

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

PHARMACOLOGIE
APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE

4^{ème} année

Tome 2

(Médicaments utilisés en Psychiatrie ou en Neurologie)

1994-1995

Bernard RENAUD

Département de Pharmacologie
Professeurs Bernard RENAUD et Geneviève CHAMBA

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

PHARMACOLOGIE
APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE

4^{ème} année

Tome 2

(Médicaments utilisés en Psychiatrie ou en Neurologie)

1994-1995

Bernard RENAUD

Département de Pharmacologie
Professeurs Bernard RENAUD et Geneviève CHAMBA

© COPYRIGHT, 1994
B. RENAUD

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, Avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08
Tél. : 78.74.40.37 - Fax : 78.77.71.58

SOMMAIRE

MEDICAMENTS UTILISES EN PSYCHIATRIE

INTRODUCTION AUX MEDICAMENTS PSYCHOTROPES	1
LES HYPNOTIQUES	3
LES ANXIOLYTIQUES	11
LES NEUROLEPTIQUES <i>et/ou</i> ANTIPSYCHOTIQUES	21
LES PSYCHOSTIMULANTS	33
LES ANTIDEPRESSEURS	38
LES NORMOTHYMIQUES	52

MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROLOGIE

LES ANTIPARKINSONIENS	57
LES ANTI-EPILEPTIQUES	72
LES ANTIMIGRAINEUX	86
LES MEDICAMENTS DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL	95

INTRODUCTION AUX MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

A/ CLASSIFICATION

I) DEFINITION DES PSYCHOTROPES

- Psychotropes: substances naturelles ou synthétiques dont l'action est de modifier l'activité mentale, quel que soit le type de cette modification (définition OMS).

II) CLASSIFICATION DE DELAY ET DENIKER MODIFIEE PAR LOO

1) principe

- Cette classification repose sur la notion de tonus psychique qui comporte 2 composantes :
 - + la vigilance
 - + l'humeur.
- On distingue:
 - + les psycholeptiques (qui diminuent le tonus psychique)
 - + les psycho-analeptiques (qui augmentent le tonus psychique)
 - + les psychodysleptiques (qui dévient le tonus psychique)
 - + les psycho-isoleptiques (qui normalisent le tonus psychique).

2) les psycholeptiques

- 2 groupes :
 - + les nooleptiques (qui diminuent surtout la vigilance):
Ce sont les hypnotiques.
On distingue: - les barbituriques
- les non barbituriques [ex.: benzodiazépines (BZD)].
 - + les thymoleptiques (qui diminuent surtout l'humeur) :
On distingue: - les anxiolytiques, anciennement appelés tranquillisants (BZD, esters carbamiques)
- les neuroleptiques (appelés "major tranquilizers" aux USA) de plus en plus nommés antipsychotiques.

3) les psycho-analeptiques

- 2 groupes :
 - + les noo-analeptiques (qui augmentent surtout la vigilance):
Ce sont les psychostimulants (ex : amphétamines et dérivés).
 - + les thymo-analeptiques (qui augmentent surtout l'humeur):
Ce sont les antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, "non imipraminiques non IMAO").

4) les psychodysleptiques

- 3 groupes :
 - les hallucinogènes : mescaline, psilocybine, LSD
 - les enivrants : éthanol, éther, trichloréthylène, colle cellulosique
 - les stupéfiants : morphine, héroïne, cocaïne, cannabinoles.

5) les psycho-isoleptiques ou normothymiques

- Ce sont des régulateurs de l'humeur.
- Il s'agit essentiellement :
 - + des sels de lithium
 - + de la carbamazépine (TEGRETOL)

B/ METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDES DES PSYCHOTROPES

- Puisqu'elles sont mises en jeu en amont de l'expérimentation chez l'homme, ces méthodes sont qualifiées de "précliniques".
- Il n'existe pas de méthode entièrement spécifique d'une classe pharmacologique donnée. On a donc recours à des "batteries" de tests pharmacologiques: c'est le criblage ou "screening" des substances pouvant avoir une activité de type psychotrope.
- En fonction d'un grand nombre de tests, on définira le "profil" psychopharmacologique de la substance et l'on obtiendra au terme de ces études une idée de son utilisation clinique potentielle.
- On classe ces méthodes d'études en 3 groupes:
 - + les méthodes comportementales
 - + les méthodes neurochimiques
 - + les méthodes électrophysiologiques.
- Ces méthodes seront décrites au cours des travaux pratiques de 4^{ème} année puis dans l'enseignement optionnel de "Pharmacologie expérimentale" en 6^{ème} année.

C/ CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES EN EUROPE

- Le CREDES (Centre de Recherche, d'études et de documentation en économie de la santé) a publié, fin 1994, un rapport sur la "consommation de pharmacie en Europe en 1992".
- Les écarts importants de consommation mis en évidence par cette étude sont illustrés, entre autres, par les chiffres suivants (exprimés en doses journalières pour 1000 habitants) :

	Antibiotiques	Psychotropes	Anti-ulcéreux
France	26.2	161.6	13.7
Italie	14.0	65.1	15.8
Allemagne	10.6	52.7	9.0
Grande-Bretagne	13.3	52.6	17.1

- Les français consomment donc ou, tout au moins, consommaient en 1992 3 fois plus de psychotropes que leurs voisins. C'est surtout la consommation élevée d'anxiolytiques (benzodiazépines) qui nous permet de posséder une aussi forte avance sur nos concurrents...

LES HYPNOTIQUES

A/ LE SOMMEIL ET SES TROUBLES

I) LES ETATS DE VIGILANCE CHEZ L'HOMME

1) enregistrement polygraphique

- L'étude polygraphique du sommeil chez l'homme est réalisée en enregistrant :
 - + l'activité corticale par l'intermédiaire de l'électro-encéphalogramme (EEG), les électrodes étant collées sur le scalp.
 - + le tonus musculaire, au niveau de la houppe du menton.
 - + les mouvements oculaires, en plaçant des électrodes de part et d'autre des yeux.
- On obtient ainsi un EEG, un EMG (électromyogramme) et un EOG (électro-oculogramme).

2) description polygraphique des 3 états de vigilance

- L'éveil EEG: activité électrique du cortex rapide et de bas voltage
 EMG: tonus musculaire important
 EOG: fonction de l'environnement
 - Le sommeil lent (SL) Non Rapid Eye Movement Sleep (NREM Sleep)
- Il est découpé en 4 stades que l'on classe par ordre d'endormissement croissant de I à IV. Pour les stades III et IV, on parle de SL profond.

EEG : activité corticale caractérisée par des ondes de plus en plus lentes du stade I au stade IV et de voltage élevé
 EMG : tonus musculaire diminuant du stade I au stade IV
 EOG : mouvements oculaires d'abord lents (stade I) puis tendant à s'annuler

- Le sommeil paradoxal (SP) Rapid Eye Movement Sleep (REM Sleep)

EEG : activité corticale rapide (EEG comparable à celui de l'éveil)
 EMG : tonus musculaire aboli
 EOG : activité oculaire riche (mouvements oculaires rapides, isolés ou en bouffées)

3) aspects non polygraphiques des états de vigilance

- Sans avoir recours à l'EEG, il est possible de reconnaître l'apparition de certains états de vigilance grâce au rythme respiratoire, à la fréquence cardiaque, à la pression artérielle, à une érection et aux mouvements oculaires (cf précédemment).
- Le somnambulisme et les terreurs nocturnes sont contemporains du stade IV de SL (conservation du tonus musculaire). L'énurésie nocturne se manifesterait au cours du SP.

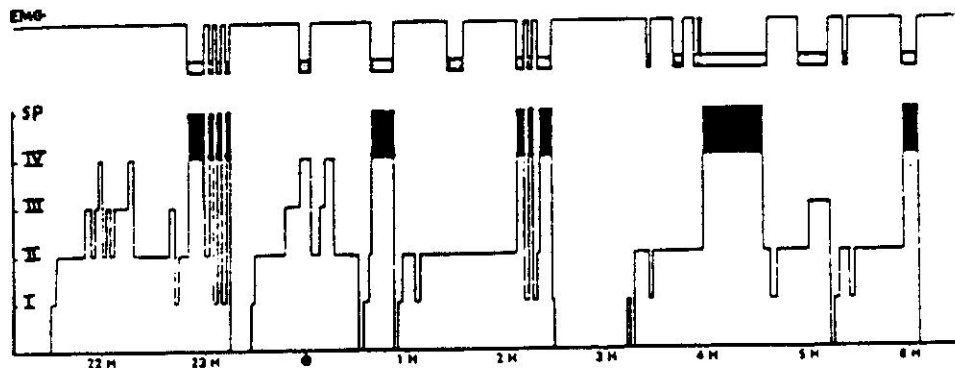
4) rôle du sommeil paradoxal

- Chez l'homme, le SP semble contemporain de l'activité onirique (rêve).
- Selon M. JOUVET (de l'Université Claude Bernard-Lyon I I), le SP représenterait un état au cours duquel l'individu, coupé de l'influence de son environnement, retrouverait la "mémoire de son espèce" : le SP servirait à la maturation puis au maintien des circuits neuronaux indispensables à la survie d'une espèce donnée. Le rêve qui accompagne cet état de sommeil serait l'expression de cette re-programmation et mettrait en jeu des circuits neuronaux peu ou pas actifs en dehors du SP.

II) ORGANISATION CIRCADIENNE DES ETATS DE VIGILANCE

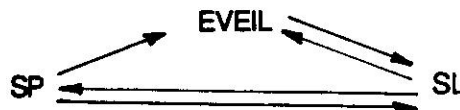
1) répartition des différents états de sommeil

- L'organisation du sommeil au cours de la nuit se fait par cycles. Chaque cycle comprend une phase de SL suivie d'une phase de SP.
- La première phase de SP apparaît en moyenne 100 mn après l'endormissement; elle est précédée des différents stades de SL (ou de certains d'entre eux).
- En moyenne (car les variations inter-individuelles peuvent être très importantes), chez l'adulte, le nombre de cycles varie de 4 à 6 et la durée de chaque cycle avoisine 90 mn. La durée totale du sommeil se situe aux alentours de 500 mn (+ ou - 250 mn !).
- Chez l'adulte jeune, le SL représente 80% de la durée totale du sommeil (stade I = 15%, stade II = 40%, stade III et IV = 25%); le SP occupe 20% du sommeil total.
- La répartition du SL est la suivante: SL profond "réparateur" (stade III et IV) prédominant dans la première partie de la nuit et SL léger dans la deuxième. Les phases de SP sont plus longues en fin de nuit.



Hypnogramme normal d'un sujet adulte

2) succession des 3 états



- Le passage de l'état d'éveil à celui de SP ne se réalise jamais chez l'individu normal. En revanche, la narcolepsie se caractérise par des passages direct éveil-SP.

III) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES ETATS DE VIGILANCE

1) en fonction de l'âge

- Chez le nourrisson :
 - Le temps de sommeil total (TST) est supérieur à celui de l'adulte et le SP représente 60% du TST (il atteint même 90% in utero).
- Chez l'enfant :
 - Le SP décroît rapidement entre 1 et 15 ans ainsi que le TST.
- Chez l'adulte :
 - Le SP diminue très lentement parallèlement à l'augmentation de l'âge.
- Chez les personnes âgées :
 - Les horaires de sommeil tendent à s'avancer (coucher plus tôt, lever plus tôt). Le sommeil nocturne devient plus instable. Il est reconnu que la quantité de SL en stade IV diminue et parfois d'une manière considérable.

2) autres facteurs

- En fonction de l'environnement (bruits...).
- En fonction de l'individu (facteurs génétiques) = différences très importantes.

IV) MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA REGULATION DES ETATS DE VIGILANCE

- Chaque état de vigilance apparaît réglé par des mécanismes indépendants. Ce n'est, en particulier, pas seulement l'arrêt de l'éveil qui induit l'endormissement.
- Il existe des structures et des mécanismes responsables du SL, du SP et de l'éveil (théorie mono-aminergique de JOUVET qui évolue vers une théorie peptidergique).

V) TROUBLES DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE CHEZ L'ADULTE

1) hyposomnies et insomnies

a - définition

- L'insomnie regroupe toutes les plaintes, par définition subjectives, qui concernent le sommeil dans sa durée et/ou sa qualité. Fréquemment, l'hyposomnie dont se plaint le patient n'est d'ailleurs pas retrouvée au cours des enregistrements polygraphiques de sommeil. En France, le nombre de personnes s'estimant hyposomniaques ou insomniaques est évalué à 5 millions.

b - classification

- Il est classique de distinguer 3 types d'insomnies et de proposer des thérapeutiques associées à chaque entité :
 - Les insomnies d'endormissement :
 - Elles se rencontrent chez les sujets anxieux ou encore surmenés. Ce type d'insomnie paraît justifiable d'une induction par un hypnotique d'action rapide, mais on pourra préférer la prescription d'un anxiolytique pendant la journée.

- Les insomnies du milieu de la nuit :

- Elles se caractérisent par des réveils nocturnes intercurrents et des difficultés à se ré-endormir.

- Les insomnies de fin de nuit :

- Elles correspondent à un réveil prématuré et peuvent être le signe d'une dépression.

c - étiologies

- Insomnies transitoires : (ou réactionnelles)

- Elles peuvent être mises en rapport avec une cause bien déterminée.

- Insomnies chroniques : (ou persistantes)

- Plusieurs facteurs peuvent être à leur origine:

- + facteurs psychophysiologiques
- + facteurs psychiatriques tels qu'une dépression
- + facteurs organiques : démence, maladie de Parkinson, troubles endocriniens, apnées du sommeil...
- + facteurs iatrogènes : - sevrage de certaines drogues (barbituriques, BZD, cocaïne, LSD...) ; prise d'alcool (si l'alcool facilite l'endormissement, il provoque aussi des éveils dans la nuit et induit une mauvaise organisation du sommeil en supprimant le SL profond) ; médicaments (caféine, amphétamines et dérivés, B-bloqueurs, corticoïdes...)

2) hypersomnies

- L'hypersomnie physiologique (des "grands dormeurs") : il s'agit souvent d'adultes jeunes qui dorment jusqu'à 12 ou 14 heures par jour, avec un hypnogramme bien structuré.

- La narcolepsie ou maladie de Gélineau est en fait une dysomnie : il s'agit d'une mauvaise répartition des états de vigilance au cours du nycthémère, TST et durée du SP étant généralement normaux. Les accès de sommeil incœrcibles durant la journée qui caractérisent la narcolepsie sont déclenchés par le stress, l'émotion... L'hypnogramme révèle des endormissements s'effectuant directement en SP ou bien une apparition de SP avec une latence très raccourcie. Fréquemment, on observe des chutes de tonus musculaire (cataplexies).

- Le modafinil (MODIODAL) est un psychostimulant non amphétaminique qui a pour indication la narcolepsie (avec ou sans cataplexie) et l'hypersomnie idiopathique prouvée par polygraphie. Il est à prescription et délivrance hospitalières.

B/ LES HYPNOTIQUES

- Les hypnotiques sont des médicaments psychotropes nooleptiques (dépresseurs de la vigilance), qui visent à traiter l'insomnie.

- Le terme d'hypnotique ne désigne pas un groupe homogène de produits mais s'applique à toute substance capable d'induire ou de maintenir le sommeil.

- Le traitement par un hypnotique ne devrait durer que une ou deux semaines (maximum légal : 4 semaines).

- La mise en route ainsi que l'arrêt du traitement doivent être progressifs.

- L'association de deux spécialités hypnotiques ne présente aucun intérêt.

- Tous les hypnotiques ont leur effet sédatif majoré par la prise d'alcool : association contre-indiquée.

I) LES "EX-HYPNOTIQUES"

- les hypnotiques "anciens" (hydrate de chloral, bromures, glutéthimide)
- les hypnotiques barbituriques ; butobarbital [BUTOBARBITAL DIPHARMA] et vinylbital [OPTANOX, SUPPOPTANOX]). Ceux-ci ne sont pratiquement plus utilisés en raison de leurs nombreux inconvénients :
 - + index thérapeutique faible (gravité de l'intoxication aiguë)
 - + risque de toxicomanie/pharmacodépendance
 - + fort pouvoir d'induction enzymatique (accroissement du risque d'interactions médicamenteuses)
 - + syndrome de sevrage (rêves angoissants, risque d'épilepsie) lors de l'arrêt brutal du traitement
 - + rapide atténuation de l'effet hypnotique (d'où une tendance à l'augmentation des doses [tolérance], ce qui réduit encore la marge de sécurité posologique).

Cependant le phénobarbital est présent, à faible dose, dans une trentaine d'associations, plus sédatives qu'hypnotiques (exemple : NUIDOR, avec passiflore et aubépine).

- les hypnotiques dérivés de la quinazolone (méthaqualone et mécloqualone) qui, malgré leurs excellentes qualités hypnotiques, ont dû être retirés du marché en raison de leur utilisation par les toxicomanes.

II) LES ANTI-HISTAMINIQUES ANTI-H₁

- L'effet anti-histaminique ne semble pas pouvoir être dissocié de l'effet sédatif (lié au blocage des récepteurs histaminergiques H₁ centraux).

1) molécules phénothiaziniques non neuroleptiques

- alimémazine THERALENE
- prométazine PHENERGAN,
- aussi dans INSOMNYL (avec aubépine)

associations : - acéprométazine + acépromazine + clorazépate de K : NOCTRAN
 - acéprométazine + méprobamate : MEPRONIZINE
 - ces associations peuvent additionner les inconvénients de chacun de leurs composants.

2) molécules anti-histaminiques non phénothiaziniques

- doxylamine MEREPRINE, DONORMYL
- niaprazine NOPRON
- hydroxyzine ATARAX

- Ce sont des produits peu toxiques. Ce ne sont cependant pas de "vrais" hypnotiques car ils possèdent des effets résiduels fréquents. Il faut dénoncer les abus de leur utilisation, notamment chez l'enfant.

III) LES BENZODIAZEPINES (BZD) (cf aussi chapitre sur les tranquillisants et anxiolytiques)

1) Généralités

-Les BZD continuent à être les hypnotiques les plus utilisés. Elles forment une classe de médicaments psychotropes ayant en commun des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Les BZD, sédatives à faibles doses, deviennent hypnotiques à plus forte dose.

-Certaines sont utilisées préférentiellement comme hypnotiques (principalement pour des raisons pharmacocinétiques et/ou commerciales...), c'est à dire administrées juste avant le coucher, d'autres sont utilisées comme anxiolytiques avec une administration diurne (diazépam, alprazolam...), mais l'effet sédatif et la diminution de l'anxiété favorisent le sommeil.

2) Classification

-demi-vie courte (< 5 heures)	triazolam	HALCION	0.125 mg
-demi-vie moyenne (5 à 12 heures)	loprazolam	HAVLANE	10 mg
	témazépam	NORMISON	1 mg et 2 mg
	lormétazépam	NOCTAMIDE	
-demi-vie longue (12 à 30 heures)	estazolam	NUCTALON	
	nitrazépam	MOGADON	
	flunitrazépam	ROHYPNOL	1 mg et 2 mg
		NORIEL	1 mg

3) Caractéristiques pharmacocinétiques

La résorption des BZD hypnotiques administrées par voie orale est de l'ordre de 80 à 95%. Leur vitesse de résorption est assez rapide (30 à 90 mn) sauf pour le loprazolam (120 à 240 mn).

Le métabolisme des BZD hypnotiques ne conduit pas à des métabolites actifs (sauf pour l'estazolam).

Les demi-vies d'élimination (cf précédemment) devraient, pour des hypnotiques, être inférieures à 10 heures mais ceci n'est vrai que pour les BZD les plus récemment commercialisées.

4) Propriétés hypnotiques

-Les BZD ont une bonne efficacité hypnotique. Elle augmentent la durée totale du sommeil malgré une diminution des stades III et surtout IV du SL. Elles peuvent également diminuer le SP. Leur efficacité s'atténue à moyen ou à long terme.

-Les BZD sont particulièrement efficaces dans les insomnies d'endormissement. Celles possédant une demi-vie longue sont justifiées en cas de réveils nocturnes fréquents.

5) Avantages

- + index thérapeutique élevé donc toxicité faible (chez l'animal la DL 50 est 100 à 1000 fois plus élevée que la DE 50) d'autant que l'on dispose d'un antidote (flumazénil, ANEXATE, réservé à l'usage hospitalier).
- + pas de pouvoir d'induction enzymatique.
- + pas de contre-indication véritable sinon la myasthénie (il est cependant conseillé d'être prudent chez le vieillard [risque d'accumulation] et chez la femme enceinte).
- + la perte d'efficacité, bien que réelle, semble survenir tardivement.
- + les BZD traitent l'anxiété sous-jacente à bon nombre d'insomnies.

6) Inconvénients : les effets secondaires

- + amnésie antérograde et syndrome amnésie-automatisme : longtemps ignorés pour les formes orales, mais considérés actuellement comme l'effet indésirable le plus gênant des BZD.
- + effets paradoxaux avec excitation, troubles aigus du comportement.
- + sensations ébrieuses.
- + hypotonie musculaire.
- + somnolence diurne et diminution des performances.
- + rebond d'anxiété dans la journée qui suit la prise vespérale du produit (pour certaines BZD à demi-vie courte).
- + syndrome de sevrage: convulsions, myalgies, recrudescence d'anxiété, insomnie (cette insomnie renforce l'insomniaque dans l'idée qu'il ne peut se passer d'hypnotique).

IV) LES "NOUVEAUX" HYPNOTIQUES

Ces deux molécules sont aussi efficaces que les BZD et semblent entraîner un moindre risque de dépendance (avec syndrome de sevrage) ou d'amnésie antérograde... Chez le sujet âgé, la posologie sera diminuée de moitié.

-La zopiclone (IMOVANE) :

- C'est une cyclopyrrolone hypnotique efficace et d'action rapide qui est un ligand agoniste non spécifique des récepteurs BZD₁ et BZD₂.
- Ses avantages par rapport aux BZD sont les suivants : action myorelaxante plus faible, demi-vie courte (5 heures environ), pas de métabolites actifs à demi-vie longue, peu de syndrome de sevrage, sommeil induit plus proche du sommeil physiologique (augmentation des stades III et IV sans diminution de la durée du SP).
- Son principal inconvénient : amertume de la bouche avec goût métallique (chez 3,6% des sujets).

-Le zolpidem (STILNOX, IVADAL) :

- C'est une imidazopyridine hypnotique efficace et d'action rapide qui est un ligand agoniste préférentiel des récepteurs BZD₁ (appelés aussi oméga-1).
- En dehors d'une demi-vie plus courte (2 heures 1/2 environ), le zolpidem présente sur les BZD les mêmes avantages que la zopiclone.
- Le zolpidem est l'inducteur-type de sommeil mais sa durée d'action n'est que de 4 heures alors que celle de la zopiclone est d'environ 6 heures). Tous deux sont peu anxiolytiques.

V) MOLECULES NON COMMERCIALISEES EN TANT QU'HYPNOTIQUES

- Les carbamates :

- Méprobamate : EQUANIL, NOVALM, MEPROBAMATE RICHARD, MEPRONIZINE (assoc.)
C'est un anxiolytique avec des propriétés sédatives indissociables. Il est utilisé dans un but hypnotique quand l'insomnie a une composante anxiogène et chez l'éthylique quand l'insomnie semble annoncer un delirium tremens.

- Le clométhiazole : HEMINEURINE .

- Les anti-dépresseurs sédatifs :

- A coté de la dépression patente, sous-jacente à de nombreuses insomnies et qui nécessite un traitement anti-dépresseur classique, il est possible d'utiliser un anti-dépresseur sédatif à faible dose pour traiter l'insomnie en le donnant le soir. La sédation est immédiate, contrairement à l'effet antidépresseur qui nécessite 1 à 2 semaines pour apparaître.

- Les produits utilisés sont :

- | | |
|-------------------|--|
| + l'amitriptyline | LAROXYL, ELAVIL |
| + la miansérine | ATHYMIL (dépourvu d'effets anticholinergiques) |
| + la doxépine | QUITAXON, SINEQUAN |
| + la maprotiline | LUDIOMIL |

- Les neuroleptiques sédatifs :

- Certains neuroleptiques sont prescrits, dans des insomnies résistantes, à des doses inférieures à celles employées dans le traitement des psychoses :

- | | | | |
|------------------|-----------|-------------------|----------------|
| + thioridazine | MELLERIL | + lévomépromazine | NOZINAN faible |
| + chlorpromazine | LARGACTIL | + cyamémazine | TERCIAN |

VI) CONCLUSIONS

- Il faut savoir :

- + qu'avant toute prescription d'hypnotique, un interrogatoire détaillé doit être effectué afin de dépister une éventuelle étiologie pouvant être éliminée ou traitée.
 - + que tous les hypnotiques deviennent inefficaces lorsqu'ils sont administrés régulièrement au long cours. De plus, dans ce cas le cercle vicieux consommation abusive - renforcement du mauvais sommeil s'instaure. Cependant, depuis le 1^{er} Mars 1992 les hypnotiques ne peuvent plus être prescrits que pour 4 semaines au maximum (et même 2 semaines pour le triazolam : HALCION).
 - + que tous les hypnotiques sont susceptibles de modifier la vigilance et d'altérer les performances.
 - + qu'à l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage peut survenir, avec notamment une insomnie de rebond. Un arrêt progressif du traitement est donc nécessaire.
 - + que la plupart des hypnotiques semblent modifier la qualité du sommeil (modifications des pourcentages respectifs de chaque stade du sommeil).
- On recherche actuellement des produits aussi efficaces que les BZD mais dépourvus des effets secondaires de ces dernières : le zolpidem (STILNOX) et la zopiclone (IMOVANE) pourraient représenter un progrès dans cette direction.

NB : Une fiche de transparence "Hypnotiques" a été éditée en 1993 par le CFES.

LES ANXIOLYTIQUES

- Les anxiolytiques sont des médicaments destinés à combattre les composantes psychiques et somatiques de l'anxiété.
- Ils possèdent toujours un effet sédatif et de ce fait, sont encore souvent appelés "tranquillisants".
- Cette classe regroupe de nombreuses substances, mais actuellement les benzodiazépines (BZD) restent les plus utilisées.

A/ GENERALITES

I) BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'ANXIETE

1) définition

- L'anxiété est un état émotionnel qui se traduit par une sensation déplaisante d'appréhension vis-à-vis de nombreuses situations qui sont ressenties comme des dangers, et ceci en dehors de toute menace objective.
- L'anxiété est une composante normale de la psychologie humaine. Elle devient pathologique quand elle entraîne une désorganisation du fonctionnement intellectuel.
- Aux manifestations psychiques sont souvent associées des manifestations somatiques polymorphes : cardio-vasculaires (tachycardies, pseudo-angor, palpitations), digestives (spasmes pharyngés, "barre" épigastrique), et, enfin, neurologiques et sensorielles (fatigue, insomnies, céphalées).

2) bases physio-pathologiques

- On ignore pratiquement tout des mécanismes moléculaires de l'anxiété mais la présence de récepteurs spécifiques des BZD au niveau du SNC (cf cours de 3^{ème} année) laisse supposer l'existence de plusieurs ligands endogènes. Hormis d'improbables bêta-carbolines ou BZD"endogènes", plusieurs peptides dérivés du DBI (diazepam binding inhibitor) sont des ligands endogènes (endozépines), agonistes inverses des récepteurs aux BZD possédant, de ce fait, des propriétés anxiogènes et pro-convulsivantes.
- Actuellement, les recherches visent surtout à sélectionner des ligands des récepteurs sérotoninergiques capables de diminuer la transmission sérotoninergique qui serait augmentée dans l'anxiété (exemples : agonistes 5HT_{1A}, antagonistes 5HT₂ ou 5HT₃).

II) METHODES DE MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANXIOLYTIQUE CHEZ L'HOMME

- L'effet d'un médicament sur un symptôme aussi subjectif que l'anxiété ne peut être correctement apprécié que par des échelles d'évaluation, telle l'échelle d'Hamilton pour l'anxiété.
- Des études de "binding" in vivo sont maintenant réalisables chez l'homme en "PET-Scan" pour certaines BZD marquées avec des émetteurs de positons. Compte-tenu de son coût, cette approche reste du domaine de la recherche clinique.

III) CLASSIFICATION DES ANXIOLYTIQUES

- On utilise le plus souvent une classification chimique qui distingue :
 - + les benzodiazépines (BZD)
 - + les carbamates et molécules assimilées
 - + les autres molécules, appartenant à des familles chimiques très variées.

B/ LES BENZODIAZEPINES (BZD)

I) PRINCIPALES BZD

- La première BZD, le chlordiazépoxide (LIBRIUM), a été commercialisée en 1961 suivi en 1964 par le diazépam (VALIUM) qui constitue aujourd'hui le chef de file de la famille.
- Les BZD actuellement commercialisées en France en tant qu'anxiolytiques sont au nombre de 12 (cf Tableau n°1):

II) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- Les caractéristiques pharmacocinétiques des BZD expliquent en grande partie les différences d'activité et d'utilisation en clinique.

