament dans son cas, et plus l'effet placebo est fort. Cette opinion peut provenir de ce que le malade a lu ou a entendu dire du médicament, ou de ce que lui en dit le médecin.

C'est la « foi qui guérit ». Inversement, le malade prévenu de la possibilité d'effets secondaires subjectifs, en présentera volontiers...

- La confiance du médecin dans sa prescription : de cette confiance résulte la manière dont le médecin présente, ne serait-ce qu'inconsciemment, sa prescription.

Il ne revient pas au même de dire « ce médicament va vous soulager, j'en suis sûr » ou « on peut toujours voir ce que cela va donner ». La bonne connaissance des propriétés d'une substance entraîne en général de l'assurance et de l'efficacité.

Par contre, la crainte des effets secondaires peut se traduire par des réticences inconscientes perçues par le malade la relation médecin-malade : sa qualité est primordiale. L'efficacité sera directement proportionnelle à la confiance du malade dans le médecin (avec la même thérapeutique, le résultat dépend du médecin prescripteur) le conditionnement:

Le conditionnement, les prospectus ne sont pas indifférents comme le savent bien les fabricants (et les publicistes). Par exemple, un tranquillisant est plus actif en dragées vertes, couleur apaisante, qu'en dragées rouges, couleur agressive.

La voie d'administration : les voies parentérales qui nécessitent l'appel à une personne extérieure, à un cérémonial d'exécution, à l'effraction de l'individu marquée par la douleur, sont plus efficaces que la voie orale, les médicaments étant pris sans y penser avec le repas

- le rituel de la prise : qui fait qu'il ne s'agit pas d'un simple acte mécanique, mais que le malade intériorise le fait qu'il prend le médicament.

La nouveauté du traitement : avec la répétition des administrations, le malade s'habitue à son traitement ; il n'y porte plus attention.

La mode : les mass-médias, amplifiés par les conversations de bouche à oreille, mettent souvent en vedette le dernier médicament (malgré l'interdiction de la publicité auprès du public). Dans certains domaines, comme celui des tranquillisants, se créent ainsi des modes.

Les malades attendent ou demandent la prescription, et l'effet placebo est important. Puis, l'oubli vient, les malades savent que c'est un « vieux médicament » et l'efficacité décroît. « Hâtez-vous d'en prendre tant qu'il guérit » (exemple des antidépresseurs et anxiolytiques, « pilules du bonheur », successivement Equanil, Valium, Prozac) l'exotisme : qui peut facilement virer au charlatanisme, ce qui n'implique pas un effet placebo nul ou dépourvu d'intérêt. De tous ces facteurs, le plus important est sans nul doute la relation médecin-malade.

Mise en évidence : toute administration de médicament comportant un effet placebo, le problème est de savoir si l'effet observé est dû à un effet pharmacodynamique ou à un effet placebo, et, le cas échéant, dans quelle proportion. Ceci ne peut être vu évidemment que chez l'homme. L'effet placebo étant par définition individuel, cette distinction ne peut se faire que chez un nombre suffisant de malades. On neutralise l'effet placebo en constituant deux groupes de patients ; le premier reçoit le médicament complet (que l'on appelle le « verum »), le second le médicament dépourvu de principe actif (que l'on appelle «le placebo») :

- groupe A : effet observé = effet pharmacodynamique + effet placebo
- groupe B : effet observé = effet placebo
- donc, groupe A - groupe B = effet pharmacodynamique.

La manière de procéder est dite en « double aveugle ou double insu » : ni le médecin, ni le malade ne savent si le traitement administré contient le principe actif (A) ou le placebo (B). Ils ne peuvent donc pas être influencés. Le problème technique est de réaliser un placebo dont l'apparence est en tout point semblable à celle du médicament (y compris la couleur, l'odeur, le goût, etc.), ce qui n'est pas forcément aisé ni parfois possible. L'éthique restreint l'usage du placebo au cas où il n'existe pas de traitement reconnu ou aux pathologies bénignes et rapidement guérissables.

e) **Effet Placebo Et Thérapeutique :**

La réponse thérapeutique résulte à la fois des effets pharmaco-dynamiques et des effets placebo. Toute thérapeutique comporte une part d'effet placebo sur les symptômes sensibles. En dehors de ses effets pharmacodynamiques, tout médicament du seul fait qu'il est prescrit et administré, a un effet placebo, variable avec les individus, qui contribue à son utilité. Même, si dans les cas extrêmes, organiques (antibiotiques, anticancéreux), l'effet placebo est sans effet sur la maladie (encore que...), il peut influencer certains symptômes (céphalées, troubles digestifs, névroses, etc.). En pratique médicale courante, l'effet placebo est omniprésent, constant et inévitable. Le médecin doit favoriser et utiliser au mieux l'effet placebo et prévenir ou limiter l'effet nocebo.

Il arrive même que l'on utilise en thérapeutique un produit inactif ; il s'agit là de « placebo thérapie délibérée » ; c'est rare. Mais, l'utilisation de produits d'efficacité non démontrée ou douteuse s'en rapproche. Cette pratique, extrêmement répandue, est justifiée par le caractère pragmatique de la médecine dont le but est de soulager les malades. » (BOURGUINION.O, 2006 : 49)

VI.IX- QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ?

On désigne par médicament générique toute spécialité dont la composition en principe(s) actif(s) est essentiellement similaire au médicament princeps tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Il est conçu à partir de la molécule mère (médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il possède la même composition qualitative et quantitative en principes actifs. Il a la même forme pharmaceutique et il démontre la même efficacité thérapeutique.

Exemple : AMOXICILLINE nom de la marque du médicament (princeps) fabriqué par la firme GlaxoSmithKline sous le nom de CLAMOXYL*. La firme pharmaceutique SAIDAL en Algérie elle fabrique le même sous le nom de AMOXYPEN* seulement c'est un médicament générique.

VI.X – QU'EST-CE QU'UNE PHARMACIE ?

On entend par « **pharmacie** » la science qui s'attache non seulement à la conception et la préparation du médicament, mais aussi à sa dispensation. Tenant compte, des possibilités d'interférence entre les molécules chimiques. Elle tient aussi à la mise en forme et à la conservation des médicaments. « **Les pharmaciens** » ont l'exclusivité de la fabrication, la distribution et la vente des médicaments. Lorsqu'ils s'installent dans les agglomérations, on donne l'appellation d' « **officines** ». Lorsqu'ils travaillent dans les pharmacies au niveau des institutions hospitalières, leur activité se réduit à délivrer des médicaments à usage uniquement hospitalier.

V.XI – QU’EST-CE QU’UN PHARMACIEN ?

Nos collègues pharmaciens sont des professionnels de la santé. Leur cursus universitaire au niveau des facultés de pharmacie exige qu’ils obtiennent un bac scientifique avec une moyenne des notes très conséquente. On ne devient pharmacien qu’après des études de pharmacie et de pharmacologie durant cinq années d’enseignement théorique en plus d’une année d’internat (Bac+6).

Une fois, les études terminées, soit le pharmacien se dirige directement vers son installation officinale à titre privé, ou bien il travaillera à l’hôpital. Dans ce cas, son parcours académique sera identique à celui du médecin (maitre-assistant, docent, professeur). Il faut dire aussi que le pharmacien, n’a pas les compétences requises en matière de diagnostic médical et de prescription. Il ne possède pas la qualification d’administrer par des actes techniques les médicaments. Celle-ci relève du domaine des activités paramédicales. En ce qui concerne l’hygiène, l’information sur l’éducation du malade peuvent le concerner s’il possède les compétences intellectuelles exigées.

Il a aussi pour missions :

- De ravitailler l’approvisionnement et le stockage non seulement des médicaments, mais aussi du matériel médical.
- Il garde la responsabilité de la stérilisation centrale de tout le matériel hospitalier.
- Veiller à ce que les médicaments et les dispositifs médicaux soient disponibles au sein de l’institution hospitalière.
- Il a la tâche d’informer sur la bonne utilisation des médicaments et de tous les dispositifs médicaux.
- Il doit veiller également sur le fonctionnement rationnel du budget de la pharmacie centrale par délégation de l’instance directive de l’institution hospitalière.