1) résorption

- L'absorption digestive est excellente et rapide. Le pic plasmatique est obtenu 1h à 3h après l'administration per os, la biodisponibilité étant de 80 à 95%.
- Dans certains cas particuliers, d'autres voies d'administration peuvent être utilisées :
 - + voie rectale : résorption rapide mais irrégulière (VALIUM ou RIVOTRIL dans les crises convulsives chez l'enfant)
 - + voie IM : résorption irrégulière et plus lente que per os (prémédication ou delirium tremens)
 - + voie IV : voie d'urgence (anesthésiologie, état de mal épileptique).

2) distribution

- Les BZD étant des composés lipophiles, elles présentent une bonne pénétration tissulaire, passent la barrière placentaire ainsi que la BHE et accèdent donc rapidement aux sites d'action cérébraux.
- La fixation aux protéines plasmatiques varie de 75 à 95%.

3) métabolisme

- cf page suivante

Prescription maximale de 12 semaines : J.O du 21 Décembre 1991. cf. Mise à jour 93

SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE Quotidienne	DEMI- VIE	PRECAUTIONS d'EMPLOI
LEXOMIL® Roche	Bromazépan	cps : 6 mg (quadriseables)	1/4 à 3 cps en 3 prises	20 h	-----
LIBRIUM®	Chlordiazepoxide	cpE : 5 mg gl : 10 mg	15 à 40 mg en plusieurs prises	22 h	-----
LYSANXIA®	Prazépan	cps : 10 mg cps : 40 mg slb 0.5 mg/gt	10 à 60 mg en plusieurs prises	65 h	-----
NORDAZO® PRAXADRIUM®	Nordazépan	cps : 7.5 mg (bisécables) cps : 15 mg (quadriseables)	7.5 à 15 mg en 1 prise unique le soir	65 h	-----
NOVAZAM® VALIUM® ROCHE	Diazépan	cps 10 mg (quadriseables) cps 2,5, 10 mg gt 1% 1 mg /3 gt srp : 2 mg/5 ml amp. 10 mg/2ml sol.rect. 10mg /2ml	1/2 à 4 cp en 1 à 3 prises 5 à 40 mg en 1 à 3 prises orales	35 h 35 h	La forme injectable est adaptée à la thérapeutique urgente des situations anxieuses, ainsi qu'à l'anesthésie, au traitement du tétanos et des crises d'épilepsie
SERESTA®	Oxazépan	cp 10 mg cps 50 mg	20 à 150 mg en 2 à 3 prises	8 h	Sevrage alcoolique : 50 à 100 mg par jour en 3 à 4 prises
SERIEL® TEMESTA®	Tofisopam Lomazépan	cps 50 mg cps 1 - 2.5 mg	3 à 6 cp 0,5 à 7.5mg en 1 à 3 prises	8 h 12 h	-----
TRANKENE®	Clorazépat Dipotassique	gl 5 - 10 mg cps 50 mg inj. 20 mg/2 ml - 50 mg/2,5ml - 100 mg/5 ml	5 à 100 mg en 1 ou plusieurs prises 20 à 200 mg en 1 à plusieurs prises parentérales IM, IV, perf.	40 h puis 50 h	La forme injectable est adaptée à la thérapeutique urgente des situations anxieuses, ainsi qu'à la préméditation des explorations fonctionnelles, et au traitement du tétanos. En cas de prédelirium ou de delirium tremens : 50 à 100 mg par voie parentérale toutes les 3 ou 4 h puis diminuer les doses de moitié au bout de 2 à 3 jours
URBANYL®	Clobazam	gl 5 mg cps 10, 20 mg	5 à 60 mg/j. en 1 à 3 prises	20 h	-----
VERATRAN®	Clotiazépan	cp 5 mg cps 10 mg	10 à 30 mg en 2 à 3 prises	4 h	-----
VICTANS®	Lotiazépat d'Ethyle	cps 2 mg	1/2 à 1,5 cp en 1 à 3 prises	77 h	-----
XANAX®	Alprazolam	cps 0,25 mg, 0,50 mg	0,75 à 4 mg en 2 à 3 prises	15 h	-----

- Leur durée d'action anxiolytique est corrélée avec leur temps de demi-vie et/ou celui de leur métabolite actif.
- Phénomène de sevrage possible en cas d'arrêt brutal d'un traitement prolongé.
- **Contre-indications** : Insuffisance respiratoire sévère, association avec l'alcool, myasthénie.
- En cas d'intoxication, l'antidote spécifique est le FLUMAZENIL (ANEXATE®)
- Diminution de moitié des posologies chez les sujets âgés.

Tableau n°1 : Présentation et posologie des benzodiazépines anxiolytiques (Llorca, 1993)

3) métabolisme

- La biotransformation hépatique des BZD est le facteur essentiel de leur clairance et seul un infime pourcentage de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée.
- Les principales réactions sont des réactions d'oxydation microsomiales. Les métabolites sont dans un deuxième temps glucuroconjugés (ce qui les rend inactifs), puis éliminés dans les urines.
- Le N-desméthyldiazépam (DMDZ ou nordiazépam), principal métabolite de nombreuses BZD (cf Fig.1), a une $t_{1/2}$ d'environ 70 h. La $t_{1/2}$ des BZD (cf Tableau 2) a souvent peu de signification hormis pour les composés ne possédant pas de métabolites actifs (la plupart des BZD hypnotiques).

4) élimination

- Les BZD sont essentiellement éliminées par voie rénale sous forme de métabolites glucuro-conjugés. Une faible fraction est éliminée par voie biliaire. Les BZD sont également retrouvées dans le lait maternel.

III) MECANISME D'ACTION

- Le récepteur des BZD ne serait qu'une partie d'un complexe supramoléculaire comportant également le récepteur du GABA-A, le récepteur des barbituriques et/ou de la picrotoxine, ainsi que le ionophore du chlore. La fixation du GABA hyperpolarise le neurone en faisant entrer davantage de chlore à l'intérieur de la cellule (cf cours de 3^{ème} année).
- Au niveau du site benzodiazépinique agiraient trois types de ligands :
 - + les agonistes classiques (type diazépam) qui renforcent le couplage entre le récepteur GABA-ergique (récepteur du GABA-A) et le ionophore du chlore
 - + les antagonistes des BZD présentant une grande affinité pour le récepteur mais qui n'ont pas d'action sur le couplage, ce sont des antagonistes compétitifs tel le RO 15-1788 ou flumazénil (ANEXATE)
 - + les ligands agonistes mais à effet inverse, qui vont donc diminuer le couplage (il entre donc moins de chlore dans la cellule et donc l'excitabilité neuronale augmente). C'est ainsi que certaines β carbolines ont une action proconvulsivante et anxiogène.
- Cependant, parmi les agonistes classiques, les BZD ne sont pas les seules à posséder une haute affinité pour les sites benzodiazépiniques, d'autres molécules ont également cette propriété telles que les cyclopyrolones (zopiclone : IMOVANE utilisé comme hypnotique ; suriclone) et les imidazopyridines (zolpidem ou STILNOX utilisé comme hypnotique ; alpidem ou ANANXYL commercialisé en 1991 comme anxiolytique... et retiré du marché en 1993 pour hépatotoxicité).

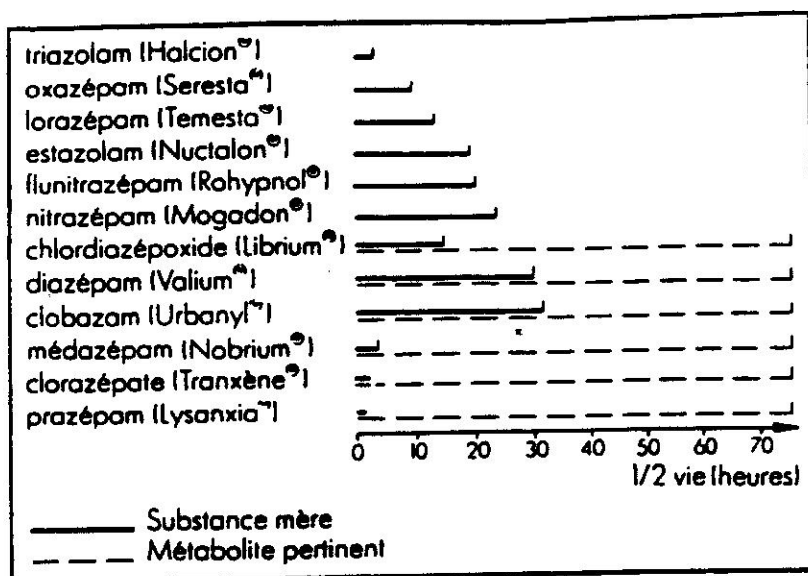


Tableau n°2 : Demi-vies des principales benzodiazépines (Simon, 1983)

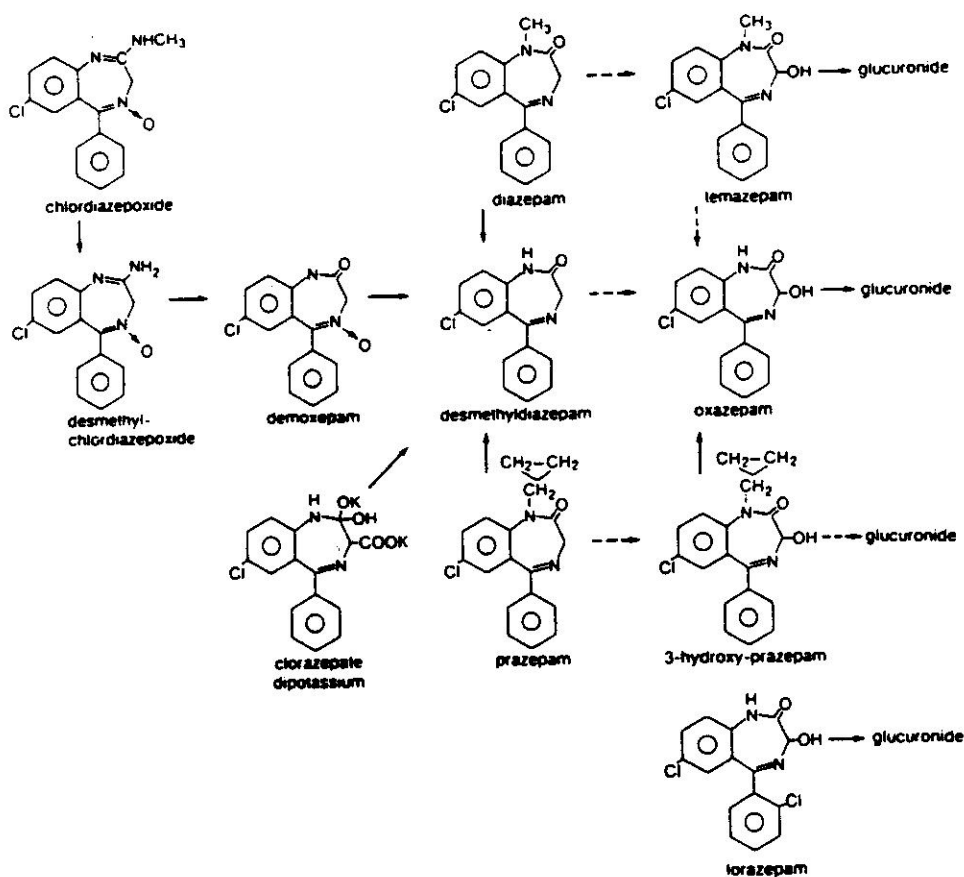


Figure 1 : Métabolisme de différentes benzodiazépines : le desméthyl diazépam (nordiazépam) et/ou l'oxazépam (SERESTA) sont des métabolites communs à de nombreuses BZD (Hollister et Csernansky, 1990)

IV) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1) pharmacologie animale

- Les nombreuses études effectuées sur plusieurs espèces animales ont montré que toutes les BZD actuellement disponibles possédaient qualitativement les mêmes propriétés pharmacologiques.
- Les BZD sont toutes : + anxiolytiques
 - + sédatives
 - + anticonvulsivantes
 - + myorelaxantes
 - + amnésiantes

2) pharmacologie clinique

- Tout comme chez l'animal, on retrouve chez l'homme des effets pharmacologiques qualitativement identiques, les différences quantitatives étant, quant à elles, difficiles à objectiver.
- Actuellement aucune BZD n'a une activité anxiolytique sélective et la dissociation des effets sédatif et anxiolytique n'est qu'imparfaitement réalisée.

a - propriétés anxiolytiques

- Les BZD sont des tranquillisants (thymoléptiques) qui atténuent les réactions émotionnelles exagérées induites par la peur, les frustrations ou l'inadaptation à un environnement perçu comme hostile.
- Les BZD ont prouvé leur activité anxiolytique au cours de nombreuses études contrôlées contre placebo.

b - propriétés sédatives et hypnotiques

- Toutes les BZD sont capables de raccourcir le temps de latence du sommeil et peuvent donc être utilisées comme hypnotiques. Elles augmentent aussi la durée totale du sommeil (cf chapitre sur les hypnotiques).
- Il est possible que l'action favorisante sur le sommeil soit accentuée par les propriétés myorelaxantes.

c - propriétés anti-épileptiques

- Bien que toutes les BZD possèdent des propriétés anticonvulsivantes chez l'animal, deux sont essentiellement utilisées dans le traitement aigu des crises épileptiques par voie intra-veineuse : le clonazépam (RIVOTRIL) et le diazépam (VALIUM).

d - propriétés myorelaxantes

- Elles représentent en général un effet indésirable : sensation ébrieuse, impression de fatigue.
- Seul, le tétrazépam (MYOLASTAN) est commercialisé avec, comme indication, le traitement d'appoint des contractures.

V) INDICATIONS

1) psychiatrie

- Fond anxieux (ex : certains états névrotiques).
- Crise anxieuse. Attaques de panique (alprazolam, XANAX)
- Syndrome de sevrage des drogues toxicomanogènes (ex : delirium tremens).

2) neurologie

- Epilepsies (cf chapitre sur les anti-épileptiques).
- Etats spastiques.

3) anesthésiologie

- Prémédication, ou même narcose par l'utilisation des formes i.v. (cf cours sur les anesthésiques généraux) :
 - + flunitrazépam (NARCOZEP)
 - + midazolam (HYPNOVEL)

4) médecine générale

- Anxiété liée à des problèmes d'adaptation professionnelle ou à des désordres émotionnels.
- Insomnies.
- Pathologies dites "psycho-somatiques".

VI) CONDUITE DU TRAITEMENT

- Pour un traitement anxiolytique, c'est la voie orale qui est le plus souvent utilisée.
- Un début progressif du traitement est conseillé en raison des effets indésirables, plus marqués les premiers jours.
- Le choix du produit sera peu guidé par le type d'activité recherchée (anxiolytique, sédatif, hypnotique ou anti-épileptique), car toutes les BZD ont des propriétés similaires. En revanche, le choix se fera beaucoup plus en fonction de facteurs pharmacocinétiques (demi-vie du produit).
- La durée des traitements aux BZD reste encore un sujet très controversé. Ainsi lors d'un traitement anxiolytique, il faudrait reconsidérer l'indication après un délai de 4 à 6 semaines (limite "légale" depuis 1992 : 12 semaines).
- Un arrêt progressif est recommandé, surtout en cas de traitement prolongé à fortes doses.

VII) EFFETS INDESIRABLES

- Les accidents graves provoqués par les BZD sont exceptionnels, mais la fréquence des troubles mineurs est de l'ordre de 10%.

1) somnolence et sédation

- La somnolence est l'effet indésirable le plus courant. Elle s'estompe généralement en quelques semaines, ou après diminution de la posologie. L'effet sédatif peut être responsable d'asthénie.

2) dépendance et syndrome de sevrage

- La prise de doses fortes ou de doses usuelles de façon prolongée peut induire des états de dépendance psychique, voire physique, exposant à des syndromes de sevrage. Ainsi l'arrêt du traitement devra toujours être progressif, surtout pour les BZD à demi-vie moyenne ou courte, afin d'éviter tout phénomène de rebond (essentiellement anxiété, insomnie, rarement crises d'épilepsie).

3) hypotonie musculaire

4) effets psychiques

- Troubles de la mémoire : amnésie antérograde, décrite initialement pour l'administration IV mais qui a été également objectivée pour la voie orale à des posologies usuelles. L'individu peut présenter un syndrome d' "amnésie-automatisme". Rappelons aussi les cas de soumission médicamenteuse à des fins criminelles.
- Désinhibition pouvant produire des troubles du comportement.
- Réactions paradoxales à titre d'agressivité, troubles de l'humeur.

5) effets indésirables divers

- Ils sont très variés mais exceptionnels :
 - + éruptions cutanées
 - + dépression respiratoire (surtout en cas de BZD I.V.)

VIII) CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI

1) contre-Indications

- Myasthénie.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Allergie connue aux BZD.

2) contre-indications relatives

- chez la femme enceinte :

- Bien que l'action tératogène des BZD soit maintenant improbable, il paraît préférable d'éviter leur utilisation aux cours du premier trimestre de la grossesse.
- Il convient d'éviter également des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse (survenue possible d'hypotonie, d'hypothermie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né).

- chez la femme qui allaite :

- Risque de sédation excessive chez l'enfant.

- chez le déprimé :

- Les BZD agissent sur la composante anxieuse et sur l'insomnie . Prescrites seules, elles ne constituent pas un traitement de la dépression et peuvent même en cacher les signes.

D/ AUTRES COMPOSES

-D'autres molécules commercialisées comme anxiolytiques appartiennent à des familles chimiques très diverses :

- + L'éthanol, sous de multiples "présentations", est souvent utilisé comme anxiolytique...
- + L'hydroxyzine (ATARAX) est utilisée en prémédication lors de l'anesthésie.
- + L'alpidem : ANANXYL, commercialisé en 1991, (... et retiré du marché fin octobre 1993 pour hépatotoxicité), est un agoniste partiel des récepteurs BZD₁ (ou oméga 1) à la différence du zolpidem (STILNOX) commercialisé comme hypnotique.
- + La buspirone (BUSPAR) est un anxiolytique qui se différencie nettement des BZD par sa structure, son mécanisme d'action (aucune liaison aux récepteurs des BZD et action agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}) et ses caractéristiques cliniques (action anxiolytique sans effet anticonvulsivant ni myorelaxant). Son délai d'action est cependant plus long que celui des BZD. D'autres azapirones agonistes 5HT1A sont en développement clinique : ipsapirone, gépirone. Tous ces composés possèdent aussi des propriétés antidépressives (dues à leur action agoniste partielle sur les récepteurs 5HT_{1A} post-synaptiques ?)
- + Le chlorhydrate d'éfifoxine (STRESAM) : molécule au mécanisme d'action inconnu et qui est en train d'être "relancée" depuis son rachat fin 1994.
- + la captodiame (COVATINE) : mal connu... et peu prescrit.
- Certains antidépresseurs tricycliques sont utilisés dans la prévention des attaques de panique.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine permettent de lutter contre les obsessions-compulsions dans lesquels les anxiolytiques sont inefficaces.
- Certains neuroleptiques peuvent être utilisés pour contrôler des anxiétés rebelles aux anxiolytiques.
- Les β-bloqueurs sont parfois employés bien qu'ils n'agissent que sur les manifestations somatiques de l'anxiété.

CONCLUSION

- Parmi la pléthore de substances à visée anxiolytique, les BZD sont encore les plus largement utilisées du fait de leur efficacité et de leur relative sécurité d'emploi.
- Les BZD actuellement disponibles ont des effets pharmacologiques qualitativement identiques et quantitativement assez proches. Elles se distinguent essentiellement par leurs propriétés pharmacocinétiques, mais également par le "positionnement" réalisé par le marketing pharmaceutique qui cherche le plus possible à individualiser chaque BZD.
- La relative bonne tolérance des BZD (excepté l'effet amnésiant longtemps négligé) ne justifie cependant pas que 10 à 15% des français les utilisent régulièrement...
- Les anxiolytiques qui seront commercialisés au cours des prochaines années seront vraisemblablement des molécules qui diminuent la transmission sérotoninergique ou qui bloquent les récepteurs de la cholécystokinine (intérêt potentiel de ces derniers dans le traitement des "attaques de panique")

NB : Une fiche de transparence "Anxiolytiques" a été éditée en 1993 par le CFES.

LES NEUROLEPTIQUES et/ou ANTIPSYCHOTIQUES

- Le terme de "neuroleptique"(NL) fut proposé par DELAY et DENIKER en 1957.
- En raison de l'efficacité des NL dans la réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques, on tend actuellement à les qualifier du terme d'antipsychotiques

A/ GENERALITES

I) BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1) la schizophrénie

- La schizophrénie est classée dans le groupe des psychoses chroniques. Au cours de l'évolution de la maladie, suivant les périodes, peuvent apparaître les deux versants de la maladie :
 - + un versant négatif (ou déficitaire) caractérisé par le syndrome de discordance qui associe détachement, bizarrerie, impénétrabilité et ambivalence. Ces éléments s'expriment dans les sphères de la pensée (pensée déréelle, incohérence, associations d'idées surprenantes...) de l'affectivité (froideur, indifférence...) et du comportement (actes imotivés...). Ces symptômes traduisent un trouble profond de la relation avec autrui.
 - + un versant positif (ou productif) constitué par des hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, cénesthésiques...) et des idées délirantes (délire de persécution, de grandeur, d'érotomanie, de possession corporelle...)
- Les épisodes productifs de type "paranoïde", avec agitation, comportement agressif et état anxieux réagissent bien aux NL. Par contre, les épisodes déficitaires hébéphréniques de type "désorganisé" réagissent peu aux NL.
- Quelle que soit la forme que revêt la maladie, un traitement prolongé est nécessaire.

2) anomalies morpho-fonctionnelles

Les techniques de neuro-imagerie ont montré que les schizophrènes présentaient :

- a) un élargissement de leur système ventriculaire
- b) des modifications structurales de diverses régions cérébrales (diminution du volume de l'amygdale et de l'hippocampe par exemple)
- c) des altérations métaboliques, par exemple dans la substance blanche du cortex préfrontal.

Les régions limbiques seraient impliquées ("hyperdopaminergie"?) dans la physiopathologie de la composante productive et les régions préfrontales le seraient ("hypodopaminergie"?) dans la symptomatologie négative.

3) schizophrénie et neurones dopaminergiques centraux

a - arguments pharmacologiques

- Les substances qui augmentent la transmission dopaminergique (L-dopa, apomorphine, piribédil), exacerbent la symptomatologie du schizophrène. De plus, les amphétamines (qui augmentent la libération de dopamine) provoquent un état psychotique proche de la schizophrénie paranoïde chez le sujet sain.
- En revanche, toutes les drogues qui diminuent la transmission dopaminergique améliorent les symptômes retrouvés dans la schizophrénie (réserpine, NL).

- Il existe une augmentation significative du nombre des récepteurs dopaminergiques D₂ dans toutes les projections du système mésocortical et mésolimbique chez les schizophrènes non traités (ceci a été montré par la technique de tomographie à émission de positons, "PET scan"). Une très forte augmentation des récepteurs D₄ (tissu post-mortem) vient également d'être rapportée.

- De plus, toujours par "PET scan", il a été montré que le degré d'amélioration clinique de psychotiques traités est proportionnel au taux d'occupation des récepteurs D₂. Cependant au-delà d'un certain taux (70 %) les effets indésirables extrapyramidaux surviennent.

b - hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Il existerait dans la schizophrénie une diminution de la transmission dopaminergique dans le système méso-cortical (ce qui induirait les symptômes négatifs) et une augmentation de cette même transmission dans le système méso-limbique (à l'origine des symptômes productifs).

4) schizophrénie et autres systèmes de neurones centraux

- D'autres mécanismes, faisant intervenir des neuropeptides co-transmetteurs et/ou des hétéro-régulations pré-synaptiques, seraient également impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie : ainsi, la cholécystokinine (CCK) , qui entraîne une inhibition présynaptique de la libération de la DA, serait déficitaire chez le schizophrène. L'augmentation de la transmission dopaminergique qui en résulterait pourrait être l'un des mécanismes à l'origine de la symptomatologie schizophrénique productive.

- Le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie des psychoses n'est pas connu. Cependant il semble acquis que le blocage des récepteurs 5HT₂ entraîne une amélioration de la symptomatologie négative ainsi qu'une réduction des effets extrapyramidaux consécutifs au blocage D₂.

II) METHODES DE MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE NL CHEZ L'HOMME

- Les méthodes comportementales et neurochimiques utilisées chez l'animal seront développées dans l'enseignement de "pharmacologie expérimentale" de 6^{ème} année.

- Sur le plan clinique, l'activité neuroleptique d'une substance peut être quantifiée par des échelles d'évaluation adaptées à chaque forme de la maladie schizophrénique.

III) CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES

- Il est très difficile de proposer une classification clinique claire des neuroleptiques/antipsychotiques. Initialement, les NL ont été classés en fonction de deux de leurs propriétés en opposant les NL les plus "sédatifs" aux plus "incisifs". Ultérieurement, les propriétés incisives ont été subdivisées en propriétés antiproductives ou antipsychotiques) et en propriétés antidéficientes (ou désinhibitrices) (voir § B III).

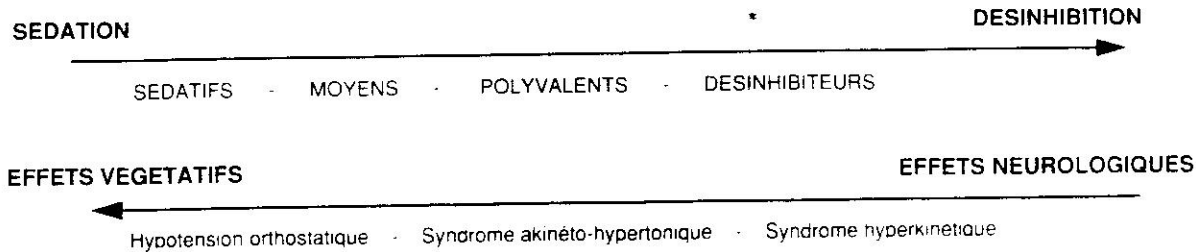
- Les principaux NL commercialisés en France sont présentés en fonction de leurs propriétés (elle-mêmes parfois fonction de leur posologie !) dans les tableaux n° 3, 4 et 5 ainsi que dans la Figure 1.

NEUROLEPTIQUES

INDICATIONS : Etats psychotiques

CONTRE-INDICATION : Maladie de Parkinson

Classification de DENIKER et GINESTET (1975) corrélant l'axe thérapeutique sédation-desinhibition et la nature des effets secondaires.



DESINHIBITEURS					
MOLECULES PHENOTHIAZINIQUES	SPECIALITE	DCI	PRESENTATION	POSOLOGIE	CONTRE-INDICATIONS
	PIPORTIL®	Pipotiazine	cps 10 mg gt 4% 1 mg/gt I.M. 10 mg/2ml	10 à 20 mg j. en prise unique	-Antécédents d'agranulocytose toxique -Porphyrie -Grossesse Du fait de leur propriétés anticholinergiques : -Glaucome à angle fermé -Obstacle uréthro-prostatique
	POLYVALENTS				
	MAJEPTIL®	Thiopropérazine	cps 10 mg gt 4% 1mg/gt	5 à 40 mg j. en augmentant par palier de 5 mg tous les 2 j.	
	MOYENS				
	NEULEPTIL®	Propériciazine	gl 10 mg cps 25 mg gt 1% 0.25 mg/gt gt 4% 1mg/gt	10 à 200 mg j. en 2 à 3 prises	
	SEDATIFS				
	LARGACTIL®	Chlorpromazine	cps 25 mg cps 100 mg IM 25 mg/5ml perf. gt 4% 1 mg/gt	25 à 150 mg j. en 2 à 3 prises en augmentant progressivement	
	NOZINAN®	Lévomépromazine	cp 2 mg cps 25 & 100 mg gt 4% 1 mg/gt I.M. 25 mg/1ml	25 à 250 mg /j. en 2 à 5 prises en augmentant progressivement. De 4 à 8 injections/j.	
	TERCIAN 25® TERCIAN 100® TERCIAN® gouttes TERCIAN® inj.	Cyamémazine	cps 25 mg cps 100 mg gt 4% 1 mg/gt I.M. 50 mg/5 ml	25 à 300 mg/j. en 2 prises en augmentant progressivement	

Tableau n°3 : Principaux neuroleptiques (1ère partie)
(Llorca, 1993)

DESINHIBITEURS				
SPECIALITE	DCI	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE /	CONTRE -INDICATIONS
DOGMATIL®	Sulpiride	gl 50 mg sib 25 mg 5ml 0.25 mg gt cps 200 mg IM amp 100 mg	100 à 200 mg en 2 à 3 prises dans les comportements d'inhibition 200 à 1600 mg en 2 à 3 prises dans les atteintes psychiatriques déficitaires ou productives. Eviter l'emploi en cas de pheochromocytome	
PRAZINIL®	Carpipramine	cps 50 mg	50 à 400 mg en 2 à 3 prises. C.I. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque - Insuffisance rénale ou hépatique sévère - Association aux IMAC	
SOLIAN®	Amisulpride	cps 50, 200 mg I.M. 200mg 4ml	50 à 250 mg en 2 à 3 prises orales dans les comportements d'inhibition 600 à 1200 mg en 2 à 3 prises orales dans les états productifs 4 injections dans les états productifs. Eviter l'emploi en cas de pheochromocytome	
POLYVALENTS				
HALDOL faible® HALDOL® cp Solution buvable Solution injectable	Halopendol	gt 0.5 - 0.025 mg gt cp 1, 5, 20 mg gt 2 ^e : 1 mg gt gt 2 - 0.1 mg gt IM 5 mg 1ml	En pédiatrie : 1 à 3 gt par année d'âge, en 3 prises De 2 à 40 mg en 1 à 3 prises orales Eviter l'association au lithium C.I. : Troubles cardio vasculaires ou hépatiques graves 1 à 4 injections	
MOYENS				
ORAP®	Pimozide	cp 1, 4 mg gt 2.5 - 0.1mg/gt	1 à 10 mg j, en une seule prise le soir	
SEDATIFS				
BARNETIL®	Sultopride	cps 400 mg IM 200 mg 2ml sib 10 mg gt	400 mg à 2 gr per os 2 à 6 injections I.M. 40 gt à 160	Par voie parentérale Neuroleptiques de l'urgence
CLOPIXOL®	Zuclopendixol (dichlorhydrate)	cpE 10 et 25 mg sib 1 mg gt IM 200 mg	*adulte : 20 à 200 mg *sujet âgé : 5 à 20 mg	
DIPIPERON®	Propamperone	cp 40 mg gt 4 ^e : 2 mg gt	40 à 120 mg en 1 à 2 prises le soir, en augmentant progressivement de 20 mg j	
DROLEPTAN®	Droperidol	sib 2 ^e : 1 mg gt IM 50 mg 10 ml IV	50 à 100 mg j en 3 à 4 prises orales 1,2 à 2 IM 1,2 à 1 amp. IV	Par voie parentérale : Neuroleptiques de l'urgence

TOUS ces Produits sont CONTRE-INDIQUES en CAS de GROSSESSE. Eviter leur association avec alcool ou levodopa

FORMES RETARD				
DESINHIBITEURS				
MODECATE®	Fluphenazine (decanoate)	IM 25 mg 1ml IM 125 mg 5 ml	25 à 150 mg toutes les 3 à 4 semaines, en IM profonde	- Glaucome à angle fermé - Obstacle uretro-prostatique - Grossesse - Porphyries
MODITEN® Retard	Fluphenazine (oenanthate)	IM 25 mg 1ml IM 100 mg 4ml		
FLUANXOL® Retard FLUANXOL® Retard 10%	Flurentixol (decanoate)	IM 20 mg 1ml IM 100 mg 1ml	20 à 300 mg toutes les 2 à 3 semaines en IM profonde	
PIFORTIL LAR	Pipotiazine (ester palmitique)	IM 25 mg 1ml IM 100 mg 4ml	25 à 200 mg toutes les 4 semaines en IM profonde	
DESINHIBITEURS				
SEMAP® 20 mg	Penfluridol	cp 20 mg	20 à 60 mg en 1 seule prise hebdomadaire PER OS	Eviter association avec alcool ou levodopa
POLYVALENTS				
HALDOL® DECANOAS	Haloperidol (decanoate)	IM 50 mg 1ml	50 à 300 mg toutes les 4 semaines en IM profonde	-Grossesse -Troubles cardio-vasculaires ou hépatiques graves
SEDATIFS				
CLOPIXOL action prolongé	Zuclopendixol (decanoate)	IM amp 200 mg	50 à 150 mg	-Glaucome -insuffisance hépatique et rénale -Grossesse, allaitement - Troubles urétro-sta-tiques.
CLOPIXOL action semi-prolongé	Zuclopendixol (acetate)	IM amp 50 mg IM apr. 100 mg		

Tableau n°4 : Principaux neuroleptiques (2ème partie) (Llorca, 1993)

B/ PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES

I) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- Il existe de nombreuses similitudes pharmacocinétiques entre NL et antidépresseurs tricycliques.
- Bonne résorption per os (70 à 90%), mais pour certains NL, biodisponibilité réduite du fait d'un effet de 1er passage hépatique important (30 à 40% des doses de CPZ et 65% de celles d'halopéridol atteignent la circulation systémique sous forme inchangée)
- Après injection intra-musculaire en solution aqueuse, résorption complète en 3 h
- Fixation aux protéines plasmatiques élevée (> 90%)
- Passage de la BHE
- Excrétion dans le lait maternel
- Métabolisme hépatique prédominant; certains NL ont de nombreux métabolites parmi lesquels plusieurs sont pharmacologiquement actifs (cf CPZ, thioridazine).
- La demi-vie plasmatique de la plupart des NL est de 15 h à 30 h.
- Elimination rénale

II) MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES (cf cours de 3 ème année)

1) mécanisme d'action proprement dit

- à faible dose :

- Les NL bloqueraient uniquement les récepteurs pré-synaptiques D₂, entraînant une augmentation de la synthèse de DA et de la transmission DAergique.
- Cette action serait responsable de l'activité désinhibitrice (à faible dose) de certains NL efficaces dans les formes déficitaires des psychoses schizophréniques (ex : pipotiazine, PIPORTIL)

- à forte dose :

- Les NL bloqueraient les récepteurs DAergiques pré et post-synaptiques. Cette diminution de la transmission DAergique (malgré l'augmentation du turn-over de la DA qui l'accompagne) serait à la base de leur efficacité dans les formes productives des psychoses.

- Toutefois, la mauvaise corrélation entre effets cliniques et concentrations plasmatiques fait que les fourchettes posologiques sont très larges dans une même indication chez des malades différents.

2) action des NL sur les différentes voies DAergiques

- système nigro-striatal :

- Ce système est impliqué dans le contrôle de la motricité involontaire. Le blocage DAergique entraîne une augmentation relative de l'influence cholinergique au niveau du striatum. Cette augmentation est responsable de la symptomatologie extra-pyramidale, effet indésirable qui nécessite parfois la prescription d'un médicament correcteur anti-cholinergique.
- Par contre, l'action anti-cholinergique puissante de certains NL explique en partie le peu de phénomènes extra-pyramidaux secondaires à ces molécules.

- système méso-cortico-limbique :

- Chez l'animal ce système semble impliqué dans la production des mouvements stéréotypés et des comportements liés à l'émotivité.
- L'action anti-psychotique des NL paraît liée à la diminution de la transmission DAergique méso-cortico-limbique.

- système tubéro-infundibulaire :

- Ce système a une action inhibitrice sur la production et la libération de la prolactine. Lorsqu'un NL bloque la transmission DAergique dans ce système, la prolactine est libérée en grande quantité. Cet effet s'exprime par des troubles neuro-endocriniens tels que le syndrome aménorrhée-galactorrhée.

3) action des NL sur les systèmes non DAergiques

- Les NL sont capables de bloquer d'autres récepteurs que ceux de la DA :
- récepteurs alpha-adrénergiques : leur blocage est responsable de l'hypotension orthostatique observée avec certains NL.
- récepteurs histaminergiques : les effets sédatifs des NL seraient en partie dûs à leur antagonisme des récepteurs histaminergiques centraux de type H₁.
- récepteurs cholinergiques : l'effet anticholinergique (ou parasympholytique) de certains NL se traduit par des effets indésirables tels que la constipation, l'hypo-sialie ou encore des troubles de la miction. Cependant, un NL possédant des propriétés anticholinergiques induira peu d'effets extrapyramidaux.
- récepteurs sérotoninergiques : les propriétés antagonistes 5HT₂ de certains NL induiraient un effet désinhibiteur et une diminution des effets extrapyramidaux.

III) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES NL CHEZ L'HOMME

- propriétés recherchées : (cf Tableau n° 5)

+ effet sédatif

- L'effet sédatif de certains NL à faible posologie est lié au blocage des récepteurs histaminergiques H₁. Il survient sans blocage des récepteurs DAergiques donc sans les propriétés thérapeutiques ou les effets indésirables correspondants. Il s'installe dans l'heure qui suit la prise.

+ effet antipsychotique (ou "antiproductif")

- Les NL réduisent un ensemble de symptômes dits "productifs" : délires, hallucinations, interprétations. Les produits-types de cette catégorie de NL sont la chlorpromazine (LARGACTIL) et l'halopéridol (HALDOL). Cet effet antipsychotique nécessite plusieurs semaines pour s'installer.

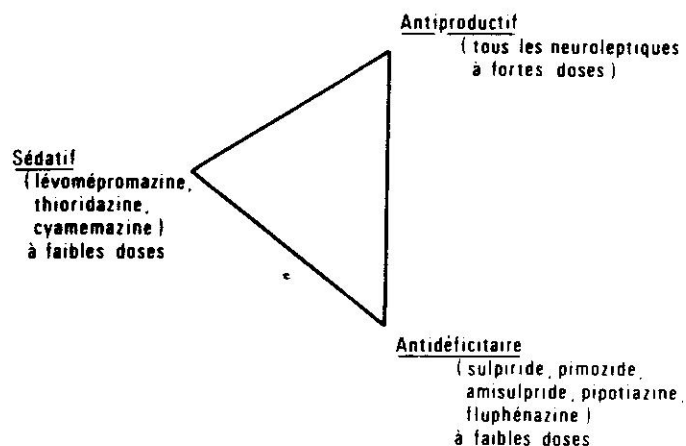


Figure 1 : Répartition des trois propriétés thérapeutiques des NL (Puech, 1990)

		Sédation	Antiproductif	Antidéficitaire	
lévomépromazine	1	+++	+		sédatif à faible dose, antiproductif à fortes doses
cyamémazine	1	+++	+		
thioridazine	1	++	+		
propériciazine	1	+++	+		
fluanisone	2	+++	+		
chlorpromazine	1	++	+++		
halopéridol	2	+	+++	+	
sultopride	3	+	+++	+	
fluphénazine	1	+	+++	++	antidéficitaire à faibles doses, antiproductif à fortes doses, sédatif à très fortes doses
pipotiazine	1	=	+++	++	
flupentixol		+	++	++	
prochlorpérazine	1	+	++	++	
penfluridol			+++	+++	
trifluopérazine	1	+	++	+++	
trifluopéridol	2	+	++	+++	
pimozide	4		++	+++	
sulpiride	3		++	+++	
thiopropérazine	1	+	+++	+++	

1=phénothiazine 2=butyrophénone 3=benzamide 4=divers

Tableau n°5 : Classification des principaux NL selon leurs effets cliniques (Puech, 1990).
Noter l'influence de la posologie sur l'activité thérapeutique

+ effet "désinhibiteur" (ou "antidéficitaire")

- Cet effet survient seulement pour certains NL à une posologie plus faible que l'effet précédent. Il représente en fait une efficacité sur un ensemble de symptômes de type déficitaire : indifférence, perte de l'initiative, du contact, pauvreté des expressions, akinésie. Les produits de ce type sont la fluphénazine, la pipotiazine, la terfluzine, le pimozide et le sulpiride (surtout aux posologies correspondant aux formes retard). Cet effet demande souvent au moins 6 mois pour s'installer.

- propriétés éventuellement utiles :

- + action anti-émétique
- + action hypothermisante.

- propriétés indésirables : (cf effets indésirables)

IV) INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES

- Les NL (liste I = ex tableau A) se présentent sous forme de comprimés, de gouttes, ou encore d'ampoules destinées à l'injection intra-musculaire ou intra-veineuse.

1) en psychiatrie

- Psychoses aiguës :

- + accès maniaques (en association avec le lithium lors de la survenue d'accès maniaques dans la psychose maniaco-dépressive)
- + bouffées délirantes
- + accidents confuso-oniriques d'origine toxique (par exemple après prise de psychodysléptiques).

- Psychoses chroniques :

- + schizophrénie
- + délires chroniques non schizophréniques (psychose hallucinatoire chronique)

2) en neurologie

- Mouvements choréiques (chorée de Huntington) : thiopropérazine (MAJEPTIL), halopéridol (HALDOL)

3) en médecine générale

- Alcoolisme : + troubles du comportement (ivresse aiguë)
+ pré-delirium et delirium (indication majeure du tiapride TIAPRIDAL).
- Vomissements et hoquets durables : chlorpromazine LARGACTIL, tiapride TIAPRIDAL.
(Le métoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN, PROKINYL) et la métopimazine (VOGALENE) sont utilisés dans cette indication, ce sont des antagonistes DAergiques sans être de vrais NL).
- Manifestations émotionnelles et psychomotrices de la sénilité.
- Syndromes hyperalgiques en particulier cancéreux = association d'analgésiques classiques avec la chlorimipramine (ANAFRANIL) et/ou la lévomépromazine (NOZINAN).
- Troubles de la ménopause : véralipride (AGREAL).
- Insomnies rebelles : NL sédatifs à faible doses

4) en anesthésiologie

- Neuroleptanalgesie : les NL rentrent dans la composition de "cocktails" en particulier avec les analgésiques morphiniques. On utilise dans ce cas des NL à durée d'action courte tel que le droperidol (DROLEPTAN).

Remarque : Dans les indications non psychiatriques, la prudence est de règle ; il faut toujours garder à l'esprit l'importance des effets indésirables.

V) EFFETS INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES

1) effets indésirables psychiques

- Indifférence émotionnelle, généralement recherchée dans les périodes aiguës de la schizophrénie paranoïde (signes productifs).
- Dépression.
- Etat confusionnel surtout chez les personnes âgées.
- Réactivation anxieuse.

2) effets indésirables neurologiques

- **Incidents précoces** (dans l'ordre chronologique) :

- Les dyskinésies aiguës :

Elles surviennent essentiellement en début de traitement : il s'agit de signes relativement impressionnants pour l'entourage tels que torticolis spectaculaire, plafonnement oculaire, protractions de la langue. Leur inconvénient principal est de donner au patient une mauvaise opinion des NL et une observance ultérieure médiocre. En cas d'apparition de ces troubles, prescription d'un anticholinergique (ARTANE, AKINETON Retard...)

- Les manifestations extrapyramidales (syndrome pseudo-parkinsonien) :

Ce syndrome akinéto-hypertonique associe une hypertonie, une perte des mouvements automatiques, un maintien des attitudes et une hypersialorrhée. Il apparaît au bout de quelques jours ou semaines et tend à s'effacer au fil des mois. Il peut être contrôlé par des correcteurs antiparkinsoniens (anticholinergiques : trihexyphénidyle, ARTANE, PARKINANE ; tropatépine, LEPTICUR, LEPTICUR PARK). Si cela survient avec un NL antiproductif, on peut essayer de diminuer les doses du NL. Il semble y avoir moins de syndromes extrapyramidaux avec les NL anticholinergiques (MELLERIL) et très peu avec les benzamides (DOGMATIL).

- Le syndrome hyperkinétique qui s'installe en quelques mois : akathisie et tasikinésie.

- **Incidents tardifs** :

- Les dyskinésies tardives :

Elles surviennent chez 5 à 40% des patients sous traitement neuroleptique. Elles sont irréversibles. Elles apparaissent le plus souvent après un traitement prolongé et portent surtout sur la sphère buccale. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement véritablement efficace de ces dyskinésies tardives. Les anticholinergiques loin de les améliorer, les aggravent. Une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques pourrait être à leur origine.

3) effets indésirables neurovégétatifs

- Effets sympatholytiques :

- + Hypotension orthostatique : elle est surtout le fait des phénothiazines sédatives comme la lévomépromazine. Cette hypotension apparaît précocément et s'atténue spontanément en 2 à 3 semaines. Elle peut être corrigée par la dihydro-ergotamine (DHE) ou l'heptaminol (HEPT-A-MYL).

- Effets parasympatholytiques :

- + hypo-sialorrhée avec sensation de bouche sèche : elle est due aux NL à activité anticholinergique mais aussi aux antidépresseurs ou/et aux correcteurs antiparkinsoniens éventuellement associés. Elle peut être corrigée par l'anétholtrithione (SULFARLEM S 25). Recommander une bonne hygiène bucco-dentaire.
- + tachycardie
- + constipation.
- + rétention urinaire.

4) effets indésirables neuro-endocriniens et métaboliques

- Syndrome aménorrhée-galactorrhée, gynécomastie (hypertrophie des seins chez l'homme). Ces troubles sont une conséquence de l'hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs dopaminergiques du système tubéro-infundibulaire.
- Risque d'importantes prises de poids : à contrôler uniquement par des mesures diététiques.
- Troubles sexuels : frigidité, troubles de l'éjaculation, impuissance, pas toujours imputables aux NL...
- Hypothermie (à 35°5 par ex) ou hyperthermie (37°5 à 38°4) : fréquentes mais à surveiller pour éliminer un syndrome malin.

5) autres troubles

- Propres aux phénothiazines : + accidents cutanés (photo-allergie, érythème)
+ somnolence
+ accidents sanguins (rares : 1 cas sur 50 000): agranulocytose
+ ictère cholestatique (1 cas sur 1000).
- Propres aux benzamides : + peu de syndromes extrapyramidaux mais fréquence assez élevée du syndrome aménorrhée-galactorrhée et des prises de poids.
- Propres aux butyrophénones : + pas de complications spécifiques. Ils ont, en outre, peu ou pas d'effets anticholinergiques.
- Communs à tous les neuroleptiques : le syndrome malin des NL est un accident hyperthermique grave (taux de mortalité > 10%), non exceptionnel, d'étiologie inconnue. Il se caractérise par une désorganisation des fonctions thermorégulatrices (montée inexorable de la température), respiratoires et cardiovasculaires. L'arrêt des NL s'impose devant toute élévation thermique inexpiquée.

MS

Dupon S

6) effets indésirables moindres des nouveaux NL

- Clozapine (LEPONEX) : elle possède des activités antagonistes multiples (D₁, D₂, M₁, 5-HT_{1A} et 5-HT₂) et vient d'être commercialisée (malgré l'agranulocytose qu'elle peut entraîner) en raison de son efficacité dans les schizophrénies résistantes et de l'extrême rareté de ses effets moteurs.
- Rémoxipride (ROXIAM) : D₂ antagoniste "pur" méso-limbique
- Risperidone : D₂ et 5-HT₂ antagoniste.

VI) CONTRE-INDICATIONS

- Formelles : + maladie de Parkinson
+ glaucome à angle fermé* * pour les NL à activité anticholinergique
+ adénome prostatique*
- Relatives : +vieillard **

** Chez le vieillard, on préfère prescrire des NL sédatifs plutôt que des NL incisifs (qui produiraient une réponse exagérée avec des troubles confusionnels et pseudo-parkinsoniens). Cependant les premiers exposent au risque d'hypotension orthostatique d'où un maniement délicat.

- Des antécédents de syndrome malin posent un problème délicat. S'il est décidé de reprendre un NL, il sera d'une autre classe thérapeutique et le traitement sera ré-institué en milieu hospitalier.

VII) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (d'après VIDAL 1994)

1) propres à tous les neuroleptiques

- Alcool (assoc. déconseillée) : potentialisation de l'effet sédatif des NL.
- Lévodopa (contre-indication) : antagonisme réciproque des 2 médicaments mais le NL l'emporte.

2) propres à certains neuroleptiques

- Chlorpromazine (LARGACTIL), halopéridol (HALDOL), thioridazine (MELLERIL) et fluphénazine (MODITEN) :
 - + lithium (assoc. déconseillée) : apparition d'un syndrome confusionnel avec parfois augmentation rapide de la lithémie.
- Sultopride (BARNETIL) : association contre-indiquée avec de nombreux médicaments susceptibles de majorer les troubles du rythme ventriculaire (en particulier torsades de pointes) causés par ce NL :
 - + antiarythmiques de classe I (quinidiniques, flécaïne, disopyramide)
 - + antidépresseurs tricycliques
 - + bradycardisants
 - + médicaments donnant des torsades de pointes (amiodarone, bépridil, brétylium, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, sotalol, érythromycine i.v, vincamine)
 - + phénothiazines
 - + médicaments hypokaliémiants
 - + digitaliques : bradycardie excessive

CONCLUSION

- Les NL constituent la base du traitement chimiothérapeutique des psychoses. Leur usage doit être pondéré et la surveillance du traitement rigoureuse.
- Cependant, les molécules récentes se caractérisent par une nette réduction des effets indésirables (rémoxipride, rispéridone) éventuellement associée à une efficacité accrue (clozapine utilisée uniquement dans les schizophrénies rebelles, en raison du risque d'agranulocytose mortelle).
- Les molécules actuellement en développement pré-clinique dans le but de devenir des antipsychotiques possèdent des propriétés très diverses :
 - antagonistes D₁
 - antagonistes 5-HT₃
 - agonistes glutamatergiques directs (récepteurs au quisqualate) ou indirects (inhibiteurs de la recapture)
 - agonistes de certains récepteurs de la CCK
- Le récent clonage des récepteurs D₃, D₄ et D₅ devrait permettre la synthèse d'antagonistes, a priori meilleurs antipsychotiques que tous ceux existants. Il est en particulier intéressant de noter que le seul récepteur pour lequel la clozapine (LEPONEX) possède une forte affinité est le récepteur D₄.

LES PSYCHOSTIMULANTS

A/ GENERALITES

- Les noo-analeptiques ou psychostimulants sont des médicaments psychoanaleptiques qui :
 - + stimulent la vigilance
 - + accélèrent les processus d'idéation
 - + aiguisent les perceptions sensorielles.
- Contrairement aux thymoanaleptiques (antidépresseurs), les noo-analeptiques ne possèdent pas d'action spécifique sur l'humeur déprimée.
- Leur principale indication est l'asthénie (symptôme pathologique) plus que la fatigue (phénomène physiologique non lié à une affection psychique, récupérant au repos).
- Dans ce groupe, on distingue : les amphétamines (avec, en marge, les anorexigènes), les bases xanthiques (caféine, théobromine, théophylline), les autres psychostimulants.

B/ LES AMPHETAMINES ET AMPHETAMINIQUES

- Les amphétamines sont toutes dérivées de la phényléthylamine; elles possèdent une homogénéité sur le plan pharmacologique.
- Les principaux représentants de ce groupe sont :
 - + l'amphétamine
 - + la méthamphétamine (dérivé N-méthylé) TONEDRON (n'est plus commercialisé)
 - + le méthylphénidate (dérivé de la pipéridine), commercialisé aux USA : RITALIN
 - + la 3,4 méthylène-dioxyamphétamine (MDA) et la 3,4 méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA ou "ecstasy") : produits toxicomanogènes, non commercialisés...

I) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

- + effets recherchés :
 - stimulation de la vigilance
 - augmentation des performances psychomotrices et sexuelles
 - raccourcissement du temps de réaction
 - amélioration des capacités d'apprentissage
 - diminution des sensations de fatigue.
- + effets non recherchés :
 - irritabilité, sub-excitation
 - troubles du sommeil
 - recrudescence d'anxiété
 - perte d'appétit.

II) MECANISME D'ACTION

- Le mécanisme d'action qui sous-tend les effets des amphétamines comprend :
 - ⊕ la libération des catécholamines des sites de stockage des terminaisons neuronales
 - + l'inhibition de la recapture des catécholamines
 - + l'inhibition de la MAO (à forte dose).
- L'action la plus importante est la libération accrue de NA et de DA (au niveau central et périphérique) qui facilite les transmissions synaptiques correspondantes. Les amphétamines sont donc des sympathomimétiques indirects.

III) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- Résorption :
 - Après une prise orale, l'absorption est rapide.
- Distribution :
 - Contrairement aux catécholamines, elles franchissent la BHE.
 - La fixation aux protéines plasmatiques est peu importante (= 20%).
- Métabolisme :
 - Le catabolisme des amphétamines est relativement lent par oxydation hépatique (t 1/2 = 12 h).
 - Les amphétamines ne constituent pas de bons substrats pour la MAO.
- Élimination :
 - Elle est lente; une fraction importante du médicament est éliminée sans modification dans les urines.
 - L'excrétion rénale du produit est largement influencée par le pH urinaire : en raison du pKa élevé des amphétamines, l'acidification des urines augmentera leur ionisation et donc favorisera leur élimination (cf traitement d'une intoxication aiguë).

IV) INDICATIONS

- L'usage des amphétamines est restreint, même en milieu hospitalier.
- A la suite des incidents et des accidents observés aux doses thérapeutiques, mais surtout en raison des abus commis par les toxicomanes, les amphétamines sont actuellement retirées de la vente en France.
- Les rares spécialités s'en rapprochant et administrables par voie orale sont :

⊕ <u>fénozone</u>	(ORDINATOR)	liste I (ex tableau A)
+ fénétylline	(CAPTAGON)	retiré du marché en 1993
- Leurs indications sont devenues exceptionnelles :
 - Asthénies physiques et intellectuelles : seule indication "officielle" de la fénozone.

MINIMAL BRAIN DYSFUNCTION

- Syndrome hyperkinétique de l'enfant : (indication a priori surprenante)
- Ce désordre a pour caractéristiques l'hyperactivité, l'agitation, la distractivité, la courte durée de l'attention. L'enfant ne peut rester assis ou se concentrer assez longtemps pour apprendre.
- Syndrome de Gélineau : (associant narcolepsie et cataplexie)
- Les antidépresseurs tricycliques et, surtout, le modafinil (MODIODAL) représentent l'alternative dans le traitement de cette affection.
- En complément du phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie : (ORTENAL)
- L'amphétamine s'oppose à l'apathie et à la bradypsychie induite par le phénobarbital.

V) EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE

- Effets indésirables périphériques :
 - + perturbations de la pression artérielle, tachycardie, palpitations.
- Effets indésirables centraux :
 - + hyposomnie, anorexie, anxiété.
- En cas de traitement prolongé, on observe :
 - + des complications psychiques à type de schizophrénie avec syndrome paranoïde, folie de persécution, hallucinations auditives et visuelles, dysphorie.
 - + une pharmacodépendance (psychique essentiellement) et une tolérance : le syndrome de sevrage se manifeste par des troubles psychiques, des désordres digestifs et une tendance au collapsus cardio-vasculaire.
- Accidents d'ordre neurologique :
 - + hémorragies méningées ou cérébrales liées à des poussées hypertensives, crises convulsives. Le traitement de ces accidents repose sur l'utilisation de neuroleptiques (lévomépromazine NOZINAN, chlorpromazine LARGACTIL).
- Intoxication aiguë :
 - + elle peut entraîner la mort par arythmie (MDMA); les susceptibilités inter-individuelles semblent avoir une importance considérable.

VI) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (d'après VIDAL 1994)

- IMAO non sélectif (contre-indication) : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la longue action des IMAO classiques, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

VII) CONTRE-INDICATIONS

- Anorexie.
- Hyperthyroïdie. *T₃T₄ sensibles avec un CA*
- Hypertension et troubles cardio-vasculaires.
- Schizophrénie aiguë ou chronique.
- Toute affection qui risque d'être aggravée par une stimulation sympathique.

REMARQUE : LES ANOREXIGENES

- Ces substances possèdent toutes, sauf la fenfluramine, à un degré variable, les propriétés des amphétamines.

- Les produits actuellement commercialisés sont inscrits à la liste I (ex tableau A) :

- amfépramone (ANOREX, MODERATAN DIFFUCAP, PREFAMONE, TENUATE DOSPAN)
- clobenzorex (DININTEL)
- fenproporex (FENPROPOREX)
- méfénorex (INCITAL)
- fenfluramine* (PONDERAL)
- dexfenfluramine* (ISOMERIDE)

- Leur association aux IMAO constitue une contre-indication absolue.

- On ne prescrira pas ces médicaments chez les sujets présentant des tendances toxicophiles ni chez les sujets hypertendus ou atteints de cardiopathie ou d'hyperthyroïdie.

* la fenfluramine (racémique ou dérivé dextrogyre) n'entraîne, en général, aucun effet psychostimulant, mais au contraire un effet sédatif. De plus, elle n'a pas de propriétés sympathomimétiques indirectes.

❑ AUTRES PSYCHOSTIMULANTS... OU "ANTI-ASTHENIQUES"

- Ces substances visent à diminuer les sensations de fatigue, améliorer les performances physiques et intellectuelles, améliorer la mémoire.

- Tous ces produits sont beaucoup moins actifs que les amphétamines. Pour certains, aucun essai contrôlé n'a prouvé leur efficacité.

- Adrafinil : (OLMIFON) *chez vieillards, psycho ST*

- Modafinil (MODIODAL, réservé à l'usage hospitalier) :

- Connue comme étant la "pilule anti-sommeil", cette molécule, qui ne semble pas présenter les inconvénients des amphétamines, devrait avoir pour seule indication la narcolepsie. Des mesures drastiques ont été prises pour éviter tout élargissement de son utilisation...