CONCLUSION

L’avènement de la psychiatrie biologique constitue une des avancées majeures dans le savoir et le savoir-faire en matière de santé mentale. Les conséquences spectaculaires orchestrées par les psychotropes en termes d’atténuation des troubles du comportement, de diminution de l’agressivité, de disparition de la symptomatologie délirante ont contribué pleinement à modifier les opinions publiques sur la nature des maladies mentales. Les principales classes de psychotropes se sont ainsi développées, révolutionnant l’évolution et le pronostic en psychiatrie.

Les progrès chimiothérapeutiques s’inscrivent au fur et à mesure dans une dynamique évolutive contribuant à modifier les modalités thérapeutiques actuelles chez nos collègues psychiatres. D’ailleurs, grâce à la découverte progressive des psychotropes la psychiatrie ambulatoire a pu traiter aisément des patients non hospitalisés et les neuroleptiques (antipsychotiques conventionnels) ont été progressivement supplantés par les antipsychotiques atypiques en raison de leur meilleure tolérance globale.

La prise en compte du modèle biopsychosocial fait consensus pour appréhender la plupart des troubles psychiatriques que le psychiatre est amené à diagnostiquer et à traiter. S’ajoutent, les psychothérapies qui ne cessent de se développer et s’éloigner tant que faire se peut des postulats idéiques psychanalytiques inaptes à l’évaluation scientifique.

Aujourd'hui, les scientifiques peuvent visualiser directement grâce aux techniques d'imagerie cérébrale, l'activité des zones cérébrales sous l'action de certains actes psychothérapeutiques ou bien sur des effets observés directement sous chimiothérapie. La complémentarité étiologique de la pathologie des maladies mentales à travers l'interprétation psychogénétique et neurobiochimique justifient l'utilisation commune, tantôt simultanée tantôt différée dans le temps, des mesures psychothérapeutiques et chimiothérapeutiques. La diversité des psychotropes dans l'arsenal thérapeutique proposé aux psychiatres praticiens et leur complexité de maniement soulèvent aujourd'hui plus de questions sur la formation permanente du psychiatre. Au-delà, se pose celle de son rôle dans le système de soins en psychiatrie. À la différence entre les médecins généralistes, ceux d'autres spécialités et le monde des psychothérapeutes, le psychiatre est en théorie celui qui connaît le mieux les différentes classes de psychotropes, leur mécanisme d'action et leur mode de prescription. Il devient, par sa formation théorique et pratique, le référent dans le maniement des psychotropes. Ceci souligne toute l'importance que revêt la formation en psychopharmacologie non seulement chez les résidents en psychiatrie, mais aussi chez les psychologues cliniciens en formation. Une connaissance approfondie des propriétés thérapeutiques, des effets secondaires, des contre-indications ou précautions d'emploi de chaque psychotrope est un prérequis indispensable à sa prescription. Ces données générales doivent bien entendu être adaptées à chaque cas clinique (vignette clinique).

Car, toute pratique requiert faire bénéficier le malade des mesures thérapeutiques en conformité avec les découvertes scientifiques récentes. Toutefois, toute conduite à tenir doit être soumise aux règles de la singularité psychologique relationnelle médecin/malade. Cette dimension du savoir-faire, appelée autrefois «le métier ou la profession», reste consubstantielle à l'art médical, qui ne saurait se résumer à un simple acte décisionnel. L'analyse sémiologique reste en psychiatrie et en psychologie clinique un préalable indispensable à la sanction thérapeutique. Bien que des situations psychopathologiques, de crise en particulier, exigent beaucoup d'effort d'entendement au cours de la pratique clinique de la psychiatrie. Le rôle des psychotropes peut alors être modeste, mais il peut se révéler néanmoins très pertinent. En pratique psychiatrique, la prescription d'un psychotrope ne peut plus se résumer à une simple action « symptomatique ».