- Déanol et apparentés : (ACTEBRAL, ASTYL, CEREBROL, CLEREGIL, TONIBRAL, TONUITAL, en assoc. dans : PHARMATON, ACTI 5, DEBRUMYL)

- Il agirait en augmentant la choline cérébrale, précurseur de l'ACh.

- Minaprine : (CANTOR)

- Elle agirait en augmentant la transmission dopaminergique. Elle est utilisée dans les asthénies, les difficultés mnésiques et de concentration ainsi que dans certaines dépressions mineures.

- Les vitamines : actif pour la conscience.

- Vitamine C (assoc. dans GURONSAN).
- Sulbutiamine (ARCALION), dérivé de la thiamine, proposé dans les asthénies fonctionnelles.
- Apparenté à la vitamine B₆ : pirisudanol (STIVANE)

- les acides aminés :

- Ac. glutamique (en assoc. dans GLUTAMINOL B6, ACTI 5, NEUROSTHENOL)
- Ac. aspartique (en assoc. dans SARGENOR, SURELEN)

D'autres médicaments qui ne sont pas des psychostimulants directs amélioreraient les performances intellectuelles quand celles-ci sont diminuées en particulier par la sénescence (cf chapitre sur les médicaments du vieillissement cérébral).

LES ANTIDEPRESSEURS

- Les antidépresseurs (AD) sont des médicaments qui suppriment ou réduisent les principaux symptômes de la dépression représentés par la douleur morale, l'insomnie, le ralentissement de l'activité psychique et motrice, l'anxiété et, enfin, le risque suicidaire.

*prévalence 10% et 15% de la population
(généralité ?)*

A/ GENERALITES

I) LA DEPRESSION

- Selon l'OMS la maladie dépressive affecte entre 5 et 10% de la population mondiale.
- La classification des dépressions est rendue difficile du fait de l'existence de formes cliniques très hétérogènes.
- Trois entités sont classiquement distinguées :

+ les dépressions dites endogènes : affections sévères sans cause extérieure décelable. Elles comporteraient une prédisposition génétique et regroupent les dépressions majeures telle la dépression mélancolique.

+ les dépressions dites psychogènes : les facteurs psychologiques personnels sont prédominants dans ce type de dépressions. Elles comprennent les dépressions réactionnelles et les dépressions survenant chez les névrotiques.

+ les dépressions somatiques : elles sont liées à des atteintes organiques variées (neurologiques, endocriniennes, cancéreuses, toxicomaniaques) ou à des causes iatrogènes.

II) DONNEES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

- Puisque les antidépresseurs classiques (tricycliques et IMAO) augmentent, après administration aiguë, la disponibilité synaptique en sérotonine et/ou en noradrénaline, l'hypothèse d'un déficit de ces transmissions dans la maladie dépressive a été initialement émise.
- Des données obtenues chez des malades dépressifs ont semblé confirmer cette hypothèse d'un hypofonctionnement sérotoninergique et/ou noradrénergique : diminution du 5-HIAA du LCR ou du cerveau et diminution du MHPG du LCR en particulier.
- Cependant, compte tenu du délai d'action long qui caractérise les AD, leurs effets biochimiques ont été étudiés au cours d'administrations chroniques et les nombreux résultats obtenus ne permettent pas pour l'instant d'avoir une vue claire ni des mécanismes d'action des AD ni des anomalies biochimiques qui pourraient être à l'origine de "la" dépression.

III) METHODES DE MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE CHEZ L'HOMME

- Ces essais sont menés en double aveugle, la molécule potentiellement AD étant testée contre un placebo ou plus souvent, pour des raisons éthiques, contre une substance de référence, en général l'imipramine ou la clomipramine.
- L'activité antidépressive est appréciée en utilisant des échelles d'évaluation telles l'échelle d'Hamilton ou l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale).
- Etant donné que les syndromes dépressifs peuvent évoluer de façon spontanée, les essais en "cross-over" sont peu utilisés.

IV) CLASSIFICATION DES ANTIDEPRESSEURS

- On peut distinguer les classes suivantes :

- 1) Antidépresseurs imipraminiques et apparentés
- 2) IMAO (non sélectifs ; sélectifs de type A)
- 3) Antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO

Cette classe comprend en particulier les SSRI, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

B/ LES ANTIDEPRESSEURS IMIPRAMINIQUE OU APPARENTES

- A partir d'une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines, de nombreuses modifications chimiques ont été réalisées (cf cours de chimie thérapeutique). L'imipramine reste le chef de file de cette série.

1) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

1) résorption

- Les imipraminiques sont généralement bien résorbés après administration per os.

2) distribution

- Forte liaison aux protéines plasmatiques (>70%).
- Les imipraminiques passent la BHE et la barrière placentaire.
- Ils font partie des drogues à forte concentration tissulaire.

3) métabolisme

- L'effet de premier passage hépatique est variable suivant la molécule et les sujets. Il conditionne la biodisponibilité de la molécule.
- Certaines molécules, biotransformées au niveau hépatique, aboutissent à la formation de métabolites actifs susceptibles d'avoir un profil thérapeutique différent de celui de la molécule initiale : c'est le cas de l'amitriptyline (aux propriétés sédatives) métabolisée en nortriptyline qui est, quant à elle, plutôt psychotonique.
- De plus, il a été montré que les amines III, inhibant principalement la recapture de la 5-HT, seraient transformées en amines II dont l'activité est prédominante sur le système noradrénergique.
- Les t 1/2 sont variables : imipramine : 9 à 20h, amitriptyline : 35 à 50h.

4) élimination

- L'élimination est essentiellement rénale sous forme de dérivés inactifs.

II) MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES

1) mécanisme d'action

- Les imipraminiques inhibent la recapture pré-synaptique de certains NT monoaminergiques, par blocage du transporteur membranaire. Ils augmentent donc les concentrations intra-synaptiques de NT, soit de façon peu spécifique comme la plupart des AD imipraminiques, soit de façon sélective, principalement pour certains AD non imipraminiques-non IMAO (cf plus loin). Schématiquement, la clomipramine (ANAFRANIL) inhibe préférentiellement la recapture de la 5 HT alors que la désimipramine (PERTOFRAN) a une action symétrique sur la noradrénaline. L'imipramine (TOFRANIL) inhibe la recapture de ces deux monoamines de façon non préférentielle. Les imipraminiques et apparentés étant tous des AD, il est donc vraisemblable que, par des mécanismes biochimiques différents, ils modifient tous dans le même sens une voie commune (noradrénergique ? peptidergique ? protéique ?) inconnue pour l'instant.
- En dehors de cette propriété, les imipraminiques possèdent souvent des propriétés antagonistes des récepteurs cholinergiques muscariniques M_1 (effets indésirables de type atropinique), les récepteurs histaminiques H_1 (effet sédatif) et les récepteurs alpha 2 postsynaptiques (effet hypotenseur).

2) propriétés thérapeutiques

- Ne seront développées dans ce paragraphe que les propriétés psychotropes, les autres activités seront étudiées avec les effets indésirables.

a) amélioration de l'humeur

- Tous les imipraminiques réhaussent l'humeur dépressive et peuvent même parfois provoquer une inversion de l'humeur avec euphorie maniaque et excitation motrice.

b) action psychotonique (= levée des inhibitions)... ou action sédatrice

- L'activité désinhibitrice se manifeste, pour certains AD, par une stimulation psychomotrice rapide :
 - + sur le plan psychique : reprise de l'activité intellectuelle et de la communication.
 - + sur le plan moteur : amélioration de l'activité générale, levée de la prostration et risque suicidaire.

- On distingue les AD psychotoniques (= désinhibiteurs), tels que la désipramine (PERTOFRAN), utilisés préférentiellement chez les sujets inhibés et les molécules sédatrices, type amitriptyline (LAROXYL) et trimipramine (SURMONTIL), utilisées chez les déprimés agités, anxieux ou insomniaques (Tableau n°1)

	SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE
ACTION PSYCHOTONIQUE	KINUPRIL® cp Solution injectable	Quinupramine	cps 2,5 et cp 7,5 mg IV, perf. 2,5 mg/2ml	5 à 15 mg en 1 à 3 prises 2 à 6 flacons de 2 ml dans une perfusion de 3 h.
	PERTOFRAN®	Desipramine	cpE 25 mg	2 à 8 cp en augmentant progressivement
ACTION INTERMEDIAIRE	ANAFRANIL® ANAFRANIL75 mg ®	Clomipramine	cp 10 et 25 mg amp. inj. perf. 25 mg/2ml cps 75 mg	20 à 75 mg en 1 à 3 prises ou 75 à 150 mg perf. sur 3 h (ou IM) en augmentant progressivement de 1 à 3 amp.
	CLEDIAL®		Médifoxamine	cps 50 mg
	PROTHIADEN®	Dosulepine	gt 25 mg cpE 75 mg	75 mg en 1 prise le soir, ou 150 mg en 1 à 2 prises.
ACTION SEDATIVE	TOFRANIL®	Imipramine	cpE 10, 25 mg IM 25 mg/2ml	Augmentation progressive jusqu'à 150 mg en 2 prises
	ELAVIL® LAROXYL®	Amitriptyline	cp 10, 25 mg cpE 25, 50 mg gt 4% 1 mg/gt amp. perf. 50 mg/2ml	.50 à 150 mg en 2 prises orales ou 1 prise orale le soir. perf dans 500 ml de soluté isotonique sur 3 h, de 1 à 2 amp.
	LUDIOMIL®		Maprotiline	cps 25, 75 mg gt 2% 1 mg/gt perf 25 mg/2ml
	QUITAXON®	Doxépine	cps 10, 50 mg gt 0,5 mg/gt IM, perf 25 mg/2ml	100 à 400 mg dose plus forte le soir IM 1 à 8 amp 10 j. max. perf. jusqu'à 4 amp. à dose progressive
	SURMONTIL®	Trimipramine	cps 25, 100 mg gt 4% 1 mg/gt IM 25 mg/2ml	50 à 100 mg en 2 à 3 prises à doses progressives.

Tableau n°1 : Exemples d'antidépresseurs imipraminiques ou apparentés (Llorca, 1993)

- Remarques :**
- Le CLEDIAL (médifoxamine) est plus souvent classé parmi les "non imipraminiques, non IMAO" (Tableau n°3)
 - Le DEFANYL (amoxapine, AD sédatif), l'INSIDON (opipramol, AD sédatif), et le TINORAN (déméxiptiline, AD intermédiaire) sont d'autres AD apparentés aux imipraminiques.
 - La doxépine (QUITAXON) est aussi commercialisée sous le nom de SINEQUAN
 - Il existe une spécialité (MOTIVAL) associant la nortriptyline et la fluphénazine

III) INDICATIONS

1) psychiatriques

- Les imipraminiques et apparentés sont utilisés dans les états dépressifs de toutes natures.
- En dehors de ces indications essentielles, ils peuvent être utilisés dans le traitement préventif des attaques de panique, des troubles phobiques, de l'agoraphobie (nouvelles indications "officielles" de la clomipramine). *+ niveaux élevés de (AMT) (P) (M)*

2) non psychiatriques

- Algies rebelles (amputations, algies post-zostériennes). *(C. NOCINAD) - m. 19*
- Enurésie. *→ 14% en lit (cont. P₁)*
- Narcolepsie. *AD supprime SP*

IV) CONDUITE DU TRAITEMENT

- Les imipraminiques et apparentés sont inscrits sur la liste I.
- La voie orale (cpés, gélules, gouttes) est la plus fréquemment utilisée, mais certains imipraminiques sont commercialisés sous forme injectable (IM, perfusion IV).
- Le choix de l'AD se fera en fonction de son spectre d'activité théorique (cf Tableau 1) et en fonction de la nature du syndrome dépressif.
- Un examen clinique avec ECG et une surveillance accrue sont nécessaires lors de la mise en place d'un traitement chez les patients présentant des troubles du rythme ainsi que chez les coronariens.
- Cette mise en place devra être progressive. La posologie standard, variable suivant les substances, est d'environ 100 à 200 mg/j per os.
- Pour les formes graves de dépression, on a recours à un traitement d'attaque en milieu hospitalier par voie parentérale.
- Classiquement la prise de dérivés psychotoniques est déconseillée le soir, du fait d'un risque accru d'insomnie.
- Il faut compter 8 à 12 jours pour obtenir une amélioration clinique (pour les IMAO : 2 à 3 semaines). Ce délai d'action ne semble pas lié à des facteurs cinétiques.
- Comme avec tous les traitements AD, la surveillance des vellétés suicidaires doit être spécialement attentive au début du traitement.
- Les dosages plasmatiques des imipraminiques et apparentés ne posant plus aujourd'hui de problèmes techniques, ils peuvent parfois être utilisés pour optimiser un traitement, étant donné le faible index thérapeutique des imipraminiques et apparentés et les grandes variabilités inter-individuelles obtenues pour une même posologie.
- Le taux d'efficacité d'un traitement AD est de 60 à 80%. Le changement pour un autre AD ne doit s'envisager qu'après 3 à 4 semaines de traitement bien conduit en l'absence de toute amélioration clinique.
- Lors d'un traitement AD on a fréquemment recours à d'autres psychotropes (BZD, NL) mais également à des correcteurs des effets indésirables périphériques des AD, comme le SULFARLEM S25 et l'heptaminol (HEPT-A-MYL).
- L'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'après plusieurs mois, voire même 1 ou 2 ans, de "guérison totale" du syndrome dépressif et doit se réaliser de façon progressive. Il n'existe pas de syndrome de sevrage ni de dépendance aux AD.

mais on continue progressivement à l'arrêt

les effets secondaires

V) EFFETS INDESIRABLES

1) liés à la nature de la maladie dépressive

- Risque de suicide par levée de l'inhibition psychomotrice : en début de traitement il peut arriver que le ralentissement psychomoteur soit amélioré alors que l'effet dépressif et l'angoisse persistent, facilitant ainsi le passage à l'acte suicidaire.
- Inversion de l'humeur : survenue d'un épisode maniaque à la suite de l'amélioration du syndrome dépressif (chez les maniaco-dépressifs).
- Réactivation d'un délire (en cas de dépression psychotique).

2) liés aux effets centraux des imipraminiques

- Risque de décompensation d'une épilepsie. *(inter → voir épileptogène)*
- Troubles de la libido.
- Prise de poids.
- Insomnie et anxiété avec les dérivés psychotoniques, somnolence avec les dérivés sédatifs
- Risque confusionnel préférentiellement chez les personnes âgées (dû aux effets anticholinergiques centraux des imipraminiques et apparentés).
- Tremblements pouvant être corrigés par de petites doses d'ATRIUM.
- Dysarthrie pouvant entraîner un bégaiement.

3) liés aux effets périphériques des imipraminiques

- Effets anticholinergiques :
 - + sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, constipation. Ces effets doivent entraîner une diminution des posologies.
- Action adrénolytique alpha :
 - + hypotension et hypotension orthostatique.
- Manifestations allergiques rares :
 - + rash cutané, urticaire, agranulocytoses (exceptionnelles).
- Sueurs avec bouffées de chaleur.

VI) PRECAUTIONS D'EMPLOI, CONTRE-INDICATIONS

1) contre-indications

- Glaucome à angle irido-cornéen fermé.
- Adénome prostatique.
- Troubles cardiaques graves : insuffisance cardiaque, infarctus récent, troubles du rythme.

2) précautions d'emploi

- Insuffisance hépatique et/ou rénale.
- Epilepsie.
- Premier trimestre de la grossesse.
- Sujet âgé : risque de confusion

VII) INTOXICATION

- Les intoxications aiguës aux AD sont le plus souvent volontaires. Elles représentent 5 à 10% du nombre total des tentatives d'autolyse.
- Elles sont toujours considérées comme graves car l'index thérapeutique des AD est faible (les doses toxiques n'étant que 3 à 4 fois supérieures aux doses thérapeutiques). De plus, ces intoxications sont très souvent polymédicamenteuses.
- En dehors du syndrome atropinique, on note des troubles neurologiques (perte de connaissance, convulsions) mais ce sont les manifestations cardiovasculaires qui sont les plus dangereuses : tachycardie sinusale importante, troubles de la conduction, hypotension artérielle.
- Un lavage gastrique doit être rapidement réalisé et le patient doit être surveillé dans un service de réanimation. Pour corriger les troubles cardiaques (troubles de conduction), on utilise une perfusion de lactate de Na⁺ avec mise en place d'une stimulation endo-cavitaire.

VIII) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (d'après Vidal 1994)

1) contre-indications

- L'association imipraminiques + IMAO non sélectifs, est une contre-indication absolue bien qu'elle soit parfois utilisée dans les pays anglo-saxons. En effet, il y a risque d'accumulation des catécholamines, pouvant entraîner des troubles neurologiques (coma, convulsions) et un collapsus cardio-vasculaire. Du fait de leur lente élimination, les IMAO non sélectifs doivent être interrompus pendant 15 jours avant de leur substituer un imipraminique. Le relais d'un imipraminique par un IMAO ne nécessite qu'un délai de 4 à 5 jours.

*↳ bloquer la réabsorption de NA
↳ neutraliser le D de la sérotonine*

2) associations déconseillées

- Diminution de l'activité anti-hypertensive lors de l'association avec la clonidine (CATAPRESSAN).
- La consommation de boissons alcoolisées majore l'effet sédatif.
- L'association avec les sympathomimétiques alpha et bêta (par voie parentérale) : A, NA et apparentés peuvent entraîner des hypertensions paroxystiques ainsi que des troubles du rythme.

C/ LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE OXYDASE (IMAO)

I) MOLECULES ACTUELLES ET FUTURES

- Jusqu'à la commercialisation de la toloxatone (HUMORYL) en 1985, aucun nouvel IMAO n'avait été commercialisé depuis quinze ans (Tableau n°2). En revanche les "anciens" IMAO ont tous (sauf deux) été retirés du marché. Sont actuellement commercialisés ou en cours de développement clinique :

- IMAO non sélectifs :
 - iproniazide (MARSILID)
 - nialamide (NIAMIDE)
- IMAO A, sélectifs et réversibles :
 - toloxatone (HUMORYL)
 - moclobémide (MOCLAMINE) et brofaromine (CONSONAR en Allemagne) :

↳ efficacité

II) MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES

1) mécanisme d'action

- Les MAO sont des enzymes intra-cellulaires responsables de la désamination oxydative des monoamines de la série indolique (5-HT, tryptamine) et de la série aromatique (tyramine et catécholamines : A, NA, DA).
- Leur répartition est ubiquitaire : elles sont présentes, en particulier, au niveau du SNC, du foie, du rein, des glandes endocrines et des thrombocytes.
- L'activité antidépressive des IMAO serait due a/ à l'augmentation pré-synaptique du stock de monoamines, secondaire à l'inhibition de leur catabolisme b/ à l'hyposensibilité β et /ou 5HT₂ qui en résulte.
- On distingue actuellement deux formes d'enzymes, la MAO A et la MAO B présentant chacune des sélectivités vis à vis de certains substrats.
- L'évolution actuelle est de développer des dérivés :
 - sélectifs, inhibant l'une ou l'autre des formes de MAO.
 - réversibles, présentant une durée d'activité plus courte que le temps de renouvellement de l'enzyme.
 - compétitifs, un excès de substrat pouvant lever l'inhibition (limitation des crises hypertensives).

2) propriétés thérapeutiques

- Les IMAO sont les AD les plus désinhibiteurs et psychotoniques. Ils ne présentent pas d'effet sédatif et sont dépourvus d'effets anticholinergiques.

III) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- Les IMAO semblent bien résorbés par le TD. Leur distribution tissulaire est bonne ; ils passent la BHE, la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait. Leur élimination est rénale principalement sous forme métabolisée.

IV) INDICATIONS

- Actuellement les IMAO non sélectifs, de par leur maniement délicat, sont généralement prescrits en deuxième intention dans les dépressions résistantes aux imipraminiques ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués. Ils sont particulièrement efficaces sur les dépressions névrotiques et quand la symptomatologie est dominée par l'inhibition et l'asthénie. Par contre, les imipraminiques sembleraient plus actifs en cas de dépression endogène.
- Le moclobémide (MOCLAMINE) présente les caractéristiques suivantes : efficacité majeure même dans les dépressions endogènes, amélioration du ralentissement psychomoteur, effets bénéfiques sur les fonctions cognitives et sur la qualité du sommeil.

SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE
HUMORYL®	Toloxatone	gl 200 mg	3 gl au moment des repas
MARSILID®	Iproniazide	cps 50 mg (quadrisécable)	1 à 3 en dose d'attaque par augmentation progressive. puis 1/2 à 1 cp en dose d'entretien
NIAMIDE®	Nialamide	cps 25 mg	150 à 200 mg en attaque 75 à 150 mg en entretien

Tableau n°2 : Présentation et posologie des IMAO actuellement commercialisés (Llorca, 1993)

	SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE
ACTION PSYCHOTONIQUE	SURVECTOR® 100 mg	Amineptine	cps 100 mg	1 à 2 cp. le matin et à midi
	VIVALAN® 100 VIVALAN® injectable	Viloxazine	cpE 100 mg cpLP 300 mg perf. 100 mg/5ml	200 à 600 mg en 2 à 3 prises avant 17 h (1 seule prise); perf. lente sur 3 h., de 100 à 400 mg en augmentant progressivement
ACTION INTERMEDIAIRE	FLOXYFRAL®	Fluvoxamine	cpE 50 mg	100 à 300 mg en 1 à 2 prises au milieu, ou en fin des repas
	PROZAC®	Fluoxetine	gl 20 mg	1 prise dans la journée 20 mg habituellement, et jusqu'à 60mg
ACTION SEDAITIVE	STABLON® 12,5 mg	Tianeptine	cpE 12.5 mg	1 cp matin, midi et soir au début des repas
	ATHYMIL®	Mianserine	cpE 10 mg cp pelliculé 30 mg	30 à 90 mg en 2 prises, ou prise unique le soir
	PRAGMAREL®	Trazodone	gl 25 mg cps 100 mg gt 2.5% 1mg/gt	25 à 300 mg en 2 à 3 prises en augmentant progressivement

Tableau n°3 : Exemples d'antidépresseurs ni imipraminiques, ni IMAO (Llorca, 1993)
La médifoxamine (CLEDIAL), déjà cité tableau n°1,
l'oxaflozane (CONFLICTAN) appartiennent à cette classe.

V) CONDUITE DU TRAITEMENT PAR IMAO NON SELECTIFS

- Tous les IMAO sont inscrits à la liste I (ex tableau A).
- Seule la voie orale est utilisée pour leur administration.
- Un traitement par IMAO classique doit répondre à des règles de prescription précises :
 - + bonne information du malade sur les risques d'interactions médicamenteuses : danger d'une intervention chirurgicale (même dentaire quand une amine vasoconstrictrice est mélangée à l'anesthésique local), mise en garde des risques de l'automédication.
 - + règles diététiques : éviter les aliments riches en tyramine (fromage fermenté, chocolat, bananes) du fait des risques d'hypertension.
 - + un bilan hépatique sera généralement réalisé avant la prescription.
 - + le traitement doit être commencé par de faibles doses, permettant de tester la susceptibilité du malade, puis la posologie sera progressivement augmentée.
- Les IMAO classiques agissent après un temps de latence de 10 à 15 jours et leurs effets se poursuivent après l'arrêt du traitement. Le moclobémide aurait un délai d'action plus court.
- Un traitement IMAO est efficace chez environ 60% des malades.

VI) EFFETS INDESIRABLES DES IMAO NON SELECTIFS

- **Troubles tensionnels**
 - Hypotension fréquente : il faut diminuer les posologies, l'emploi de correcteurs étant interdit.
 - Crises hypertensives (plus rares).
- **Effets centraux**
 - Insomnie, euphorie, agitation psychomotrice, virage maniaque de l'humeur.
 - **Effets liés à l'action sur le SNA**
 - Troubles digestifs, difficultés mictionnelles.
 - **Hépatotoxicité**
 - Hépatites toxiques dues à des métabolites des IMAO.
 - **Troubles neurologiques**
 - Polynévrites des membres inférieurs, névrites optiques rétrobulbaires.

VII) PRECAUTIONS D'EMPLOI, CONTRE-INDICATIONS

1) contre-indications

- phéochromocytome. = tumeur rare NT amines
- affections hépatiques.

D/ LES ANTIDEPRESSEURS NON IMIPRAMINIQUES. NON IMAO

I) CARACTERISTIQUES GENERALES

- Ces dérivés (cf Tableau 3) présentent une réelle originalité. En effet, leurs structures chimiques sont très diverses, leurs mécanismes d'action semblent différents et, de plus, leurs effets indésirables sont moindres que ceux des AD classiques (absence d'effets anticholinergiques et d'hypotension orthostatique, toxicité cardiaque faible ou nulle).

- Certains de ces AD sont moins régulièrement efficaces que les imipraminiques de référence dans les dépressions sévères. Aussi, les réserve t-on plutôt aux dépressions de moindre intensité ou lors des contre-indications des imipraminiques. Cependant, plusieurs de ces dérivés semblent crédités d'une meilleure rapidité d'action; leur toxicité aiguë est moindre que pour les imipraminiques, ce qui réduit les risques liés à une absorption massive.

- Tous ont cependant en commun d'entraîner une majoration des effets sédatifs de l'alcool (association déconseillée, Vidal 1993).

- On peut distinguer les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine... de ceux qui ne le sont pas...

II) LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (SSRI)

- Le mécanisme d'action biochimique de ces composés commence à être mieux compris grâce à la technique de microdialyse intracérébrale. Après administration aiguë, les SSRI augmentent la concentration extra cellulaire en sérotonine au niveau somato-dendritique... mais pas au niveau des terminaisons corticales des neurones sérotoninergiques ! En revanche, au cours d'un traitement "chronique", c'est la libération corticale de sérotonine qui est augmentée (d'un facteur 4 à 6 !) alors que cette libération est normale au niveau somato-dendritique. On peut donc formuler l'hypothèse selon laquelle les SSRI exercent leur effet AD en augmentant la transmission sérotoninergique corticale.

de VISICEN

- La fluvoxamine (FLOXYFRAL) a été pendant plusieurs années le seul SSRI commercialisé en France à la suite du retrait de l'indalpine (UPSTENE) et de la non-commercialisation de la zimélidine. Par rapport aux autres SSRI, la fluvoxamine présente l'avantage de posséder une demi-vie d'environ 15 heures (sans métabolite actif), au lieu de plusieurs jours pour ses concurrents. Le recul dont nous disposons maintenant permet d'affirmer que la fluvoxamine est un AD majeur, efficace, bien toléré (hormis somnolence, tremblement, nausées) et peu toxique.

- La fluoxétine (PROZAC) est devenu en 1993, moins de deux ans après sa commercialisation, l'AD le plus prescrit en France. Pour l'instant, le seul désavantage connu de cette molécule est sa longue demi-vie doublée de celle de son métabolite actif, la norfluoxétine (t 1/2 de 2 à 4 jours). Son excellente tolérance (hormis nausées, anxiété, perte de poids... en général considéré comme un avantage), sa très bonne efficacité et aussi une promotion exemplaire (!) en font l'AD moderne de référence. Les attaques dont la fluoxétine fait l'objet (augmentation des idées suicidaires ?) sont sans doute la contre partie de son succès ; elles vont induire des travaux de pharmacovigilance afin de déterminer si ces reproches sont plus justifiés que pour les autres AD actifs.

2) précautions d'emploi

- HTA, terrain athéromateux.) → risque angor a.c.m.
- épilepsie.) → → seul, ⊖ que ADTC
- alcoolisme chronique.) → inibilité, troubles cardiovasc.
- grossesse.

VIII) INTOXICATION (IMAO NON SELECTIFS)

- L'intoxication aiguë par les IMAO est généralement peu grave. Elle impose toutefois un décubitus et une surveillance cardiaque et tensionnelle. En cas de collapsus, on aura recours aux corticoïdes ou à un remplissage vasculaire. En cas d'hypertension, on utilisera la chlorpromazine (LARGACTIL) injectable.

restaurer volémie ← (Célestons) → quel soluté...
 ↳ FSR = etc
 éliminer... → ↑ pression oncologique.

IX) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (d'après VIDAL 1994)

1) contre-indications (IMAO non sélectifs)

- Antidépresseurs imipraminiques : collapsus, hypertension, hyperthermie.
- Amphétamines et dérivés : hypertension paroxystique.
- Heptaminol : crise hypertensive.
 → agit p = sympathisme
- Lévodopa : hypertension paroxystique.
- Dextrométhorphan; antitussifs centraux : hyperthermie, collapsus.
- Anesthésiques volatils halogénés (halothane et dérivés) : collapsus cardio-vasculaire.
- Péthidine (DOLOSAL) : collapsus, hypertension, hyperthermie.
- Fluoxétine (PROZAC) et fluvoxamine (FLOXYFRAL) : collapsus ou hypertension paroxystique, hyperthermie, convulsions, décès. Attendre 5 semaines avant de débiter un traitement IMAO après fluoxétine.
- Réserpine et apparentés : agitation, convulsions, hypertension.

2) associations déconseillées (IMAO non sélectifs)

- Alcool : effet sédatif majoré.
- Sympathomimétiques (même localement) : risque de crises hypertensives.

Remarque : La toloxatone (HUMORYL) ne produit pas les effets indésirables et les interactions médicamenteuses décrites ci-dessus... mais c'est un antidépresseur moins efficace que les IMAO classiques.

- La paroxétine (DEROXAT) vient d'être commercialisée en France. C'est le SSRI le plus sélectif en pharmacologie pré-clinique. Sa demi-vie est d'environ 21 heures. Elle inhibe moins que la fluoxétine les enzymes cytochrome P450-dépendantes et entraîne donc moins d'interférences médicamenteuses que la fluoxétine. Comme les autres SSRI, la paroxétine est contre-indiquée en association avec les IMAO.

- La sertraline est commercialisée aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et en Suisse (ZOLO FT). Le citalopram est commercialisé en Suisse (SEROPRAM). De nombreux autres SSRI sont en cours d'essais cliniques ou pré-cliniques.

III LES AUTRES AD "NON IMIPRAMINIQUES, NON IMAO"

- Amineptine (SURVECTOR) ↘

- Exception dans cette famille, ce dérivé possède une structure tricyclique mais la présence d'une chaîne aminoacide heptacarbonée lui confère des propriétés originales. Son action est essentiellement dopaminergique. C'est un produit psychostimulant qui peut entraîner une pharmacodépendance importante *↳ "drogue"*

- Médifoxamine (CLEDIAL)

3/2 - Son mécanisme d'action est mal connu : il implique les systèmes dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. Ses faibles propriétés anticholinergiques n'ont pas de traduction clinique centrale et périphérique. Tolérance et efficacité similaires à celles des meilleurs "non imipraminiques, non IMAO".

- Miansérine (ATHYMIL)

- De structure quadricyclique, son mode d'action est particulier. C'est un bloqueur des récepteurs alpha 2 pré-synaptiques. Cliniquement, son action antidépressive s'accompagne d'un effet anxiolytique et surtout d'une sédation. Association déconseillée avec la clonidine (inhibition de l'effet anti-hypertenseur).

- Oxaflozane (CONFLICTAN)

- Son mécanisme d'action a été peu étudié : la molécule aurait des propriétés agonistes des récepteurs sérotoninergiques...
- Effets indésirables : somnolence, asthénie.

- Tianeptine (STABLON)

- Dérivé tricyclique aux effets indésirables peu marqués et dont le seul mécanisme d'action connu jusqu'à présent est original (...et troublant) : la tianeptine augmente la recapture de la sérotonine par les terminaisons neuronales sérotoninergiques !...

- Trazodone (PRAGMAREL)

- Elle inhibe la recapture de plusieurs monoamines dont la 5 HT. Ce produit est également anxiolytique et sédatif.

- Viloxazine (VIVALAN)

- Molécule originale proche des β -bloqueurs sans toutefois en partager leurs propriétés pharmacologiques. C'est un produit antidépresseur psychostimulant. Il agirait en stimulant les récepteurs β -adrénergiques. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ce produit sont des troubles digestifs (nausées, vomissements) et plus rarement des diarrhées.

CONCLUSION

- A côté de la chimiothérapie antidépressive, il faut également citer la sismothérapie (électrochoc) qui, bien qu'ayant vu ses indications diminuer, reste toutefois un traitement remarquable des syndromes dépressifs majeurs ou de la mélancolie lorsque ceux-ci résistent aux traitements AD.
- Les psychothérapies constituent, quant à elles, non pas une alternative mais un complément utile à tout traitement antidépresseur.
- Les produits futurs devront être plus maniabiles, mieux tolérés et présenter une efficacité au moins aussi bonne que celle des AD classiques :
 - Le groupe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comporte de nombreuses autres molécules dont certaines devraient être commercialisées prochainement (SSRI "purs" : sertraline, citalopram ; SSRI + 5HT₂ antagoniste : néfazodone).
 - Les agonistes 5HT_{1A}, grâce à leurs propriétés agonistes partielles, pourraient être intéressants non seulement dans le traitement des états anxieux, mais également dans le traitement des syndromes dépressifs (cas de la gépirone et de l'ipsapirone).
- Les progrès réalisés durant ces dernières années permettent de disposer maintenant de molécules antidépressives aussi efficaces que les tricycliques classiques mais dont la tolérance est bien meilleure. En revanche, les avancées ont été pour l'instant décevantes dans deux domaines : a) les dépressions résistantes dont le nombre n'a pas été significativement réduit et b) le délai d'action des antidépresseurs qui n'a pas été raccourci avec les nouvelles molécules. Dans ces deux cas, en partie grâce aux études du mécanisme biochimique d'action des antidépresseurs, des protocoles conçus en associant des molécules agissant sur des cibles complémentaires semblent apporter une solution à ces problèmes (associations telles que SSRI/antagonistes 5 HT 1A, SSRI/ bêta bloqueur ou...SSRI/imipraminique!)

↓
général.

LES NORMOTHYMIQUES

- De par leurs propriétés pharmacologiques spécifiques et originales (prévention de la psychose maniaco-dépressive, PMD), les sels de lithium ne peuvent être rattachés à aucune autre classe de psychotropes.
- Ce sont les principaux représentants de la classe des normothymiques ou psycho-isoéptiques auxquels il faut rattacher le dipropylacétamide ou valpromide (DEPAMIDE) et surtout la carbamazépine (TEGRETOL), antiépileptique majeur dont les indications ont été étendues récemment à la prévention des rechutes de PMD et au traitement de l'excitation maniaque. Actuellement ce produit est surtout utilisé lors des contre-indications ou échecs de la lithiothérapie.
- Dans ce chapitre nous n'envisagerons que les sels de lithium.

A/ GENERALITES

I) RAPPELS SUR LA PSYCHOSE MANIACO-DEPRESSIVE (PMD)

- La PMD est une maladie psychiatrique chronique qui se manifeste par la succession d'accès maniaques et d'accès mélancoliques entrecoupés de périodes de guérison apparente; il s'agit alors de la forme bipolaire. La répétition d'accès uniquement dépressifs correspond à la forme unipolaire.

II) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE

- Le lithium est dépourvu d'activité NL ou AD :
 - + chez l'animal : pas d'action dans les tests pharmacologiques classiques
 - + chez l'homme : pas d'effet psychotrope chez le sujet sain.
- Dénué d'activité sur le comportement spontané de l'animal, le lithium s'avère susceptible de prévenir ou de normaliser les états d'hyperactivité induits (test à la pargyline-DOPA).

B/ PHARMACOLOGIE DES SELS DE LITHIUM

I) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET MECANISME D'ACTION

1) mécanisme d'action

- Il est actuellement encore fort mal connu. Les recherches, après s'être longtemps focalisées sur une activité au niveau des systèmes mono-aminergiques, se sont orientées sur des actions au niveau membranaire : perméabilité membranaire, AMP cyclique, cycle du phosphatidyl inositol (cf Fig.1)
- De plus le lithium modifierait les rythmes nycthémeraux.

2) propriétés pharmacologiques

- Le lithium est considéré comme un normothymique; c'est à dire qu'il régularise l'humeur.

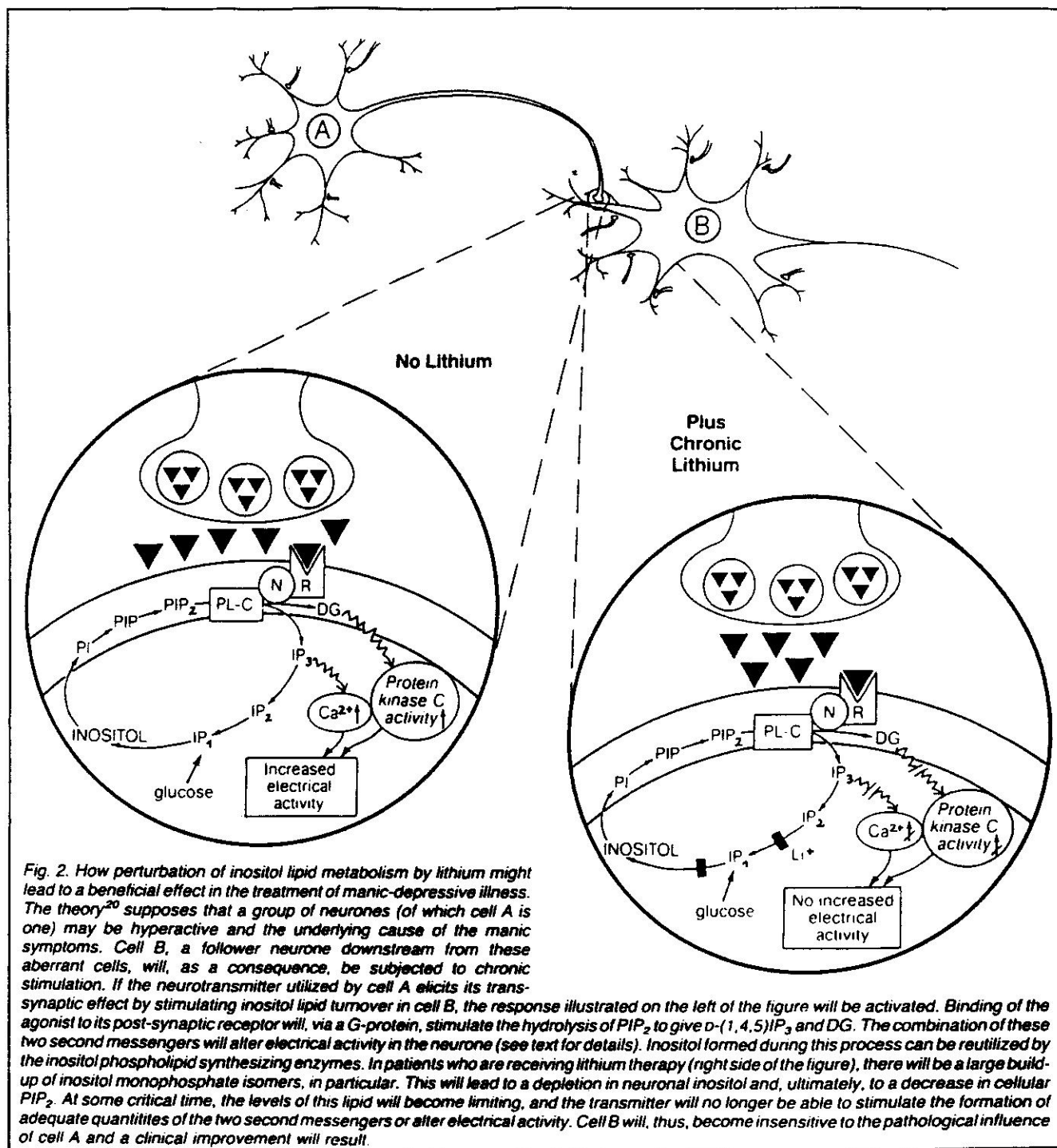


Figure 1 : Exemple d'une théorie actuelle visant à expliquer le mécanisme d'action des sels de lithium (d'après Drummond, 1987). L'action centrale relativement spécifique du lithium repose sur le fait que les neurones, n'ayant pas accès à l'inositol plasmatique, doivent synthétiser eux-mêmes leur inositol.

II) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

1) résorption

- Administré par voie orale, il est rapidement résorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.
- La concentration sanguine maximale est atteinte entre 1 et 4 heures.

2) distribution

- N'étant pas lié aux protéines, le lithium est extrêmement diffusible. Cependant sa vitesse de pénétration tissulaire est variable suivant les organes; elle est ainsi particulièrement lente au niveau cérébral.
- Le lithium passe la barrière placentaire; il est retrouvé dans le lait.

3) métabolisme

- Le lithium ne subit aucune biotransformation dans l'organisme...

4) élimination

- Elle est essentiellement rénale.
- La demi-vie plasmatique du lithium est relativement longue, elle varie de 12 à 24 heures.
- Le lithium est entièrement filtré par les glomérules puis réabsorbé à 80% au niveau du tube contourné proximal selon un mécanisme analogue à celui du sodium. Ainsi un régime sans sel ou un traitement diurétique entraîne une réabsorption proximale accrue d'où un risque de surdosage.

III) INDICATIONS

- L'indication essentielle du lithium est le traitement préventif des rechutes tant maniaques que mélancoliques de la PMD, l'efficacité étant de l'ordre de 80%. Le traitement est chronique puisqu'il induit un effet suspensif et non curatif.
- Le lithium possède également des propriétés curatives de l'accès maniaque mais son délai d'action et la mise en place délicate de ce traitement sont difficilement réalisables chez un patient agité; dans ce cas on utilisera donc principalement les NL.
- Indication beaucoup plus rare : la schizophrénie dysthymique.
- En dehors des indications psychiatriques, le lithium est parfois utilisé dans le traitement de certaines graves hyperthyroïdies et de certaines leucopénies sévères. Ces indications restent toutefois exceptionnelles.

IV) DONNEES GALENIQUES ET CONDUITE DU TRAITEMENT

1) données galéniques

- Trois spécialités, inscrites sur la liste II, sont commercialisées en France :

- + (NEUROLITHIUM) gluconate de Li⁺ :
 - ampoules buvables 5 ml correspondant à 4,96 mmol de lithium
 - 10 ml correspondant à 9,92 mmol de lithium
- + (TERALITHE) carbonate de Li⁺ :
 - comprimés sécables dosés à 250 mg équivalant à 6,8 mmol

+ TERALITHE LP 400 mg, comprimé de carbonate de Li⁺ équivalant à 10 mmol, administré en monoprise le soir, avec contrôle de la lithiémie à J7, J14, J21 et J28 : on doit se situer entre 0.8 et 1.2 mmol/l... ce qui correspond à 0.5-0.8 mmol pour un traitement par du lithium non retard.

2) conduite du traitement

- Une fois l'indication thérapeutique formellement retenue, il faudra distinguer trois étapes :

- bilan préalable pour dépister les éventuelles contre-indications

- Sur le plan psychologique, il faudra apprécier les aptitudes du patient à accepter durablement un traitement assez astreignant.
- Un bilan rénal doit être systématiquement réalisé, une insuffisance rénale aiguë étant une contre-indication absolue. On mesure généralement la clairance de la créatinine et on recherche une protéinurie.
- Un bilan cardiaque avec ECG est nécessaire pour rechercher des troubles du rythme.
- Le bilan thyroïdien n'est pas systématique mais s'impose au moindre doute.
- On s'assurera également de l'absence de grossesse en cours avant d'instituer une contraception efficace.

- mise en place progressive du traitement

- Elle se déroulera de préférence en milieu hospitalier.
- La posologie doit être adaptée à chaque patient et débiter par de faibles doses (10 à 20 mmol/j). Elle sera augmentée progressivement jusqu'à obtenir une lithiémie comprise entre 0,5 et 0,9 mmol/l (sauf en cas de traitement au Téralithe LP 400 mg). Le dosage doit être réalisé après avoir obtenu l'état d'équilibre, soit après 5 demi-vies.
- La posologie quotidienne se situe généralement entre 20 et 50 mmol répartie en deux ou trois prises.

- surveillance au long cours

- Cette surveillance repose sur un contrôle régulier de la lithiémie tous les 2 ou 3 mois environ.
- Le prélèvement est effectué le matin avant la première prise. Le dosage est réalisé classiquement par spectrophotométrie de flamme (émission atomique). D'autres modes d'explorations sont parfois utilisés : cycle lithémique, lithium érythrocytaire et rapport érythro-plasmatique.
- La surveillance clinique, quant à elle, doit s'attacher à dépister d'éventuels effets secondaires ou pathologies organiques intercurrentes susceptibles de déséquilibrer le traitement.

V) EFFETS INDESIRABLES

1) en début de traitement

- Les effets indésirables les plus fréquents surviennent précocement et sont contemporains de l'instauration du traitement; ils sont habituellement bénins et transitoires :
 - + nausées et brûlures gastriques : pour les éviter, prise au milieu des repas.
 - + tremblement digital fin répondant aux β-bloqueurs.
 - + soif et polyurie.

2) effets à long terme (plus rares)

- prise de poids pouvant atteindre 10 à 20 kg.
- hypofonctionnement thyroïdien, le plus souvent infra-clinique.
- hyperleucocytose bénigne.
- troubles du rythme cardiaque.

VI) CONTRE-INDICATIONS

1) absolues

- insuffisance rénale grave.
- insuffisance cardiaque décompensée.
- premier trimestre de grossesse (du fait du risque de malformations cardiaques).

2) relatives

- insuffisance rénale modérée.
- états d'hyponatrémie (régime hyposodé, diurétiques).
- hypothyroïdie.
- allaitement.

VII) INTOXICATION

- Le lithium possède un faible index thérapeutique, les premiers signes de surdosage se manifestent à partir de 1,5 mmol/l.
- Ces signes d'alarme sont représentés par :
 - + nausées, vomissements, diarrhées
 - + tremblement et dysarthrie
 - + soif marquée, asthénie, somnolence puis obnubilation et enfin coma.
- Evolution avec complications neurologiques, cardiaques et rénales.
- Au moindre doute, suspendre le traitement et vérifier la lithémie.

VIII) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (Vidal 1994)

- Association déconseillée avec :
 - + les AINS, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) du fait de l'augmentation possible de la lithémie (par diminution de l'excrétion rénale du lithium), qui peut atteindre des concentrations toxiques ;
 - + les NL, car il existe un risque de syndrome confusionnel avec, parfois, augmentation rapide de la lithémie ;
 - + la carbamazépine (TEGRETOL): troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie, réversibles à l'arrêt du traitement et dont le mécanisme est inconnu.

LES ANTIPARKINSONIENS

(17?)

A/ GENERALITES

I) BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

1) Rappels cliniques

- Le syndrome parkinsonien est caractérisé par l'association de trois symptômes :

+ Tremblement

- Il intéresse particulièrement les extrémités des membres supérieurs; c'est classiquement un tremblement de repos. Il constitue, dans 70% des cas, le signe initial de la maladie.

+ Hypokinésie ou akinésie

- Elle est définie comme la diminution ou l'absence de motilité spontanée (geste volontaire rare, marche à petits pas, absence de mimique faciale).

+ Rigidité

- Elle résulte d'une hypertonie extra-pyramidale entraînant une exagération permanente du tonus musculaire. Elle se traduit par une résistance aux mouvements passifs imposés par l'examineur (signe de la "roue dentée" lorsqu'on mobilise l'avant-bras).

- D'autres symptômes sont souvent présents : hypersialorrhée en particulier. L'évolution de la maladie est schématisée par la Figure 1.

*↳ découverte III anti Ach
↳ tremblement*

2) Données neuro-anatomiques

- La maladie de Parkinson se caractérise essentiellement par la destruction des neurones dopaminergiques de la pars compacta du locus niger entraînant donc une dégénérescence de la voie nigro-striatale.

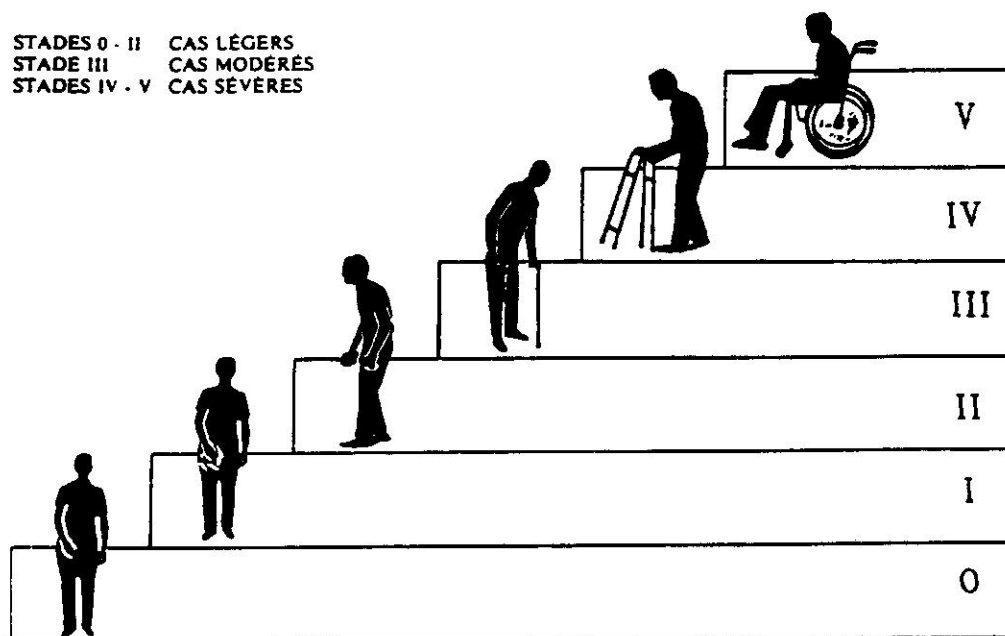
- Cette voie en inhibant les interneurons cholinergiques striataux, joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la motricité automatique. La dégénérescence de la voie nigro-striatale explique donc la symptomatologie de la maladie de Parkinson.

3) Données neurochimiques

- On constate une diminution très importante (de l'ordre de 80%) de la concentration en dopamine et en HVA (principal catabolite de la dopamine), en particulier au niveau du locus niger et du striatum.

- L'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme de la dopamine est également réduite, principalement celle de la tyrosine hydroxylase (TH) permettant la synthèse de L.DOPA à partir de la tyrosine mais également celle de la DOPA décarboxylase (DDC).

- Il a été mis en évidence des diminutions de concentrations striatales de divers autres neuromédiateurs (GABA, NA, 5-HT). Plus récemment ont été objectivées des variations semblables portant sur différents neuropeptides (cholécystokinine, substance P, somatostatine) : ces modifications neurochimiques pourraient expliquer certaines atteintes moins classiques rencontrées dans la maladie de Parkinson (troubles cognitifs par exemple).



- *Stade I* : atteinte unilatérale avec handicap fonctionnel habituellement minime ou nul.
- *Stade II* : atteinte bilatérale ou axiale, sans altération de l'équilibre.
- *Stade III* : apparition d'une altération de l'équilibre, mise en évidence lorsque le malade change de direction ou lorsqu'on le pousse alors qu'il se tient debout, pieds joints et yeux fermés. A ce stade, il présente une certaine gêne fonctionnelle dans ses activités mais peut poursuivre son travail en fonction de son type d'emploi.
- *Stade IV* : développement complet de la maladie qui entraîne une incapacité sévère. Le malade peut encore se tenir debout et marcher sans aide mais avec de grandes difficultés.
- *Stade V* : sans assistance, le malade ne peut se déplacer qu'en fauteuil roulant ou est grabataire.

↓
échelle cotée médicale

Figure 1 : Les différents stades de la maladie selon Hoehn et Yahr (d'après Leblanc et Roy, 1986)

4) Représentation schématique

- On distingue schématiquement deux composantes de la maladie :

+ une composante cholinergique

- Elle se traduit par une hyperactivité relative de la transmission cholinergique striatale, action vérifiée cliniquement par différents tests :

- + l'administration de physostigmine (inhibiteur de l'acétylcholine-estérase) à un parkinsonien exacerbe sa symptomatologie
- + l'administration de bloqueurs muscariniques, tels que l'atropine améliore ses troubles.

+ une composante dopaminergique

- La diminution de la transmission dopaminergique mentionnée plus haut est confirmée par les données cliniques suivantes :

- + l'administration de réserpine (inhibiteur du stockage des catécholamines) à un parkinsonien exacerbe sa symptomatologie
- + l'administration de neuroleptiques (bloqueurs des récepteurs dopaminergiques) entraîne des effets cliniques semblables
- + par contre l'administration d'agonistes dopaminergiques (ex : bromocriptine) améliore l'état clinique des parkinsoniens.

+ en résumé

- Deux grandes orientations thérapeutiques :

- + diminuer la transmission cholinergique
- + augmenter la transmission dopaminergique

- NB : on pourra également associer ces deux types de thérapeutiques.

II) MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANTIPARKINSONNIENNE CHEZ L'HOMME

- Les méthodes pré-cliniques (en particulier les modèles animaux à la 6 OHDA ou au MPTP) ont une bonne valeur prévisionnelle (cf cours de 3^{ème} et 6^{ème} année).

- L'évaluation clinique d'une activité antiparkinsonnienne est très délicate en raison des importantes fluctuations de la symptomatologie de la maladie qui peuvent survenir en quelques minutes. Toute étude devra être effectuée au long cours et basée sur de multiples mesures.

- Deux types d'approches sont utilisées :

- + des analyses subjectives basées sur des échelles d'évaluation clinique de symptômes et/ou d'incapacité fonctionnelle déterminant de façon arbitraire plusieurs stades évolutifs (échelle de Webster, échelle de Hoehn et Yahr la plus fréquemment utilisée)
- + des méthodes objectives plus lourdes comportant des mesures neurophysiologiques.

III) CLASSIFICATION DES ANTIPARKINSONNIENS

- La classification la plus utilisée est une classification pharmacologique tenant compte du mode d'action.

1) Antiparkinsoniens dopaminergiques

a) *directs* (bromocriptine)

b) *indirects* (L.DOPA ; amantadine, MANTADIX)

2) Antiparkinsoniens anticholinergiques (chef de file, le trihexiphénidyle)

B/ LES MEDICAMENTS (cf Tableau n°1)

I) LA L.DOPA

1) Rappels physico-chimiques

- La DOPA (dihydroxyphénylalanine) est un acide aminé précurseur physiologique de la dopamine (DA); elle est produite in vivo par l'action de la tyrosine-hydroxylase sur la L-tyrosine.
- En thérapeutique seule la forme lévogyre (L.DOPA) est utilisée car la forme dextrogyre est inactive sur le syndrome parkinsonien.
- En pratique on n'utilise actuellement plus que les associations L.DOPA + IDDC (inhibiteur de la DOPA décarboxylase).

2) Caractéristiques pharmacocinétiques

a) *résorption*

- La Lévodopa est très bien résorbée au niveau de l'intestin grêle grâce à un mécanisme de transport actif mais il pourrait exister à ce niveau des phénomènes de compétition avec des acides aminés (AA) apportés par l'alimentation.

b) *distribution*

- La distribution tissulaire de la DOPA est large y compris au niveau du SNC. La DA (comme les autres catécholamines) ne franchit pas la BHE ce qui empêche son utilisation thérapeutique dans la maladie de Parkinson. *→ hypotension orthostatique, vomissements.*
- Le bensérazide (dans MODOPAR) et la carbidopa (dans SINEMET) sont des inhibiteurs de la DDC ne passant pratiquement pas la BHE aux doses utilisées.
- L'utilisation d'IDDC périphériques permet d'augmenter la biodisponibilité cérébrale de la L.DOPA (concentration cérébrale multipliée par 5) et ainsi de diminuer la posologie et donc les effets indésirables périphériques.
- L'existence au niveau du transport hémato-encéphalique d'une compétition entre la L.DOPA et certains AA a été suggérée; elle serait du même type que celle envisagée au niveau du tube digestif.

c) *métabolisme*

- Utilisée seule, la L.DOPA est rapidement transformée en dopamine sous l'action de la DOPA décarboxylase (DDC) présente dans le tube digestif, au niveau hépatique et dans l'endothélium des capillaires sanguins cérébraux. En l'absence d'inhibiteur de la DDC périphérique, seule une très faible partie (environ 10%) pénètre dans le SNC et pourra être transformée en dopamine sous l'action de la DDC centrale.
- Les IDDC sont rapidement métabolisés au niveau hépatique (hydroxylation puis conjugaison).

SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE	INDICATIONS CONTRE INDICATIONS
AKINETON® Retard	Biperidene	cpE 4 mg	1 à 2 cp le matin	INDICATIONS Maladie de Parkinson Syndrome extra-pyramidal dû aux neuroleptiques (prévention et traitement) CONTRE-INDICATIONS Glaucome à angle fermé Obstacle uretro-prostatique Ralentissement du transit intestinal Cardiopathie décompensée Démence
ARTANE®	Trihexiphenidyle	cp 2, 5 mg gt 0.4% 0.1 mg/gte IM 10 mg/5ml	4 à 15 mg en 1 à 3 prises	
ARTANE 15® à effet prolongé		cps 15 mg	1/2 à 1 cp le matin	
PARKINANE® L.P.		gl 2, 5 mg	4 à 15 mg en 1 prise	
DISIPAL®	Orphenadrine	cpE 50, 100 mg	50 à 200 mg à dose progressive	
GENOSCOPOLAMINE®	Scopiamine	gra 0.625 mg gt 0.625mg 10gt	60 gt ou 6 gra en 3 prises égales	
LEPTICUR®	Tropatepine	cps 10 mg amp 10 mg 2 ml	1 à 3 cp en 1 à 2 prises 1 à 2 amp IM, IVL	
LEPTICUR PARK 5mg®		cps 5 mg	2 à 4 cp j.	
LARODOPA®	Levodopa	cps 500 mg (quadriseables)	500 mg à 4 gr. en 3 à prises, au milieu des repas, par paliers progressifs de 5 j.	INDICATION - Maladie de Parkinson CONTRE-INDICATIONS Infarctus du myocarde récent, décompensation cardio-vasculaire Association à vitamine B6 ou aux I.M.A.O. Psychose sévère, démence, confusion mentale Mélanome malin
MODOPAR®	Levodopa - Benserazide	gl 50 + 12.5 mg gl 100 + 25 mg gl 200 + 50 mg gl LP 100 + 25	62.5 mg X 3, ou 125 mg X 2 j. puis augmentation progressive en fonction de l'effet	
MODOPAR® LP 125				
MODOPAR® dispersible		cps pour suspension buvable 100mg + 25 mg		
SINEMET®	Levodopa - Carbidopa	cps 100 + 10 mg cps 250 + 25 mg cp LP 200 - 50 mg	1 cp de SINEMET® 100 équivalent à 1 cp de LARODOPA (500 mg)	
SIEMET® LP 200				
DEPRENYL®	Sélegiline	cp 5 mg	1 à 2 cp	INDICATION Maladie de Parkinson en association à la LEVODOPA Pas de CI particulière (se rappeler celles de la L. DOPA)
DOPERGINE®	Lisuride	cps 0.20 mg cps 0.50 mg	Augmentation progressive de 1/2 à 10 cps par palier de 0.1 mg/semaine en 1 à 4 prises quotidiennes	INDICATIONS Maladie de Parkinson * en association précoce avec la Dopa-therapie * en association en cours d'évolution CI: Troubles circulatoires artériels sévères (périphériques et cardiaques)
MANTADIX®	Amantadine	gl 100 mg	1 à 4 gl en 1 à 2 prises avant 17 h	INDICATIONS : Syndrome Parkinsonien - Prophylaxie de la grippe CI: Insuffisance rénale sévère, grossesse, épilepsie Antécédents de troubles psychiques ou psychiatrique
PARLODEL®	Bromocriptine	cps 2.5 mg	Augmentation progressive de 1/2 à 12 cp en 3 prises aux repas, par palier d'1 cp tous les 2 j. (1,25 à 30 mg). Puis de 1 à 4 gl (10 à 40 mg) en 3 prises au milieu des repas.	INDICATIONS Maladie de Parkinson Hyperprolactinémies (à posologie adaptée) C.I. : Association à l'alcool
PARLODEL® 10 mg		gl 5 mg gl 10 mg		
TRIVASTAL®	Pinbedil	cpE 20 mg amp 3mg/1ml	1 à 4 à la fin repas, par paliers de 3 j. 1 à 2 IM en 2fois -Perf. en 4 h. dans Solution isotonique	INDICATIONS Tremblement extra-pyramidal - Senescence cérébrale Accidents vasculaires cérébraux C.I.: Oedème aigu du poumon Infarctus du myocarde en phase aiguë, syndrome confusionnel.
TRIVASTAL®50 Retard		cpE 50 mg	1 à 4 cp à la fin repas, en 1 à 4 prises, en augmentant progressivement	

Tableau n°1 : Présentation et posologie des principaux antiparkinsoniens (Llorca, 1993)

d) élimination

- Elle est rapide et se réalise principalement au niveau rénal sous forme native (1%) et surtout sous forme de métabolites, en particulier l'acide homovanillique HVA (25%) et l'acide 3, 4 dihydroxy-phénylacétique DOPAC (40%).
- La demi-vie de la lévodopa est de 45 mn quand elle est utilisée seule et de 3 heures quand elle est associée à un IDDC.

3) Mécanisme d'action

- L'action pharmacologique se réalise par l'intermédiaire de son métabolite, la dopamine (DA), qui va stimuler les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum, la L.DOPA étant dépourvue d'activité pharmacologique propre.
- Il semblerait que la réponse thérapeutique soit essentiellement liée à la stimulation par la dopamine des récepteurs D₂, mais des travaux récents tendent à démontrer l'existence de phénomènes de coopération et de régulation entre les deux types de récepteurs D₁ et D₂ (cf cours de 3^{ème} année).

4) Propriétés pharmacologiques

- La L.DOPA est efficace sur l'ensemble des symptômes de la maladie bien que le tremblement soit moins rapidement et moins efficacement corrigé que l'hypertonie et l'akinésie.
- L'amélioration clinique se manifeste généralement rapidement mais est inégale d'un malade à l'autre (absence d'effet thérapeutique chez 15% des malades) et varie souvent d'un moment à l'autre.
- La certitude est maintenant acquise d'un échappement de la réponse thérapeutique à terme lors d'un traitement au long cours (de 3 à 5 ans). Les mécanismes intimes de ce phénomène d'échappement sont encore inconnus mais il existe plusieurs hypothèses dont les suivantes :
 - + dégénérescence totale des neurones dopaminergiques (entraînant une diminution des enzymes de synthèse de la DA et une disparition de facteurs trophiques).
 - + disparition progressive des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.
- Des études randomisées ont démontré que le MODOPAR et le SINEMET, à des doses équivalentes, possèdent la même efficacité thérapeutique et les mêmes effets indésirables.

5) Indications

- Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens à l'exception de ceux liés à un traitement neuroleptique pour lesquels la L.DOPA est inutile ou même contre-indiquée (déclenchement de dyskinésies).

6) Effets indésirables

a) périphériques

- Ils sont relativement fréquents mais habituellement transitoires. L'utilisation systématique d'IDDC a permis néanmoins de réduire leur incidence. On note le plus souvent :
 - +des troubles digestifs (nausées, vomissements)
 - +des troubles cardio-vasculaires (hypotension orthostatique, troubles du rythme).

b) centraux

Troubles psychiques : (confusion mentale aiguë, hallucinations, troubles du comportement, état dépressif, délires, démences).

↳ TIT ou malade ?

Mouvements anormaux involontaires : dystonies

- Ces mouvements anormaux se situent le plus fréquemment au niveau de la sphère bucco-linguale mais peuvent également intéresser les membres, le cou, la nuque; ils peuvent évoquer une chorée.

- Ils sont provoqués par la L-DOPA et plus rarement par les agonistes dopaminergiques. Ils pourraient être dus à une hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques, à une production de métabolites toxiques ou encore à des fluctuations du taux sanguin de L-DOPA que l'on pourrait dans ce cas limiter en fractionnant les doses.

Fluctuations d'efficacité

- On distingue les akinésies de fin de dose, les plus fréquentes (diminution progressive de la durée de l'effet de la L-DOPA) et les akinésies non liées à la prise de L-DOPA : akinésies paroxystiques (souvent déclenchées par une émotion) et akinésies circadiennes.

- Ces phénomènes peuvent être extrêmement brutaux, on parle d'effets "on-off".

Phénomène "d'échappement"

- Il est caractérisé par la persistance d'une akinésie nette ne variant plus au cours de la journée. Pour lutter contre cette perte d'efficacité on a recours aux "drug holidays" qui consistent à suspendre intentionnellement un traitement par la L-DOPA pendant quelques jours avant de le reprendre à doses lentement progressives. Les résultats sont cependant décevants.

7) Contre-indications, précautions d'emploi

a) précautions d'emploi

antécédents

- ATCD psychiques
- Affections cardiaques (coronarites, troubles du rythme, insuffisance cardiaque)
- Ulcères gastro-duodénaux récents ou en poussée
- Glaucome à angle fermé

b) contre-indications

- Psychoses graves, confusions mentales, démences
- Infarctus du myocarde récent
- Mélanome malin = *milanine* ⇒ polymère de DOPA

8) Formes galéniques, posologies

Prière de se reporter au tableau n°1

9) Interactions médicamenteuses majeures (d'après VIDAL 1994)

a) contre-indications

- L.DOPA + IMAO non sélectifs : risque d'hypertension paroxystique par inhibition du catabolisme des catécholamines formées au niveau périphérique.
- L.DOPA + PYRIDOXINE (vitamine B6) : inhibition de l'activité de la L.DOPA lorsque celle-ci est utilisée sans IDDC, la vitamine B6 étant le cofacteur de la DDC.
- L.DOPA + réserpine et apparentés : inhibition des effets de la L.DOPA.
- L.DOPA + neuroleptiques : antagonisme réciproque (mais l'action neuroleptique l'emporte).

II) LES ANTICHOLINERGIQUES CENTRAUX

1) Principaux représentants (cf Tableau n°1)

- L'efficacité des alcaloïdes de la belladone a été constatée il y a plus d'un siècle par Charcot mais leurs effets secondaires parasympholytiques en limitaient l'usage. A partir des années 50 apparurent les anticholinergiques de synthèse dont le produit de référence reste le trihexyphénidyle.
- Ce sont généralement des bases faibles tout comme l'atropine et donc au pH sanguin, ils seront présents sous forme peu ionisée, liposoluble passant facilement la BHE.

2) Caractéristiques pharmacocinétiques

- Elles demeurent mal connues sauf pour le trihexyphénidyle. La résorption digestive est rapide et la distribution tissulaire importante (passage de la BHE en particulier).
- L'élimination est principalement rénale sous forme métabolisée.

3) Mécanisme d'action

- Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont des antagonistes compétitifs de l'ACh au niveau des récepteurs muscariniques centraux mais également périphériques.
- Ils réduisent l'hyperactivité striatale relative, consécutive à la perte de l'influence inhibitrice dopaminergique exercée par le locus niger sur le striatum.

4) Propriétés pharmacologiques

- Les anticholinergiques centraux présentent une action antiparkinsonienne certaine mais variable en fonction des symptômes. Ainsi ils améliorent le tremblement, à un degré moindre l'hypertonie, mais seront pratiquement sans action sur l'akinésie.

5) Indications

a) maladie de Parkinson

- Les anticholinergiques centraux sont utilisés seuls principalement en cas de forme trémulante pure ou en phase initiale de la maladie quand le tremblement (et éventuellement l'hypertonie) sont les symptômes prédominants.
- Ils pourront être associés à d'autres antiparkinsoniens, en particulier la L-DOPA, lors de formes cliniques complètes, hypertoniques, akinétiques et trémulantes.

b) syndrome pseudo-parkinsonien post-neuroleptique

- Ils peuvent être utilisés en traitement préventif ou curatif ; ils constituent les seuls médicaments efficaces dans cette indication.

6) Effets indésirables

- Ils relèvent des propriétés anticholinergiques. On distingue classiquement :

a) effets périphériques

- Sécheresse de la bouche
- Troubles de l'accommodation
- Tachycardie
- Atonie vésicale
- Constipation

b) effets centraux

- Excitation, états confusionnels, voire hallucinations rappelant le délire atropinique et souvent liées à un surdosage.
- Troubles de la mémoire.

7) Contre-indications

- Elles sont communes à la plupart des anticholinergiques : adénome prostatique, glaucome à angle fermé. Ils seront également utilisés avec prudence chez le sujet âgé et/ou présentant une détérioration mentale du fait du risque d'effets secondaires neuropsychiques (hallucinations, confusion mentale, agitation, troubles mnésiques).

8) Interactions médicamenteuses

- Quelques associations sont seulement "à prendre en compte" (cf Vidal 1994)

III) LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

III.a) Amantadine (MANTADIX)

1) Caractéristiques pharmacocinétiques

- Résorption intestinale importante.
- Élimination principalement rénale (95% sous forme inchangée).
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 9 à 15 h

2) Mécanisme d'action

- L'amantadine est un agoniste dopaminergique indirect : elle augmente la libération de la DA par les terminaisons pré-synaptiques striatales (certains auteurs ont également envisagé une action de type agoniste dopaminergique post-synaptique direct).

3) Propriétés pharmacologiques

- D'abord utilisée pour ses propriétés antivirales.
- Propriétés antiparkinsoniennes intéressantes : l'efficacité est prédominante sur l'akinésie, l'hypertonie et plus faiblement sur le tremblement.
- L'action se manifeste rapidement (quelques jours), mais on note assez fréquemment une diminution de l'efficacité avec le temps.
- Un certain nombre de malades ne répondent pas d'emblée à ce traitement.

4) Indications

- Traitement de la maladie de Parkinson en particulier :
 - traitement initial des formes peu sévères akinéto-hypertoniques
 - contre-indications de la dopathérapie
 - adjuvant de la L-DOPA ou d'un agoniste DA direct lorsque l'akinésie est importante.
- Indication récente : syndrome parkinsonien induit par les NL.
- Un dérivé de l'amantadine (rimantadine, ROFLUAL) est indiqué dans le traitement prophylactique de la grippe à virus influenzae A.

5) Effets Indésirables

- Aux doses thérapeutiques moyennes (200 à 300 mg/j):
 - + insomnie (30%): il faut donc éviter les prises vespérales
 - + oedèmes des membres inférieurs
 - + troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.
- A fortes doses :
 - + troubles neuropsychiques : confusion, excitation, vertiges, hallucinations
 - + troubles circulatoires, principalement hypotension orthostatique
 - + convulsions possibles à doses très élevées.
- Il est à noter que l'amantadine ne provoque jamais de mouvements anormaux.

6) Contre-indications, précautions d'emploi

a) contre-indications

- hypersensibilité connue.
- grossesse.
- insuffisance rénale grave.

b) précautions d'emploi

- insuffisance cardiaque congestive (à cause des oedèmes que peut provoquer l'amentadine).
- ATCD d'épilepsie ou de troubles psychiques graves.

7) Interactions médicamenteuses majeures

- Aucune interaction importante connue (cf Vidal 1994)

III.b) Bromocriptine (PARLODEL)

1) Rappels physico-chimiques

- C'est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle.
- La bromocriptine est le chef de file des agonistes DA directs.

2) Caractéristiques pharmacocinétiques

a) résorption

- Après administration orale la bromocriptine est rapidement et presque totalement résorbée.

b) distribution

- La bromocriptine se distribue largement dans tout l'organisme; elle passe la BHE et va se fixer rapidement au niveau des récepteurs des structures dopaminergiques centrales.
- Elle est fortement fixée aux protéines plasmatiques (90 à 95%).

c) métabolisme

- La bromocriptine est rapidement métabolisée au niveau hépatique en de nombreux métabolites dont certains possèdent la même activité pharmacologique que le produit originel.

d) élimination

- L'élimination se réalise principalement par voie biliaire (95%).

3) Mécanisme d'action

- La bromocriptine est un agoniste direct des récepteurs D2. Elle pourrait agir en modifiant la conformation du récepteur D2 post-synaptique. Cependant son activité clinique dépendrait en partie de la libération de DA et donc de l'état des terminaisons pré-synaptiques.

4) Propriétés pharmacologiques

- Au niveau nigro-strié le type d'activité pharmacologique de la bromocriptine est proche de celui de la L-DOPA : elle agit d'abord sur la symptomatologie akinéto-hypertonique puis de façon plus modérée et retardée sur les tremblements.
- Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, elle freine la sécrétion de prolactine.
- Au niveau périphérique les effets sont surtout digestifs (effet émétisant) et cardiovasculaires à titre d'hypotension orthostatique.

5) Indications

a) maladie de Parkinson : PARLODEL (cps à 2,5 mg, gélules à 5 ou 10 mg)

b) pathologie endocrinienne : PARLODEL (cps à 2,5 mg)

- Stérilité d'origine hypothalamo-hypophysaire
- Gynécomastie avec ou sans galactorrhée
- Inhibition de la lactation

6) Effets indésirables

a) troubles digestifs (nausées, vomissements)

- Ils sont assez fréquents durant les premiers jours de traitement, et nécessitent de débiter par de faibles doses que l'on augmentera lentement.
- L'effet émétisant est dû à une stimulation des récepteurs DA de l'area postrema (située en dehors de la BHE, au niveau du tronc cérébral); ainsi l'utilisation de dompéridone (MOTILIUM), antagoniste des récepteurs périphériques, ne passant pas la BHE, permet de diminuer les effets digestifs sans toutefois diminuer l'activité antiparkinsonienne.

b) hypotension orthostatique

- Elle survient généralement en début de traitement et peut s'ajouter au risque de chute liée à la maladie.

c) troubles vasculaires périphériques

- Oedèmes des membres inférieurs, syndrome de Raynaud : généralement rares ils peuvent s'observer pour de fortes posologies.

d) troubles psychiques (excitation, hallucinations, confusions)

- Ils semblent plus fréquents qu'avec la L-DOPA. Ils sont plus importants chez les patient âgés et pour de fortes doses. Ces troubles peuvent régresser lors de la diminution de la posologie mais nécessitent parfois l'arrêt du traitement.

e) effets indésirables graves

- poussées hypertensives
- accident vasculaires cérébraux
- infarctus du myocarde
- crises d'épilepsie

7) Précautions d'emploi

- Détérioration mentale et antécédents psychiques.
- Troubles cardiovasculaires sévères.
- Antécédents d'ulcères gastro-duodénaux.

8) Contre-indications

- Insuffisance coronaire
- Association avec les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot

9) Interactions médicamenteuses (Vidal 1994)

Association déconseillée avec la methylergométrine et avec les macrolides.

III.c) Piribédil (TRIVASTAL)

- Contrairement aux autres agonistes dopaminergiques directs, le piribédil n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle mais un produit de synthèse.
- Son efficacité est surtout nette sur le tremblement et peu marquée sur l'akinésie et l'hypertonie.
- Ses indications sont les troubles de la sénescence, les suites d'AVC et certains accidents ischémiques, les tremblements extra-pyramidaux.
- Les effets indésirables sont rares (4%) : ils sont principalement d'ordre digestif et pourront être évités si les posologies usuelles (100 à 200 mg) sont atteintes progressivement.
- Le TRIVASTAL est contre-indiqué en cas de collapsus cardio-vasculaire et en cas d'IDM.

III.d) Autres agonistes dopaminergiques directs

1) Apomorphine (APOKINON, amp. Inj. 10 mg)

- Puissant agoniste dopaminergique, il est principalement efficace sur la rigidité et l'akinésie, mais sa faible durée d'action, son action émétisante et son mode d'administration (sous-cutané) en limitent l'utilisation clinique. Cependant des systèmes d'administration par seringue automatique actionnée à la demande permettent un excellent contrôle des effets on-off.

2) Lisuride (DOPERGINE)

- C'est un analogue structural de la bromocriptine, agoniste des récepteurs D₂. Associé à la lévodopa, il permet d'en réduire les doses et les fluctuations d'activité. Il présente les effets indésirables des agonistes dopaminergiques (troubles psychiques, hypotension).

3) Pergolide (commercialisé dans certains pays)

- Puissant agoniste des récepteurs D₁, il possède une longue t_{1/2} (supérieure à 24h). Il se caractérise par une tolérance digestive meilleure que celle de la bromocriptine.

4) Molécules en développement

- Le développement du lergotrile et de la mésulergine est actuellement abandonné en raison de leur toxicité.
- Parallèlement, parmi les produits en phase III, la cabergoline et le ropinirole se caractérisent par une longue durée d'action (t_{1/2} > 65 heures).

IV) PERSPECTIVES D'AVENIR

1) Pharmacologie

+ **Nouveaux agonistes dopaminergiques** (cf III.d):

+ **IMAO B sélectifs** :

- La dopamine étant essentiellement catabolisée dans le cerveau humain par la forme B de la MAO, il a été suggéré d'utiliser le déprényl (IMAO B) en tant qu'adjuvant dans le traitement de la maladie de Parkinson par la L-DOPA. Le chlorhydrate de sélégiline (DEPRENYL) est utilisé dans cette indication. De plus, l'étude DATATOP (sur 800 patients) a montré, en 1993, que le DEPRENYL retardait en moyenne de 9 mois le recours à la DOPA chez des Parkinsoniens "débutants".

- Cependant, au terme de l'étude DATATOP, l'éventuel rôle neuroprotecteur de la sélégiline est loin d'être prouvé.

- Des IMAO B hautement sélectifs, comme le lazabémide, sont en cours d'étude et pourraient se révéler efficace au moins en partie, grâce à des propriétés neuroprotectrices (diminution du métabolisme de la dopamine entraînant elle-même une moindre production de radicaux libres).

- Les IMAO B sélectifs sont contre-indiqués en cas de traitement par la fluoxétine ou par la péthidine.

+ **Inhibiteurs de la COMT**

+ **Piégeurs des radicaux libres**: le tocophérol (vit E) s'est cependant montré inactif au cours de l'étude DATATOP

+ **Antagonistes des amino-acides excitateurs**

+ **Facteurs neurotrophiques** (BDNF, EGF)

2) Galénique

- L'importance des facteurs pharmacocinétiques dans les fluctuations d'efficacité de la L-DOPA a motivé la mise au point de nouvelles formes galéniques (MODOPAR L.P. 125, MODOPAR 125 dispersible et SINEMET LP 200) et de nouveaux dosages (MODOPAR 62,5).

- Egalement en développement, des systèmes de micropompes permettant une perfusion continue de L-DOPA ou d'apomorphine.

3) Chirurgie et thérapie génique

- Les greffes de cellules adrénérgiques (médullo-surrénale) au niveau du striatum de malades parkinsoniens expérimentées en Suède dès 1982 ne semblent pas confirmer les espoirs qu'elles avaient suscités. Les greffes de cellules dopaminergiques fœtales conduisent à de meilleurs résultats. Peut-être l'administration conjointe de cellules produisant du NGF (nerve growth factor) augmentera-t-elle la survie des cellules greffées?

- Cependant, la solution se trouve vraisemblablement dans la thérapie génique : introduction du gène de la tyrosine-hydroxylase dans le système nigro-strié par l'intermédiaire de fibroblastes ou de cellules encapsulées.

V) EN PRATIQUE : QUEL TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION ?

1) Rappel de quelques données de base

- L'efficacité de la dopathérapie, souvent spectaculaire durant les deux premières années de traitement, s'épuise progressivement : 50% des malades ne sont plus améliorés après 5 ans de traitement.
- Le nombre et l'intensité des effets indésirables augmentent au cours de la dopathérapie: 80% de dyskinésies après 3 ans de traitement et 50% d'"on-off effects" après 5 ans. La lévodopa elle-même pourrait être l'un des facteurs à l'origine de ces effets indésirables.
- Il existe d'autres drogues permettant de corriger efficacement certains des symptômes de la maladie et utilisables en particulier dans les formes débutantes.

2) Choix du traitement de première intention

+ Maladie avec forme tremblante prédominante

- Si la symptomatologie est légère (forme débutante), les anticholinergiques ou le piribédil (à posologie lentement progressive pour ce dernier) peuvent suffire.
- Pour les formes sévères, un traitement par la lévodopa (+ IDDC) ou par la bromocriptine sera le plus souvent ajouté.

+ Maladie à forme akinéto-hypertonique prédominante

- L'amantadine peut permettre de reporter la mise en route de la dopathérapie. Cependant ses effets indésirables ou l'épuisement de son activité n'en font souvent qu'une thérapeutique transitoire.
- Actuellement c'est la bromocriptine qui est le plus souvent prescrite d'emblée et seule, au moins pendant quelques années. Ensuite, au bout de deux à trois ans en général, la maladie ayant progressé, une dopathérapie est ajoutée au traitement par la bromocriptine. Ultérieurement, la bromocriptine sera arrêtée (par exemple lorsqu'apparaissent des troubles cognitifs) pour laisser place à une dopathérapie exclusive.
- La lévodopa (+ IDDC) est la thérapeutique classique de ces formes akinéto-hypertoniques. Si elle est utilisée seule et dès le début, une posologie graduelle et aussi faible que possible sera recherchée: dans la majorité des cas, une dose modérée (300 à 600 mg/jour) permet d'obtenir un net bénéfice fonctionnel tout en retardant vraisemblablement l'apparition des dyskinésies et des "on-off effects".

LES ANTI-EPILEPTIQUES

A/ GENERALITES SUR L'EPILEPSIE

I) DEFINITIONS

- La crise d'épilepsie est la manifestation clinique de la décharge excessive, paroxystique, hypersynchrone et auto-entretenu d'une population de neurones impliquant :

- soit d'emblée l'ensemble du cortex : crise généralisée
- soit, au moins à son début, une zone corticale limitée : crise partielle (une crise partielle pouvant secondairement se généraliser).

- L'épilepsie est définie quant à elle par la répétition des crises et ceci quels que soient les symptômes cliniques, ou paracliniques éventuellement associés.

II) CLASSIFICATION DES EPILEPSIES

- La classification des épilepsies est basée sur des données cliniques et paracliniques (EEG, scanner...). Elle se heurte néanmoins à l'extrême polymorphisme sémiologique, clinique, thérapeutique et pronostique, ainsi qu'à la connaissance imparfaite des mécanismes intimes de l'épilepsie.

- On peut schématiquement distinguer:

+ les épilepsies primaires qui surviennent en l'absence de toute lésion cérébrale décelable et dont la nature profonde reste inconnue. Ces épilepsies primaires peuvent être généralisées ou partielles.

+ les épilepsies secondaires à une lésion cérébrale, qui constituent le groupe le plus disparate sur le plan clinique et pronostique du fait même de l'hétérogénéité des affections causales. On distingue également des épilepsies secondaires généralisées ou partielles.

+ certaines formes d'épilepsies n'entrent dans aucune de ces 2 grandes catégories.

*anomalie métabolique
- tumeur par exemple
- alcoolisme chronique.*

III) ETIOLOGIES DES EPILEPSIES

- Dans plus de 50% des cas, aucune cause n'est décelable : on parle d'épilepsie essentielle.
- Parmi les causes les plus fréquemment identifiées :

*souffrance
cérébrale.*

- (+ l'alcoolisme chronique (20% des épilepsies de l'adulte)
- + les tumeurs cérébrales (10% des épilepsies de l'adulte)
- + les traumatismes crâniens (10% des épilepsies de l'adulte)
- + les accidents vasculaires cérébraux (5% des épilepsies de l'adulte).

IV) PHYSIOPATHOLOGIE DES EPILEPSIES

- L'épilepsie est la manifestation d'une altération fonctionnelle du cortex, mais les mécanismes intimes de celle-ci restent encore mal connus.

- L'excitabilité cérébrale est la résultante des inhibitions et des excitations s'exerçant sur les membranes neuronales. Ainsi, une diminution de l'inhibition ou une augmentation de l'excitation provoquent un état d'hyperexcitabilité qui pourra se traduire par une crise convulsive.

- L'hypothèse la plus fréquemment retenue est celle d'une diminution de l'inhibition GABAergique. Une diminution de la transmission taurinergique et/ou glycinergique (autres AA inhibiteurs) a également été proposée.

- Inversement, certaines épilepsies pourraient être dues à une augmentation des mécanismes excitateurs centraux, (augmentation de la transmission glutamatergique ou aspartatergique).

V) DEFINITION DES ANTI-EPILEPTIQUES

- Les anti-épileptiques sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence et/ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme. Ils n'ont pas de propriétés curatives; ce sont des médicaments symptomatiques.

B/ LES ANTI-EPILEPTIQUES MAJEURS

- Les anti-épileptiques majeurs sont des médicaments susceptibles de contrôler les crises lorsqu'ils sont administrés seuls, c'est à dire en monothérapie.
 - On distinguera successivement le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium.

I) PHENOBARBITAL (GARDENAL)

- Il s'agit de la phényléthylmalonylurée.
 - Le grand mal (GM) est la principale indication du phénobarbital, son usage comme hypnotique ou même comme sédatif devant maintenant être évité.

1) mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

- *mécanisme d'action* :
 - A forte dose, le phénobarbital est un agoniste d'une sous-unité du complexe-récepteur du GABA-A.
 - D'une façon plus générale, il possède un effet stabilisant de membrane (ESM).

- *propriétés pharmacologiques* : elles sont variables selon la dose.
 - A dose faible, action sédativ.
 - A dose moyenne, action anti-épileptique par :
 + diminution de l'activité du foyer épileptogène
 + réduction de la propagation des décharges issues de ce foyer
 + retardement de l'installation des foyers secondaires.
 - A forte dose, effet hypnotique.
 - A dose toxique, apparition d'une anesthésie générale avec dépression respiratoire.

2) caractéristiques pharmacocinétiques (cf Tableau 1)

3) Indications

- Le phénobarbital est inscrit à la liste II (ex tableau C).
 - Exemples de spécialités disponibles :
 + GARDENAL : phénobarbital
 + ALEPSAL : phénobarbital + caféine
 + APAROXAL : phénobarbital
 + EPANAL : phénobarbital
 + KANEURON : phénobarbital + caféine + aubépine + passiflore...
 + ORTENAL : phénobarbital + amphétamine

Les associations permettent de lutter contre les effets sédatifs du phénobarbital.