Il peut être aussi à la fois ténu et subtil. C'est pour cette raison et autres que l'approche intégrative et/ou combinée tend à être plus privilégiée dans la prise en charge des maladies mentales. L'efficacité d'une chimiothérapie n'est pas non plus la seule conséquence des propriétés pharmacologiques du produit et de son impact sur les symptômes cibles présentés par le malade.

Elle est aussi la résultante d'une action plus globale contribuant à une dynamique du soin initié par le soulagement souvent très rapide procuré par le médicament.

Le but de la psychopharmacologie c'est de fournir au prescripteur non seulement les principes de base de la prescription des psychotropes mais aussi un large éventail d'une prescription au moindre risque pour le malade et sa famille. Les objectifs sont d'instaurer l'alliance thérapeutique et de favoriser l'observance, qui est encore de qualité insuffisante pour le bien être des malades, notamment ceux qui relèvent de la psychiatrie. C'est un enjeu majeur de l'éducation thérapeutique. L'attention du psychiatre sur la traçabilité de sa prescription soit à l'hôpital sur le dossier médical, ou bien en ambulatoire doit être de rigueur. Il est fondamental que le bénéfice thérapeutique soit régulièrement réévalué. Toute association de psychotropes, a fortiori d'une même famille thérapeutique, impose aussi ce principe. Car, la souffrance psychiatrique et le handicap mental qui en découle plaident en faveur d'un besoin flagrant dans l'innovation d'axes de recherches scientifiques soit en psychotropes ou bien en approches psychothérapeutiques pour atténuer le mal de vie ressenti par des millions de patients en quête de stabilité psychologique. C'est dans ce contexte intégratif très vaste que doivent s'inscrire les futurs progrès en matière de mise au point des psychotropes, outils indispensables à la conservation de la santé mentale.

GLOSSAIRE DES TERMES MÉDICAUX

AAE : Acides aminés excitateurs.

AChE : Acétylcholinestérase.

ACTH : Hormone adrénocorticotropique.

AMINE : une amine est un composé organique dérivé de l'ammoniac où certains hydrogènes sont remplacés par un groupement carboné.

Amphétamine : c'est une substance sympathomimétique utilisée comme stimulant du système nerveux central.

Biochimie : discipline scientifique qui étudie les réactions chimiques ayant lieu au sein des cellules. Comme la chimie, elle détaille

Dyskinésie tardive : complication neurologique (mouvements anormaux bucco-linguo-masticatoires ou mouvements anormaux des membres ou du tronc) qui peut apparaître du fait d'un traitement neuroleptique.

Etudes cliniques : phases d'expérimentation d'un médicament réalisées selon des protocoles établis, et qui conduisent à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Hyposialie : insuffisance de la sécrétion salivaire.

Hypotension orthostatique : baisse de la tension artérielle quand le sujet passe de la position assise ou couchée à la position debout.

Iatrogène : caractérise un effet plus ou moins grave ou gênant qui résulte d'un soin ou d'un traitement.

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline.

Maladie d'Alzheimer : trouble neuro-dégénératif des fonctions mentales. Elle est due à une atteinte du tissu nerveux caractérisé par la présence de plaques séniles dues à une accumulation d'un peptide anormal « *le peptide bêta-amyloïde* » constituée de 32 à 44 acides aminés et qui provient du clivage de la protéine APP (*Amyloïde Precursor Peptide*).

Neuroleptique ou antipsychotique : médicament majeur utilisé pour traiter les états d'agitation, les délires, les hallucinations des états psychotiques.

Neurotransmetteurs : substance cérébrale qui assure une transmission d'information au niveau du neurone.

Pharmacovigilance : organisation de la surveillance des effets indésirables graves ou inattendus des médicaments après leur commercialisation.

Photosensibilisation : réaction d'hypersensibilité de la peau à la lumière solaire ou U.V qui peut être due à des médicaments (en particulier : neuroleptiques, antidépresseurs, antibiotiques).