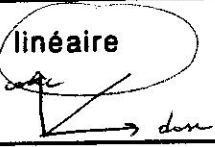
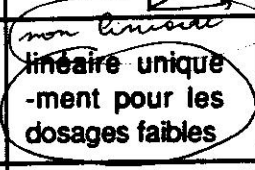
	PHENOBARBITAL	PHENYTOINE	CARBAMAZEPINE	VALPROATE DE NA+
résorption digestive	variable plutôt lente	variable et lente dose-dépendante	incomplète, lente et aléatoire	rapide
Tmax	6-8 h	3-12 h	4-24 h	1-7 h
fixation aux protéines pl.	50%	90% 	70%	90% saturable
cinétique *	linéaire 	non linéaire linéaire unique-ment pour les dosages faibles 	linéaire	non linéaire
métabolisme hépatique	+ (para-hydroxylation)	+ (para-hydroxylation)	+ (époxydation)	+ (hydroxylation)
métabolites actifs	NON	NON	OUI	OUI?
demi-vie * plasmatique	50-160 h	20-60 h	15-20 h	8-16 h
état d'équilibre	<u>2-4 semaines</u>	<u>8 à 10 jours</u>	3 à 4 jours	3 à 4 jours
induction * enzymatique	++++	+++	+++	0
interactions médicamenteuses	+++	++++	+++	+++
concentrations plasmatiques efficaces	65 à 130 µmol/l	40 à 80 µmol/l	21 à 42 µmol/l	347 à 694 µmol/l

Tableau n°1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des anti-épileptiques majeurs
N.B. : L'état d'équilibre est atteint au bout de 5-7 t 1/2)

- en épileptologie :

- Le phénobarbital peut être utilisé dans toutes les crises généralisées (sauf le petit mal) ainsi que dans les crises partielles (bien qu'il soit moins efficace dans ces dernières).
- C'est un des médicaments de référence du GM.
- Il peut être utilisé en IM ou en IV lente dans l'état de mal (la voie parentérale a cependant peu d'intérêt en raison de la lenteur de la distribution du médicament).

- en dehors de l'épileptologie :

- A faible dose, comme sédatif (en association dans de nombreuses spécialités).
- En prophylaxie et dans le traitement de l'ictère néonatal.

4) effets indésirables

- troubles psychiques :

- Chez l'adulte : somnolence (effet de sédation très fréquent en début de traitement; en cas de persistance, on utilisera des préparations associées).
- Chez l'enfant : irritabilité, hyperactivité → effet paradoxal
- Chez le sujet âgé : confusion mentale.

- autres effets indésirables :

- algodystrophie ("rhumatisme gardénalique").
- révélation d'une porphyrie. (↑ act ALA synthétase)
- carence en vitamine D (ostéomalacie ou rachitisme chez l'enfant). (↑ act org. calcéolome)
- réactions cutanées (rash, urticaire...).
- anémie mégalo-blastique (carence en acide folique). (↑ prog inductrices - ↑ calcéolome).
- troubles neurologiques exceptionnels (ataxie, nystagmus).
↳ mort successive des yeux.

5) précautions d'emploi et contre-indications

- précautions d'emploi : chez l'insuffisant hépatique et rénal (adaptation de la posologie)
- contre-indication relative : grossesse
- contre-indication absolue : antécédent de porphyrie**

** le phénobarbital a un effet inducteur de l'ALA-synthétase, enzyme contrôlant la synthèse de l'acide delta-amino-lévilinique, première étape de la formation des porphyrines.

6) conduite du traitement

- mode d'administration et posologie :

- Administration habituellement per os. La dose quotidienne peut être administrée en une seule prise; toutefois son fractionnement en 2 prises (matinale et vespérale) est préférable pour limiter les effets secondaires.

- Posologie : 2 à 3 mg/kg chez l'adulte
3 à 4 mg/kg chez l'enfant

- délai pour apprécier l'efficacité : 2 à 4 semaines.

- contrôle et surveillance du traitement :

- Contrôle du traitement : dosage plasmatique (concentrations optimales = 15 à 30 µg/ml soit 65 à 130 µmol/l)

- Surveillance biologique : (+ bilan phospho-calcique
(+ numération et formule sanguines

- arrêt ou changement de thérapeutique :

- Le sevrage brutal du phénobarbital risque de déclencher un GM voire un état de mal. Il faudra donc éviter l'arrêt brutal du traitement, surtout en cas d'éthylisme surajouté.

7) cas particulier de la primidone (MYSOLINE)

- Cette molécule est à rapprocher du phénobarbital ; elle est inscrite à la liste II (ex tableau C) également.
- La primidone est transformée en 2 métabolites actifs : phénobarbital et phényléthylmalonylamide (PEMA), la primidone étant elle-même active.
- Elle est peu utilisée et ne présente aucun avantage par rapport au phénobarbital. Les effets indésirables qu'elle entraîne étant même plus nombreux (vertiges, nausées, vomissements).
- Elle est prescrite dans les mêmes indications que le phénobarbital mais elle est également active, pour certains, dans les épilepsies partielles à séméiologie complexe pour lesquelles cependant d'autres molécules sont plus actives. *→ voir notes.*

II) PHENYTOINE (DI-HYDAN)

- La phénytoïne ou diphénylhydantoïne (DPH) est la seule hydantoïne utilisée en France dans le traitement de l'épilepsie.
- Son utilisation est limitée par la grande irrégularité des rapports concentration plasmatique/dose administrée, avec les risques de surdosage qui en découlent.

↳ nature Θ sur hépatique.

1) mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

- **mécanisme d'action :**
- Effet stabilisant de membrane (ESM).
- **propriétés pharmacologiques :**
- action anticonvulsivante : la DPH limite la propagation des décharges transcorticales sans agir sur le foyer primaire ni sur les foyers secondaires.
- action anti-arythmique (cf indications).
- action analgésique (cf indications).

N.B. : la phénytoïne n'a pas d'action dépressive sur le SNC ; elle peut même exercer un effet stimulant.

2) caractéristiques pharmacocinétiques (cf Tableau 1)

3) indications

- La phénytoïne n'est inscrite à aucun tableau.
- Spécialités disponibles : + DI-HYDAN : phénytoïne
+ DILANTIN (forme injectable USA, disponible dans les hôpitaux français)

- en épileptologie :

- La phénytoïne peut être utilisée dans toutes les formes d'épilepsie sauf le petit mal (elle est inactive sur le petit mal et peut même l'aggraver).
- C'est un médicament de choix dans les épilepsies partielles (ou temporales ou psychomotrices).
- Elle peut être utilisée en IV lente dans l'état de mal épileptique.

- en cardiologie :

- Comme anti-arythmique, par voie parentérale, dans le traitement des hyper-excitabilités cardiaques (cf surdosage digitalique).

- en neurologie :

- La DPH est utilisée dans les névralgies du trijumeau, ainsi que dans d'autres types de névralgies (zostériennes, faciales, tabétiques...).

4) effets indésirables : ils sont nombreux

- digestifs :

- Nausées, vomissements.
- Gastralgies.

- centraux :

- Vertiges.
- Troubles visuels.
- Syndrome cérébelleux (ataxie, nystagmus...).

↳ signe intox

- buccaux :

- Hypertrophie gingivale, relativement fréquente (20% des cas), favorisée par une hygiène buccale insuffisante, ne régressant pas toujours à l'arrêt du traitement, non liée à la posologie ou aux concentrations plasmatiques.

- hématologiques :

- Anémie mégaloblastique (carence en acide folique)
- Thrombopénie, leucopénie, voire agranulocytose ou pancytopenie
- ~~Adénopathies pseudo-lymphomateuses qui nécessitent l'arrêt du traitement.~~

- cutanés :

- Rash, urticaire.
- Erythème.
- Hirsutisme.

- autres :

- Carence en vitamine D (ostéomalacie ou rachitisme chez l'enfant).
- Syndrome lupique. *LBD atteinte TC.*
- Révélation d'une porphyrie.
- Rares cas d'hépatites.
- Cas particulier du DILANTIN (forme injectable) : risque d'hyperglycémie aggravant celle qui accompagne les convulsions.
- En cas de surdosage, la phénytoïne peut provoquer des convulsions et un collapsus cardio-vasculaire.

5) contre-indications

- contre-indications absolues : + antécédent de porphyrie
+ grossesse

- L'action tératogène de la DPH est probable (fente palatine, bec-de-lièvre, malformations cardiaques); elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte sauf si l'épilepsie est grave et non contrôlée par d'autres anti-épileptiques.

6) conduite du traitement

- *mode d'administration et posologie :*
- Il est prudent de recommander 2 prises par jour.
- La résorption digestive est diminuée par la prise simultanée d'anti-acides (oxydes d'Al...).
- Posologie : 3 à 5 mg/kg chez l'adulte
5 à 10 mg/kg chez l'enfant

- *contrôle et surveillance du traitement :*

- Contrôle du traitement : dosage plasmatique (concentrations optimales = 10 à 20 µg/ml soit 40 à 80 µmol/l)
- C'est le seul médicament pour lequel la surveillance des concentrations plasmatiques est indispensable pour établir la posologie optimale en début de traitement.
- Surveillance biologique : (+ bilan phospho-calcique → voir hypocalcémie D. témoin absence prise D. 25. calcium de 24 h.
+ numération et formule sanguines

III) CARBAMAZEPINE (TEGRETOL)

- La carbamazépine, dont la structure est proche de l'imipramine (dibenzazépine) a été expérimentée dans l'épilepsie au début des années 60.
- Elle est beaucoup plus utilisée dans les pays anglo-saxons qu'en France ; son action anti-épileptique est analogue à celle de la phénytoïne.

1) mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

- *mécanisme d'action :*
- Effet stabilisant de membrane dont le mécanisme est inconnu.
- *propriétés pharmacologiques :*
- Action anticonvulsivante (par réduction de la propagation des post-décharges au niveau cortical)
- Propriétés antalgiques.
- Propriétés normothymiques.

2) caractéristiques pharmacocinétiques (cf Tableau 1)

3) indications

- La carbamazépine (TEGRETOL) est inscrite à la liste II (ex tableau C); elle existe sous forme de comprimés et de suspension buvable. Une forme retard est également commercialisée (TEGRETOL LP 200 et LP 400).

- *en épileptologie :*

- Elle constitue le traitement de choix des épilepsies partielles.
- Dans le traitement des crises généralisées (GM), elle a une efficacité analogue à celle de la phénytoïne.

- *en psychiatrie :* (indication plus récente)

- "Prévention des rechutes maniaco-dépressives dans le cadre des psychoses-maniaco-dépressives, notamment dans les cas rebelles au lithium ou présentant des contre-indications au lithium".

(cf HTA → divalproex, TEG Na → rétro-0 Li⁺)

- *en neurologie* :
- Action spécifique dans les névralgies du trijumeau (effet rapide survenant dès le premier jour, traitement actif dans 80% des cas).
- Des résultats favorables ont été constatés dans d'autres affections comportant des douleurs fulgurantes : tabès, douleurs des amputés.....

4) effets indésirables : tolérance habituellement bonne

- *psychiques* :
- Sédation.
- *neurologiques* :
- Céphalées.
- Sensations vertigineuses.
- Diplopie. → voir double.
- Syndrome cérébelleux en cas de surdosage (nystagmus, ataxie...).
- *hématologiques* :
- Neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire.
- *cutanés* :
- Rash.
- *divers* :
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Protéinurie.
- Hépatites cholestatiques

5) précautions d'emploi et contre-indications

- *précautions d'emploi* : + chez la femme enceinte
- *contre-indications absolues* : + bloc auriculo-ventriculaire
+ traitement aux IMAO (*tricycliques*)

6) conduite du traitement

- *mode d'administration et posologie* :
- 2 à 4 prises par jour car mauvaise résorption des doses fortes et clairance rapide du médicament.
- Posologie : 10 mg/kg chez l'adulte
20 mg/kg chez l'enfant
- *délai pour apprécier l'efficacité* : 2 semaines.
- *contrôle et surveillance du traitement* :
- Contrôle du traitement : dosage plasmatique (concentrations optimales = 5 à 10 µg/ml soit 21 à 42 µmol/l).
- Surveillance biologique : + numération et formule sanguines
+ bilan rénal et hépatique

NE : Le stéropentyl (STERIPENTOL) est un inhibiteur compétitif de la dégradation (par méthylation) de la carbamazépine ; il pourrait lui être associé dans l'avenir.

IV) VALPROATE DE SODIUM (DEPAKINE)

- Le valproate de Na⁺, commercialisé depuis 1967, est devenu en quelques années un médicament majeur de l'épilepsie. Il ne fut introduit aux USA qu'en 1978.
- Il s'agit du dipropylacétate de Na⁺, dont la structure chimique est très différente de celles des autres anti-épileptiques.

1) mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

- *mécanisme d'action* :
 - Augmentation de la concentration en GABA cérébral par inhibition de l'enzyme de dégradation du GABA, la GABA-transaminase. Ce mécanisme n'est qu'en partie responsable de l'action anti-épileptique.
 - Cet anti-épileptique n'a pratiquement pas d'effet dépressif central.

- *propriétés pharmacologiques* :
 - action anti-épileptique.

2) caractéristiques pharmacocinétiques (cf Tableau 1)

3) Indications

- Il est inscrit sur la liste II (ex tableau C).
- Spécialités disponibles :
 - + DEPAKINE (sirop, soluté buvable, cpés gastro-résistants)
 - + DEPAKINE CHRONO 500 mg (forme à libération prolongée)
 - + VALPROATE DE SODIUM ROLAND-MARIE (Sol. buvable, cpés gastro-résistants)
- *en épileptologie* :
 - Il est efficace dans toutes les formes d'épilepsies sans restriction, notamment les épilepsies généralisées (GM, PM, épilepsie myocloniques), les convulsions fébriles. Son efficacité est inconstante dans les épilepsies partielles.

4) effets indésirables : tolérance en général bonne

- Les effets secondaires sont habituellement bénins :
 - + digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, anorexie, diarrhées.
 - + alopecie
 - + prise de poids
 - + céphalées, insomnies.
- Certains dont la fréquence est difficile à apprécier sont graves :
 - + pancréatite
 - + insuffisance hépatique sévère voire mortelle
 - + thrombopénie.
- En cas de surdosage, on observe :
 - + tremblements d'attitude
 - + obnubilation
 - + état comateux.

5) précautions d'emploi et contre-indications

- *précaution d'emploi* : + antécédents hépatiques
- *contre-indication relative* : + grossesse (effet tératogène probable : spina bifida)

6) conduite du traitement

- mode d'administration et posologie :

- La dose quotidienne du médicament doit être fractionnée en 2 ou 3 prises (avant les repas), en raison de la t 1/2 brève.
- Posologie : 20 mg/kg chez l'adulte
30 à 40 mg/kg chez l'enfant

- contrôle et surveillance du traitement :

- Contrôle du traitement : dosage plasmatique (concentrations optimales = 50 à 100 µg/ml soit environ 350 à 700 µmol/l)
- Surveillance biologique : + bilan hépatique les premiers mois
+ numération plaquettaire

cas particulier du valpromide (DEPAMIDE)

- Il s'agit de l'amide de l'acide valproïque (dipropyl acétamide).
- Il est commercialisé comme normothymique et comme adjuvant dans les épilepsies avec manifestations psychiatriques.
- Il se transforme en acide valproïque dans l'organisme.

C/ LES ANTI-EPILEPTIQUES dits MINEURS

I) PRIMIDONE (MYSOLINE) (cf phénobarbital)

II) ETHOSUXIMIDE (ZARONTIN)

- Médicament électif des absences du petit mal qu'il supprime dans 70% des cas. Il a remplacé la triméthadione dans cette indication. Aujourd'hui, il est largement supplanté par le valproate de sodium toujours dans cette même indication.
- La prescription en 2 prises permet d'éviter les troubles digestifs et les céphalées qui sont les effets indésirables les plus fréquents, obligeant parfois l'interruption du traitement.

III) BENZODIAZEPINES

- Les benzodiazépines (BZD), qui facilitent la transmission GABAergique, sont actives dans certaines formes d'épilepsies, surtout en administration aiguë.
- Elles sont indiquées :
 - + dans les états de mal* (en IV essentiellement ou éventuellement par administration intra-rectale du soluté injectable)
 - + dans les convulsions fébriles du nourrisson (par voie rectale)
 - + dans le syndrome de Lennox-Gastaut où elles constituent l'un des rares produits actifs
 - + dans le traitement des absences du PM qui peuvent être résistantes à d'autres AE
 - + dans les traitements prophylactiques de courte durée et comme couverture lors d'un changement de traitement anti-convulsivant.

* La surveillance respiratoire est fondamentale, justifiant l'hospitalisation.

- Plusieurs BZD sont utilisées :
 - + le clobazam (URBANYL)
(le plus utilisé et le plus efficace dans un traitement chronique)
 - + le clonazépam (RIVOTRIL), spécifiquement commercialisé comme anti-convulsivant
 - + le diazépam (VALIUM)
 - + le nitrazépam (MOGADON), surtout utilisé en GB
 - + le lorazépam (TEMESTA), surtout utilisé aux USA
- Les effets indésirables sont dominés par :
 - + une somnolence dose-dépendante
 - + des modifications du comportement (agressivité, irritabilité, agitation)
 - + une ataxie.
- L'inconvénient majeur, lié à l'utilisation des benzodiazépines, est représenté par l'épuisement de leur efficacité entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, cette tolérance limitant l'intérêt des BZD en traitement chronique.
- L'arrêt brutal du traitement peut entraîner des crises convulsives, voire un état de mal épileptique. Le sevrage devra par conséquent être lent et progressif.

IV) CLOMETHIAZOLE (HEMINEURINE)

- Produit très actif, qui peut être utilisé en réanimation, en perfusion IV, pour lutter contre les états de mal.

V) CORTICOIDES

- La corticothérapie peut s'employer dans certaines épilepsies graves et complexes de l'enfant (syndrome de West).

VI) PROGABIDE (GABRENE)

- C'est un agoniste hautement spécifique des récepteurs GABA-A.
- Ses effets indésirables sont dominés par les atteintes hépatiques (hépatites sévères) retrouvées chez 0,6% des patients.
- Il ne doit pas être prescrit en première intention et il devrait être réservé à des malades épileptiques sévères non stabilisés par les autres anti-épileptiques.

VII) VIGABATRIN (SABRIL, réservé à l'usage hospitalier)

- C'est un inhibiteur spécifique de la GABA-transaminase (mécanisme d'action similaire à celui du valproate de sodium).
- Il est réservé au traitement des épilepsies rebelles (en particulier des épilepsies partielles de l'adulte et de l'enfant).

VIII) PENTHIOBARBITAL (NESDONAL)

- Parfois utilisé dans l'état de mal épileptique en milieu spécialisé.

IX) GABAPENTIN

En cours d'AMM (NEURONTIN), il devrait être prescrit dans les états de mal partiels.

D) TABLEAU RESUME SUR LES ANTI-EPILEPTIQUES (cf Tableau n°2)

SPECIALITE	D.C.I.	PRESENTATION	POSOLOGIE QUOTIDIENNE	DELAÏ D' ACTION	Taux Therapeutique mg l	INDICATION	EFFETS SECONDAIRES CONTRE-INDICATIONS
ALEPSAL® ALEPSAL®150 mg GARDENAL® ORTENAL®	Phénobarbital +Belladone +Caféine Phénobarbital +Caféine sansBelladone Phénobarbital Phénobarbital +Amphetamine	cp 15, 50, 100 mg cp 150 mg cp 10,50,100 mg cps 100 mg + 5 mg	1 seule prise orale le soir adulte : 2 mg/kg enfant : 3 à 4 mg/kg	10 jours	15 à 30	Epilepsie quelle qu'elle soit sauf le petit mal	Peut provoquer troubles cutanés et péri-arthrite scapulo-humérale C.I.: porphyries insuffisance respiratoire sévère - Allergie aux barbituriques
DEPAKINE® DEPAKINE® Chrono 500	Valproate de sodium Valproate de sodium et acide Valproïque	cp 200, 500 mg sib : 200 mg/ml srp 200 mg/cm cp 333 mg +145 mg	2 à 3 prises. Adultes 20mg/kg Enfant 30 à40mg/kg Augmentation progressive 1 à 2 prises20 à30 mg/kg chez des sujets de plus de25 kg	2 jours	50 à 100	Epilepsie sous toutes ses formes (y compris le petit mal)	Hépatite toxique : -Surveillance clinique (asthénie) somnolence, nausées, ictère, crises plus fréquentes. -Surveillance des transaminases du taux de plaquettes sanguines, TP. C.I.:Hépatites aiguës ou chroniques
DEPAMIDE®	Valpromide	cp 300 mg	2 prises. 10 à 30 mg/kg	2 jours		Epilepsie à manifestation psychiatrique sous toutes ses formes	Pas d'association au Tégretol®
DI-HYDAN®	Phénytoïne	cps 100 mg	2 prises Adultes 3 à 4 mg/kg enfant 4 à 6 mg/kg. Augmentation progressive	4 à 10 jours	10 à 15	Epilepsie quelle qu'elle soit sauf le petit mal	Surveillance de l'hémogramme -Peut provoquer : hypertrophie gingivale, nystagmus, trouble cérébelleux
GABRENE®	Progabide	cps 300, 600 mg sachet 150 mg	3 prises Adultes 25 à 35 mg/kg/. enfant 35 à 45 mg/kg/.	7 jours	800(Progabide) 1200 (pour le principal métabolite actif)	mêmes indications que Di-hydan- Après résistance aux autres traitements, utilisé en monothérapie ou association	- Risque d'hépatite cytologique aiguë : surveillance de la biologie C.I.: Hépatopathie, grossesse.
MYSOLINE®	Primidone	cps 250 mg	2 à 3 prises 10 à 20 mg/kg	10 jours	5 à 10 de (Phénobarbital)	mêmes indications que le Gardenal	La primidone est transformée en phénobarbital et en 1 autre métabolite actif
RIVOTRIL®	Clonazépam	cps 2 mg (quadriséparable) gt : 0,1mg/gt IV IM 1 mg/2 ml	2 à 3 prises orales adultes 0,5 à 6 mg Enfant 0,5 à 4 mg Voie parentérale 0,1 mg/kg			Toutes les formes d'épilepsie	La forme injectable est adaptée au traitement de l'état de mal épileptique. C.I.: Insuffisance respiratoire sévère
SABRIL® 500 mg	Vigabatrin	cp 500 mg	2 g en 1 ou 2 prises en association aux traitements existants	non précisé	Dosage inutile du fait du mécanisme d'action	Epilepsies rebelles (particulièrement E. partielle) en complément traitement antérieur	Fatigue, Somnolence CI : Allergie, Enfant.
TEGRETOL® TEGRETOL LP® 200 et 400 mg	Carbamazépine	cps 200 mg sus 2% : 100 mg/ 5 ml cp 200, 400 mg	3 prises. 6 à 10 mg /kg - Augmentation progressive	3 jours	5 à 10	Epilepsies focales	Surveillance de l'hémogramme et du bilan hépatique. Risque d'intoxication par l'eau. C.I.: Association aux IMAO (attendre 15 j.ap. sevrage des IMAO) ou au Dépamide®, Bloc auriculo-ventriculaire
URBANYL®	Clobazam	cp 10, 20 mg	Adulte : 0,5 mg/kg Enfant : 1 mg/kg			Toutes les formes d'épilepsies en association au traitement anticonvulsivant de base	Somnolence, syndrome de sevrage à l'arrêt. CI : Allergie au benzo, insuffisance respiratoire.
VALIUM®Roche Solution Inject. VALIUM®Roche Solution Rectale	Diazépam	IM IV 10 mg/2 ml IR 10 mg/2 ml				Etat de mal épileptique : IM ou IVL. IR : prévention ou traitement des crises convulsives en pédiatrie	C.I. : insuffisance respiratoire sévère. Surveillance accrue en cas de myasthénie
ZARONTINE®	Ethosuximide	caps 250 mg srp lcc 250 mg	Adulte : 20 mg/kg Enfant : 20 à 30 mg/kg	7 jours	40 à 100	Petit mal	Troubles digestifs, surveillance NFP, bio hépatique, somnolence. CI : Allergie aux succinimides.

-Monothérapie de principe

-Phénobarbital, Primidone, Phénytoïne, et Carbamazépine sont des INDUCTEURS ENZYMATIQUES HEPATIQUES

-Le Valproate de Sodium est INHIBITEUR ENZYMATIQUE HEPATIQUE

-Risque Tératogène pour Depakine, Di-Hydan, Gardenal.

Tableau n°2 : Présentation résumée des principaux anti-épileptiques (Llorca, 1993)

E) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAJEURES (d'après VIDAL 1994)

- La classe des anti-épileptiques est la plus riche en interactions médicamenteuses. Comme d'habitude dans ce cours, nous n'avons retenu que les interactions majeures (classées dans le VIDAL en "association contre-indiquées" et "associations déconseillées")

1) Interactions propres à tous les AE inducteurs enzymatiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine.

- L'adaptation de la posologie doit se faire **pendant** le traitement par l'inducteur puis **après** son arrêt (risque de surdosage).

- *associations déconseillées* : estroprogestatifs et progestatifs (utilisés comme contraceptifs)

2) Interaction propre au phénobarbital et à la primidone

- *association déconseillée* : alcool (majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces deux molécules).

3) Interactions propres à la phénytoïne

- *associations déconseillées* : + chloramphénicol (voie générale)
+ cimétidine
+ disulfirame
+ phénylbutazone et AINS pyrazolés (voie générale)
+ sulfaméthoxazole (dans BACTRIM et EUSAPRIM) et
sulfaméthizol (dans RUFOL) (et par extension sulfamides
antibactériens)

Ces médicaments entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques en phénytoïne (surtout par inhibition de son catabolisme) et provoquent des signes de surdosage.

4) Interactions propres à la carbamazépine

- *associations déconseillées* : + érythromycine (voie générale)*
+ isoniazide*
+ lithium (neurotoxicité dont le mécanisme est inconnu)
+ valpromide*

* Pour ces quatre associations, augmentation de la concentration plasmatique de la carbamazépine ou de son métabolite actif avec signes de surdosage.

5) Interaction propre au valproate de sodium

- *contre-indication* : méfloquine (LARIAM) qui possède des propriétés convulsivantes et qui accélère le métabolisme du valproate de sodium.

F) REGLES GENERALES D'UN TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE

- n'entreprendre le traitement qu'après certitude diagnostique
 - éliminer les facteurs favorisants : _____
 - Proscrire la consommation d'alcool.
 - Eviter le surmenage et le stress.
 - S'assurer d'une durée de sommeil suffisante.
 - Eviter toute cause d'hyperthermie.
 - **débuter par une monothérapie progressive**
- (éventuellement prendre le relais par une polythérapie si les crises persistent).
- **surveiller le traitement :**
 - + **surveillance clinique**
 - Elle est primordiale; elle doit objectiver l'efficacité du traitement (mais attendre un délai d'environ un mois après le début du traitement avant de se prononcer) et rechercher les effets indésirables.
 - + **dosages plasmatiques des AE**
 - Ces dosages ne doivent pas être systématiques. Leur intérêt consiste à vérifier si la posologie est suffisante ou trop importante et si l'observance du traitement est correcte. Le dosage ne doit être réalisé que lorsque l'on a atteint l'état d'équilibre. Il est particulièrement intéressant lors d'un traitement par la phénytoïne et lors d'une polymédication.
 - **problèmes liés à l'arrêt du traitement :**
 - Lors de l'arrêt d'un traitement, le risque majeur est celui d'une récurrence des crises, voire même le déclenchement d'un état de mal en cas d'arrêt brusque.
 - Le taux de récurrence est variable suivant le type d'épilepsie.
 - Lorsque l'on souhaite arrêter un traitement, il faut toujours le faire de façon très progressive.
 - **prudence en cas de grossesse :**
 - Les études expérimentales chez l'animal ont donné des résultats différents suivant les espèces, mais la plupart des AE se sont révélés tératogènes. Les risques paraissent notamment importants avec la phénytoïne.
 - Des études cliniques statistiques ont montré que le traitement AE (et/ou la maladie) doublait le risque de malformation congénitale. Ces malformations sont de deux types :
 - + embryonnaires (cardiopathies, fissures labiales ou labio-palatines...)
 - + fœtales (dysmorphie cranio-faciale).
 - La polymédication anti-épileptique augmente de façon très significative le risque de malformation.
 - **psychothérapie de soutien :**
 - Elle peut être essentielle en particulier lorsque les répercussions psychologiques de la maladie sont importantes.
 - Elle s'accompagne de conseils au patient en particulier concernant son exercice professionnel, la conduite automobile, la pratique de certains sports (natation, équitation)...

LES ANTIMIGRAINEUX

La migraine est une maladie très fréquente: elle touche 5% des enfants, 15 à 20% des hommes et enfin 25 à 30% des femmes.

A/ GENERALITES

I) BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

1) Définition

- "La migraine est une affection familiale" caractérisée par des accès répétitifs de céphalées, très variables dans leur intensité, leur fréquence et leur durée. Ces accès sont habituellement unilatéraux et généralement associés à des nausées ou à des vomissements. Dans certains cas, ils succèdent ou s'associent à des perturbations neurologiques ou à des troubles de l'humeur. Toutes les caractéristiques citées ci-dessus ne sont pas nécessairement présentes au cours de chaque accès et chez chaque malade" (d'après le World Federation of Neurology's Research Group on Migraine and Headache, 1969).