Psychotrope : caractérise un médicament qui exerce une action sur le fonctionnement mental.

Récepteurs : structure de la cellule nerveuse où se fixent des molécules (médicament) ou des neurotransmetteurs qui peuvent les activer ou les bloquer suivant leur action.

Sédation : action calmante due aux neuroleptiques dans les cas d'agitation psychomotrice.

Sérotonine : neurotransmetteur présent dans le cerveau et qui intervient dans différents mécanismes (psychose, dépression, douleur).

Symptomatique : se dit d'un état qui correspond à un symptôme.

Troubles cognitifs : modification ou diminution des facultés de concentration, d'attention, de la mémoire et de l'apprentissage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BOURGUIGNON. O. *Le code de déontologie des psychologues* (1996). Ed. Armand Colin. 2006. Paris. France.

CLARAC .F & TERNAUX J.P. *Encyclopédie des Neurosciences. Du neurone à l'émergence de la pensée.* Ed. De Boeck Université. 2008. Belgique.

DOUKHLS & MOUSSAOULS & KACHA.F. *Manuel de psychiatrie pratique.* Ed. Masson.1987. Paris.

HANUS. M. *Psychiatrie intégrée de l'étudiant. Fascicule 2. 4^{ème} Tirage.* Ed. Maloine.1982. Paris.

HELALI.A. *Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine.* Ed. ENAG. 2005. Alger.

KAPLAN H.I & SADOCL B.J. *Livre de poche de psychiatrie Clinique.* Ed. Masson-Williams & Wilkins. 1998. Paris.

LAGACHE DANIEL, *L'unité de la psychologie,* PUF, 6^{ème} éd, 2002. Paris.

LEMPERIERE.TH. & FELINE.A. *Psychiatrie de l'adulte. 1977. Ed. Masson. Paris.1977.*

MUCCHIELLI. A. *La nouvelle psychologie.* Ed. Delta. PUF. 1996. Paris France.

MILLET. B & VANELLE J.M & BENYAYA. J. *Prescrire les psychotropes.* Ed. Elsevier Masson. 2014. Paris. FRANCE.

STAHL S.M. *stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application.* 4th edition. Cambridge University Press; 2013.

COURS DE PSYCHOPHARMACOLOGIE :

JACQUES DANGOUMAU, NICHOLAS MOORE, MATHIEU MOLIMARD, ANNIE FOURRIER-REGLAT, KARIN LATRY, FRANÇOISE HARAMBURU, GHADA MIREMONT-SALAME, KARINE TITIER. Ed. 2006 ; Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2.

MANUELS :

BEZCHIBNYK-BUTLER, K. Z., JEFFRIES, J. J., & PROCYSHYN (Ed.2013). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* (20th ed). 2013. Ed. Hogrefe & Huber .Paris.

HEALY, D. (2009). *Les médicaments psychiatriques démystifiés* (5e éd.). Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS.

PRESTON, J., O'NEAL, J., & TALAGA, M. C. (2013). *Handbook of clinical psychopharmacology for therapists* (7th ed.). Oakland, CA : New Harbinger.

VIRANI, A. S., BEZCHLIBNYK-BUTLER, K. Z., JEFRIES, J. J. (2011). *Clinical handbook of psychotropic drugs* (19th ed.). Ashland, OH : Hogrefe & Huber Publishing.

SITES WEB :

Réseau PIC (Psychiatrie – information – Communication)

Réseau de professionnels hospitaliers au service du soin médicamenteux en psychiatrie et santé mentale.

Site : www.reseau-pic.info

Site OMS : www.who.int/health_topics/mental_health/fr/

Site Centre collaborateur OMS Santé mentale www.ccomssantementalelillefrance.org/

[image de la page de garde :

[https://www.google.com/search?q=+les+psychotropes&tbm=isch&ved=2ahUKewi_i9iV9_3vAhVI4UKHQUPAh0Q2-\].](https://www.google.com/search?q=+les+psychotropes&tbm=isch&ved=2ahUKewi_i9iV9_3vAhVI4UKHQUPAh0Q2-].)