* l'incidence familiale relèverait au moins autant de facteurs environnementaux que de facteurs héréditaires.

2) La migraine et les céphalées

- Les céphalées (ou "maux de tête") sont des douleurs crâniennes diffuses ou localisées.
- La migraine appartient aux céphalées vasculaires artérielles (d'où le caractère pulsatile) au même titre que les algies vasculaires de la face.

3) Deux principaux types de migraine

+ la migraine commune :

C'est la forme la plus fréquente. Elle est souvent annoncée par des prodromes : perturbations de l'humeur, troubles digestifs, sensation de faim...

+ la migraine accompagnée :

La céphalée, plus brève que dans la forme commune, est typiquement précédée ou parfois accompagnée de manifestations neurologiques (auras), traduisant un dysfonctionnement cérébral localisé, transitoire.

↳ trouble marche, mobilité, diplopie...

4) Facteurs favorisants et/ou déclenchants

- Un ou plusieurs facteurs favorisants ou déclenchants des crises sont retrouvés chez la plupart des migraineux. Ils sont:

- + d'ordre psychologique : émotion, stress, contrariétés
- + d'ordre alimentaire : alcool, chocolat, produits laitiers
- + d'ordre hormonal : ils sont essentiels chez les migraineuses, comme en témoignent :
 - le début des crises fréquemment à la période pubertaire
 - la survenue d'accès lors de la période menstruelle (migraine cataméniale)
 - l'amélioration des crises pendant la grossesse
 - leur augmentation ou leur apparition sous contraceptifs oraux.
- + divers : facteurs sensoriels, effort physique, traumatismes crâniens...

5) Physiopathologie de la migraine

- Une vasoconstriction des vaisseaux intra-crâniens (territoire de la carotide interne) serait contemporaine de la phase prodromique (prodrome s'expliquant par une anoxie transitoire due à la vasoconstriction), alors que la phase algique correspondrait à une vasodilatation des artères et des artérioles du territoire de la carotide externe (c'est l'étirement de la paroi de ces vaisseaux qui serait à l'origine du syndrome douloureux).

- La sérotonine (5-HT) pourrait être, au moins en partie, responsable de ces deux phases d'altérations vasomotrices:

+ dans un premier temps, il y aurait libération massive de la 5-HT plaquettaire (=> vasoconstriction)

+ puis la dégradation rapide de la 5-HT au niveau plasmatique conduirait à une vasodilatation.

- Parallèlement à cette hypothèse sérotoninergique, de nombreuses études suggèrent qu'il existe chez le migraineux des perturbations de la libération d'autres substances agissant à la fois sur la vasomotricité et sur le seuil de sensibilité à la douleur. Les substances incriminées sont nombreuses : histamine, catécholamines, prostaglandines, substance P, enképhalines...

II) METHODES D'ETUDE DES ANTIMIGRAINEUX

- Les essais contrôlés constituent le seul moyen dont nous disposons actuellement pour prouver l'efficacité d'un médicament anti-migraineux (absence de modèle animal de la migraine).

- L'un des plus importants problèmes méthodologiques est l'effet placebo; en effet, le placebo s'avère efficace dans 20 à 70% des cas en traitement de la crise et environ dans 40% des cas en traitement de fond.

III) CLASSIFICATION DES ANTIMIGRAINEUX

- Le traitement de la migraine comprend 2 types de thérapeutique qui peuvent éventuellement s'associer. On distingue les médicaments de la crise migraineuse et les médicaments du traitement de fond.

- L'espacement des crises va moduler la stratégie du traitement :

+ si les crises sont espacées (<2/mois), on proposera un traitement symptomatique au "coup par coup".

+ si les crises sont rapprochées et invalidantes, on proposera un traitement de fond associé à un traitement des crises.

B/ LES MEDICAMENTS ANTIMIGRAINEUX

I) LES MEDICAMENTS DE LA CRISE MIGRAINEUSE

1) Règles d'utilisation

- Le traitement de la crise migraineuse a pour but de diminuer la sévérité et la durée de la crise.

- Ce traitement doit répondre à quelques règles impératives :

+ prise exclusive lors des crises : certains médicaments, comme le tartrate d'ergotamine, étant dangereux au long cours.

GYNERGENE

- + prise du médicament la plus précoce possible (si possible, dès les prodromes), pour obtenir une meilleure efficacité et parce que la migraine ralentit le transit digestif et donc l'absorption de médicaments.
- + utilisation de la dose minimale efficace (respecter absolument la posologie maximale de l'ergotamine).
- + administration par voie appropriée (la survenue de vomissements peut nécessiter le recours à la voie rectale ou parentérale).

2) Principaux médicaments

a) les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

- L'acide acétylsalicylique, à la dose de 300 mg à 2 g (de préférence sous forme soluble) en 1 ou 2 prises rapprochées, reste le traitement de choix des formes frustes de migraine. Mais son efficacité est insuffisante dans la majorité des crises de migraines (MIGPRIV: aspirine+métoclopramide).
- Le paracétamol.
- Les AINS (acide flufénamique, ARLEF; indométacine, INDOCID; flurbiprofène, CEBUTID) sont parfois utilisés. Un autre AINS, non disponible en France, l'acide tolfénamique, se montrerait également très efficace selon une étude scandinave.
- La noramidopyrine, qui expose à de rares mais graves aplasies médullaires, est un des médicaments les plus actifs dans cette indication.) → OPTALIDON ancien.

b) le tartrate d'ergotamine

- Le tartrate d'ergotamine, alcaloïde de l'ergot de seigle, est le principal médicament de la crise migraineuse.
- Aux doses utilisées en clinique, l'ergotamine a une action alpha-agoniste, donc vasoconstrictrice : elle permettrait de réduire la dilatation artérielle contemporaine de la crise et par voie de conséquence de diminuer la douleur entretenue par celle-ci. D'autres mécanismes d'action ont été évoqués : action agoniste ou agoniste partielle sur les récepteurs vasculaires de la sérotonine (l'ergotamine corrigerait ainsi la vasodilatation produite par l'effondrement de la sérotonine plasmatique).
- Les principales spécialités sont inscrites à la liste I (ex Tableau A) :
 - + GYNERGENE caféiné* (ergotamine et caféine) : 1 mg d'ergotamine par cpé ou 2 mg par suppositoire
 - + MIGWELL* (ergotamine, cyclizine et caféine) : 2 mg d'ergotamine par cpé

* l'addition de caféine augmente la vitesse de résorption digestive ainsi que la fraction résorbée d'ergotamine.

- Posologie habituelle de l'ergotamine:

- + per os ou par voie rectale : 2 mg à la première prise et 2mg une demi-heure plus tard si nécessaire.

NE PAS DEPASSER : 6 mg/j et 10 mg/semaine

- Effets indésirables mineurs fréquemment rencontrés :
 - + nausées et vomissements
 - + somnolence ou, au contraire, excitation.

- Effets indésirables graves beaucoup plus rares :

- (rare) + accoutumance (qui pousse à la consommation continue, excessive et qui peut évoluer vers un état de mal migraineux)
- + ergotisme (caractérisé par une vasoconstriction sévère pouvant aboutir à une ischémie des extrémités et à une gangrène).

- Contre-indications :

- + syndrome de Raynaud) → *circulation des extrémités*
- + artériopathie des membres inférieurs
- + HTA
- + insuffisance coronarienne
- + insuffisance rénale
- + insuffisance hépatique
- + grossesse, accouchement
- + allaitement.

- Interactions médicamenteuses (liées au risque d'ergotisme) :

- + les macrolides - roxithromycine (RULID, CLARAMID), érythromycine (ERYTHROCINE + 8 autres noms de spécialité I) et josamycine (JOSACINE) : contre-indication

avec les dérivés du ergot de seigle

- L'étroitesse de sa marge de sécurité posologique rend le maniement du tartrate d'ergotamine délicat et peut conduire à une utilisation timorée et donc à une posologie insuffisante.

c) le sumatriptan

- Cette molécule est commercialisée (380F les 2 seringues!) sous les noms d'IMIGRANE et d'IMIJECT, pour auto-injection SC.

- C'est un agent vasoconstricteur, sans doute en raison de ses propriétés agonistes des récepteurs 5-HT_{1D}.

- Le sumatriptan doit être réservé au traitement de la crise d'algie vasculaire de la face (IMIJECT remboursé SS dans ce cas) ou au traitement de la crise migraineuse, en cas d'échec des autres traitements. *→ éviter le mal de tête*

d) les autres

- La dihydro-ergotamine (DHE) :

Elle est efficace contre les crises, mais en général son efficacité est très inférieure à celle de l'ergotamine. On l'utilise alors sous sa forme injectable en IM ou IV ou encore sous la forme de solution en pulvérisation nasale (DIERGO-SPRAY).

- Le dompéridone (MOTILIUM) :

Cet antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques a montré une bonne efficacité s'il est pris lors des prodromes.

- Le propranolol (AVLOCARDYL) : surtout utilisé pour le traitement de fond (cf §II).

Remarque : les anti-émétiques et les anxiolytiques sont des adjuvants utiles au traitement de la crise.

II) LES MEDICAMENTS DU TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE

1) Règles d'utilisation

- Le traitement de fond de la migraine a pour but de diminuer la fréquence des crises et éventuellement leur sévérité. Il est préventif et astreignant (car quotidien).
- Ce traitement se justifie quand les crises sont fréquentes (> 3 crises/mois) et que le patient en ressent la nécessité.
- Quel que soit le médicament choisi :
 - + les contre-indications devront être respectées.
 - + la dose efficace sera atteinte progressivement afin de limiter les effets indésirables.
 - + chaque médicament sera pris à posologie suffisante et pendant au moins 2 mois avant de pouvoir affirmer le succès ou l'échec de la thérapeutique.
 - + les médicaments seront essayés successivement en évitant les associations (leur supériorité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est augmenté).
 - + le patient sera informé de manière détaillée, afin d'obtenir son adhésion au traitement.
 - + le traitement des crises doit être poursuivi (une surveillance particulière sera apportée à l'association méthysergide/ergotamine ou encore β bloqueurs/ergotamine).
- + en cas de succès, on recherchera la dose efficace minimale et l'on tentera, de temps à autre, le sevrage thérapeutique lorsque plusieurs mois sans crise se seront écoulés, en diminuant progressivement la posologie.
- Cinq substances paraissent actuellement comme les plus efficaces d'après des études contrôlées en double aveugle contre placebo : le méthysergide, le pizotifène, l'oxétorone, la flunarizine et le propranolol (plus certains autres β -bloqueurs dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque).
- D'autres sont vraisemblablement efficaces : dihydro-ergotamine, amitriptyline, aspirine.

2) Principaux médicaments

a) la dihydro-ergotamine (DHE) *→ quel est le utilisé avec ME + l'ergo TA.*

- Les spécialités contenant de la dihydro-ergotamine sont inscrites à la liste II (ex tableau C) :

+ DERGOTAMINE	+IKARAN
+ DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ	+SEGLOR
+ DIHYDROERGOTAMINE LAFARGE	+TAMIK

- Largement utilisée, la DHE est le plus ancien des anti-migraineux de fond (non utilisé aux USA). Son efficacité probable reste cependant à confirmer par des essais thérapeutiques contrôlés, qui sont à l'heure actuelle en cours de réalisation.
- Ses propriétés pharmacologiques sont qualitativement les mêmes que celles de l'ergotamine (vasoconstriction du territoire carotidien externe) mais elles sont moins puissantes. Elle est également utilisée dans la prévention des hypotensions orthostatiques.
- Très bien tolérée (ses effets indésirables sont mineurs : nausées).

- La DHE seule ne provoque pas d'ergotisme (les rares cas observés l'ont été lors de l'association avec des macrolides : l'association DHE/macrolides (érythromycine, roxithromycine, josamycine) est contre-indiquée.
- Pas de contre-indication formelle, (sauf macrolides), mais prudence en cas d'HTA, d'insuffisance coronarienne ou encore de grossesse.

b) les β -bloqueurs

- Cinq β -bloqueurs ont fait la preuve de leur efficacité : le propranolol (AVLOCARDYL LP, HEMIPRALON LP) et le métoprolol (LOPRESSOR LP, SELOKEN LP) qui possèdent officiellement cette indication en France, ce qui n'est pas le cas du nadolol (CORCARD), de l'aténolol (TENORMINE) et du timolol (TIMACOR). Le pouvoir anti-migraineux de ces produits est comparable.
- Il paraît actuellement peu vraisemblable que ce soit le blocage des récepteurs β_2 vasculaires qui soit responsable de la totalité de l'efficacité anti-migraineuse du propranolol. En effet, l'isomère d- du propranolol, qui est dépourvu de toute activité β -bloquante, a une efficacité anti-migraineuse pratiquement aussi nette que l'isomère l- qui est l'isomère β -bloqueur.
- L'activité sympathomimétique intrinsèque des β -bloqueurs paraît corrélée de façon négative au pouvoir anti-migraineux. *feuille ASI \approx bonne AN*
- L'adaptation de la posologie se fait de façon empirique (l'efficacité anti-migraineuse peut être obtenue sans modification du rythme cardiaque ni de la pression artérielle).
- En raison de leur bonne tolérance, ils sont prescrits par certains en première intention dans la prophylaxie de la migraine
- Dans cette indication, l'effet indésirable le plus souvent rencontré semble être l'asthénie. Exceptionnellement, on peut observer des troubles du sommeil, un syndrome dépressif ou encore une impuissance.
- Les contre-indications habituelles des β -bloqueurs demeurent: asthme, insuffisance cardiaque décompensée, BAV de haut degré, bradycardie importante.

c) les *antisérotonines*

*Les données sont
relatives à la conduite, 3 mm l*

- Remarque préliminaire : mécanisme d'action des anti-sérotonines dans la migraine. Si l'on comprend fort bien qu'un anti-sérotonine puisse antagoniser la vasoconstriction initiale précédant la migraine, on comprend moins bien comment il peut être efficace sur la vasodilatation contemporaine de la crise... à moins d'être un agoniste partiel.

- le méthysergide (DESERNIL) :

- Ce dérivé de l'ergot de seigle, antagoniste puissant de la sérotonine, est le plus ancien et sûrement le plus actif de ce groupe mais aussi probablement le moins prescrit.
- La possibilité de survenue d'effets indésirables graves nécessite le respect strict des contre-indications et une surveillance médicale régulière.
- Les effets indésirables mineurs sont les nausées, l'insomnie, les troubles du transit et les sensations vertigineuses.

- Les effets indésirables majeurs sont : la fibrose rétropéritonéale* (risque potentiel estimé à 1 pour mille), la fibrose pleuropulmonaire ou endocardique et enfin l'ergotisme (c'est une complication exceptionnelle du méthysergide). La gravité de ces effets indésirables le fait réserver aux migraines sévères réfractaires aux autres anti-migraineux.

- Les contre-indications sont nombreuses : HTA, insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante, syndrome de Raynaud, grossesse (de part son faible pouvoir ocytotique résiduel), insuffisance hépatique ou rénale grave, ulcère gastrique.

* afin d'éviter cette complication, on préconise d'arrêter le traitement 1 mois tous les 4 à 6 mois (notion de fenêtre thérapeutique).

relai par autre médic.

- Le pizotifène (SANMIGRAN) :

- Ce dérivé proche des anti-dépresseurs tricycliques est doué de propriétés anti-sérotonines, anti-histamines mais aussi anti-calciques et anti-cholinergiques faibles.

- Ses effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence et surtout la prise de poids (due à une augmentation de l'appétit).

- Ses contre-indications résultent de sa faible activité anti-cholinergique : glaucome à angle fermé, adénome prostatique.

-L'oxétorone (NOCERTONE):

- Ce produit a des propriétés pharmacologiques multiples : anti-sérotonine, anti-histamine, antalgique, anti-émétique.

- L'effet indésirable essentiel rencontré avec l'oxétorone est la somnolence qui peut être limitée par la prescription en une seule prise vespérale.

d) les AINS

- L'aspirine :

- Trouvée efficace dans 2 études contrôlées contre placebo à des doses de 600 mg et de 1,3 g/24h.

- Les AINS classiques:

- Les AINS, que ce soit par le truchement d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines (connues pour leur action sur la vasomotricité), d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire ou d'une action antalgique périphérique ou centrale, représentent une excellente indication pour le traitement prophylactique de la migraine.

- Leurs effets indésirables nombreux limitent cependant leur emploi.

e) la flunarizine (SIBELIUM)

- La flunarizine (SIBELIUM) est un médicament de la "surchage calcique" commercialisé en tant qu'anti-vertigineux et, plus récemment, pour le "traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées". La flunarizine peut entraîner un syndrome dépressif et/ou un syndrome pseudoparkinsonien. Son association avec l'alcool est déconseillée.

*↳ exceptionnel chez 10% femme
oxygène.*

f) l'indoramine (VIDORA).

- Ce médicament, récemment commercialisé en France (1987), est indiqué dans le traitement de fond des migraines communes et ophtalmiques. C'est une molécule alpha bloquante...

III) CAS PARTICULIER DE L'ENFANT

- Pour l'enfant, les mêmes traitements (de la crise et de fond) sont utilisables mais à une posologie adaptée (le 1/4 de celle de l'adulte entre 5 et 10 ans, la 1/2 entre 10 et 15 ans).

- Les crises sont volontiers sensibles à l'acide acétylsalicylique (50 à 100 mg/kg/24h) ou à la DHE elle-même.

- Le traitement de fond n'est envisagé qu'en cas de crises fréquentes. La DHE peut être utilisée; parmi les anti-sérotonines, le méthysergide est à éviter alors que la cyproheptadine donne de bons résultats.

↳ oxygène

C/ CONCLUSION

- Le tableau n°1 résume les principales caractéristiques des antimigraineux couramment utilisés.

- On estime actuellement à 80% le nombre des migraineux susceptibles d'être améliorés grâce à une utilisation judicieuse des divers traitements de fond et de la crise.

- Dans tous les cas, il importe d'informer et de rassurer le malade, d'agir sur les possibles facteurs favorisants ou déclenchants et de veiller à une bonne hygiène physique et psychique, éventuellement avec l'aide de médecines "douces" (acupuncture, homéopathie, relaxation, cures thermales...).

- La recherche de nouvelles molécules anti-migraineuses passe par une meilleure compréhension de la physio-pathologie de la migraine, aussi bien au niveau des systèmes de neurones centraux (prise en compte de l'innervation intrinsèque des capillaires sanguins cérébraux) qu'au niveau de certains des facteurs de la vaso-motricité sur lesquels pourraient agir les anti-agrégants plaquettaires les antagonistes des récepteurs purinergiques vasculaires, ou les antagonistes du CGRP (calcitonin-gene-related-peptide).

- C'est parmi les ligands des récepteurs 5-HT que sont actuellement recherchés les antimigraineux des prochaines années. En plus du sumatriptan qui devrait représenter un progrès dans le traitement de la crise migraineuse, les anti-5-HT₃ pourraient constituer de bons anti-migraineux en diminuant la douleur de la crise.

*+ auto agonistes du NO = inhib NO synthétase
(= partie du Arg) - EDRF*

EDRF = Endothelium derived relaxing factor.

SPECIALITE	D.C.I.	Présentation	POSOLOGIE QUOTIDIENNE	CONTRE-INDICATIONS
TRAITEMENT DE LA CRISE DIERGO-SPRAY® DIHYDROERGOTAMINE	Dihydroergotamine	sln 4 mg/1ml	4 pulvérisations au maximum 1 amp. renouveler 30 à 60 mn après IM IV SC	C.I. : * et .Grossesse . allaitement
		amp 1 mg /1 ml		
GYNERGENE® CAFÉINE MIGWELL®	Ergotamine + caféine Ergotamine + Cyclizine + Caféine.	cpE 1 mg sup 2 mg	2 mg à renouveler après 30 mn. (6mg max. / j). 1 cp à renouveler après quelques h. (6 mg max./j. 12 mg max./ semaine)	C.I. : * et .Grossesse. allaitement .atteintes rénales et hépatiques sévères. .Etats infectieux sévères .Thyrotoxicose .Enfant avant 10 ans
		cps 2 mg		
DESERNIL Sandoz®	Methysergide	cps 2.2 mg	1/2 à 3 cp en augmentant progressivement en 1 à 3 prises aux repas 6 mois de traitement continu maximum - 1 mois minimum entre 2 cures	C.I. : * et .Grossesse. allaitement .Atteintes hépatiques ou rénales sévères.
TRAITEMENT DE FOND DERGOTAMINE® DIHYDROERGOTAMINE Lafarge® Sandoz® IKARAN® SEGLOR® TAMIK®	Dihydroergotamine	sib 0.1 mg/gt	9 ou 10 mg en 2 à 3 prises aux repas	C.I. : cf Dihydroergotamine
		sib 0.1 mg/gt cps 3 mg sib 0.1 mg/gt		
		gl 5 mg sib 0.1 mg/gt		
		gl 5 mg sib 0.1 mg/gt lyoc 5 mg caps 3 mg		
NOCERTONE®	Oxétorone	cps 60 mg	1 à 3 cp le soir en 1 à 2 prises	A éviter en cas de comitialité, de grossesse. Ne pas associer à l'alcool.
SANMIGRAN®	Pizotifène	cpE 0,73 mg	1 à 6 cp par paliers de 3 j.	C.I.: Glaucome à angle fermé obstacle uréthro-prostatique
VIDORA® 25 mg	Indoramine	cp 25 mg	2 à 3 cp en 2 à 3 prises	C.I.: Association à IMAO .Maladie de Parkinson .Insuffisances cardiaque, hépatique, rénale sévères.

* CONTRE-INDICATIONS COMMUNES :

- Insuffisance coronarienne
- Artériopathies
- Hypertension artérielle mal contrôlée
- Association à certains macrolides (sauf pour le Méthysergide = DESERNIL®)

Tableau n°1 : Présentation et posologie des principaux anti-migraineux (Llorca, 1993)

MEDICAMENTS DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL

- Le vieillissement de la population s'accélère dans les pays industrialisés: en 1985, 13% de la population avait plus de 65 ans, la proportion sera de 20% en l'an 2000.

- L'incidence des démences augmente avec l'âge :

- 5% de la population de plus de 65 ans
- 20% de la population de plus de 80 ans
- 40% de la population de plus de 90 ans

- La frontière est floue entre vieillissement "normal" et vieillissement pathologique [représenté essentiellement par les démences séniles et par les démences pré-séniles d'Alzheimer, de plus en plus confondues en une seule entité : les démences de type Alzheimer (DTA)].

A/ GENERALITES SUR LES DEMENCES DE TYPE ALZHEIMER

I- ASPECT CLINIQUE

1) définition d'une démence

- C'est un état clinique dont les causes sont multiples et qui se caractérise par un déclin intellectuel. Le déclin touche généralement la mémoire mais aussi d'autres capacités cognitives et des capacités adaptatives.

- La classification anatomopathologique distingue:

- les démences "vasculaires" (10% des cas)
- les démences "dégénératives" (60% des cas)
- les démences mixtes où s'associent lésions dégénératives et atteintes vasculaires (20% des cas).

2) la maladie d'Alzheimer parmi l'ensemble des démences

- C'est une démence organique primitive dégénérative à prédominance corticale.

- Elle représente 50% des cas de démences.

- Elle peut se manifester dès l'âge de 40-50 ans avec un pic de fréquence entre 70 et 75 ans.

- Elle est caractérisée par une perte des performances intellectuelles et une perturbation grave de l'activité professionnelle et du statut social avec:

- troubles de la mémoire
- altération de la pensée abstraite, du jugement, de la personnalité, ou d'autres fonctions supérieures conduisant à :
 - une aphasie (trouble du langage)
 - une apraxie (incapacité à réaliser une activité motrice)
 - une agnosie (trouble de la reconnaissance des objets et des gens).

Ces 3 signes constituent le "trépied" sémiologique considéré comme caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

- Ces déficits sont acquis et irréversibles.

- Le diagnostic certain de la maladie d'Alzheimer n'est effectué que sur matériel autopsique.

II- ASPECT NEUROPATHOLOGIQUE

1) vieillissement normal

- **Macroscopiquement**: atrophie cérébrale avec dilatation des ventricules et diminution du poids du cerveau (substance blanche surtout) de 2% par décennie après l'âge de 50 ans.
- **Histologiquement**: dépopulation neuronale inconstante suivant les régions mais peu marquée.
- **Cytologiquement**: arborisation dendritique (compensatoire?) dans certaines régions comme l'hippocampe.

2) démences de type Alzheimer

- **Macroscopiquement**: atrophie cérébrale éventuellement plus marquée dans certaines régions (cortex temporal).
- **Histologiquement**: perte neuronale frappant plus particulièrement certaines régions:
 - nucleus basalis de Meynert (jusqu'à 80% de perte dans la maladie d'Alzheimer typique)
 - certaines zones corticales (avec proliférations gliales, les prolongements astrocytaires participant à la formation des plaques séniles).
- **Cytologiquement**: existence d'altérations morphologiques notées avec une fréquence beaucoup plus forte que dans le vieillissement normal:

au niveau intracellulaire , dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF), caractérisées par la présence de filaments hélicoïdaux en paires (PHF)

au niveau extracellulaire , plaques séniles (PS) qui sont des amas constitués de terminaisons nerveuses dégénérées et de débris cellulaires qui entourent la substance amyloïde (protéine amyloïde en fait) constituant le centre de la plaque.

Il existe une corrélation entre la fréquence de la DNF et des PS d'une part et la sévérité de l'état démentiel.

III- HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LES DTA

1) hypothèse génétique (et "protéique")

- Il existe des formes (mais rares) familiales de la DTA.
- Dans le mongolisme (trisomie 21), chez les adultes jeunes, apparaissent des altérations morphologiques similaires à celles de la DTA (DNF et PS). D'autre part, les trisomiques 21 atteignant l'âge de 40 ans présentent une atteinte proche de la DTA.
- Le gène du précurseur de la protéine amyloïde a été situé sur le chromosome 21.
- Chez des patients présentant une forme familiale de DTA, il a été démontré que ce gène avait subi une mutation conduisant au remplacement de la valine par d'autres acides aminés.

- Il reste à vérifier que l'accumulation de la protéine amyloïde est la cause et non la conséquence de la dégénérescence observée dans la DTA.
- L'allèle E4 de l'ApoE semble être un marqueur de la DTA...

2) hypothèse infectieuse

- Cette hypothèse est proposée par analogie avec d'autres maladies infectieuses comme la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB.
- Plutôt que des virus "lents", ce seraient des "prions" (particules protéiques) qui seraient impliqués, la substance amyloïde pouvant être un agrégat de "prions".
- Cependant, il n'a encore jamais été possible de transmettre expérimentalement une DTA.

3) hypothèse toxique

- Des concentrations élevées d'aluminium ont été trouvées dans le cerveau de malades atteints de DTA.
- Chez le lapin et le chat, l'injection de sels d'aluminium entraîne une dégénérescence neurofibrillaire.
- Chez l'homme, des encéphalopathies ont été décrites chez des dialysés dont l'eau de bain de dialyse contenait de forte concentration en aluminium.
- En fait, l'aluminium serait plutôt un facteur favorisant éventuel de la DTA.

4) hypothèse cérébrovasculaire et métabolique

- Une diminution importante du débit sanguin cérébral et de la consommation en glucose et en O₂ a été constatée chez les patients atteints de DTA (contrairement au vieillissement normal où la consommation est moins touchée que le débit). Cette baisse s'aggrave avec l'évolution de la maladie.

5) hypothèse neurochimique

- L'hypothèse la plus étudiée est celle d'un déficit de la transmission cholinergique centrale. En effet, on a constaté une diminution de l'activité de la choline acétyl-transférase (CAT) dans le cortex et l'hippocampe des malades atteints de DTA. L'origine de ce déficit pourrait être un déficit en Nerve Growth Factor (NGF).
 - D'autres neurotransmissions sont vraisemblablement perturbées [noradrénergique, dopaminergique, sérotoninergique, GABAergique, neuropeptidergiques (somatostatine, CRF, neuropeptide Y)].
- rôle de mémoire*

6) hypothèse des radicaux libres

- Les radicaux libres sont engendrés au cours du métabolisme par la superoxyde-dismutase (SOD). L'augmentation de leur concentration favoriserait la dégradation des structures cellulaires.
- Le gène de la SOD est porté par le chromosome 21.
- Les "piégeurs" de radicaux libres constituent une perspective intéressante dans le traitement des DTA.

7) autres hypothèses non envisagées ici

- Hypothèse auto-immune
- Hypothèse endocrinienne (thyroïde)
- Hypothèse d'une libération excessive d'acides aminés excitateurs.

IV - MODELES ANIMAUX DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL ET/OU DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- L'étude du vieillissement physiologique, chez le rat en particulier, n'a qu'un intérêt limité. De plus, comme il n'existe pas de DTA animale... on a recours à des modèles.

1) modèles pharmacologiques .

- On cherche à reproduire le déficit cholinergique central en administrant à l'animal des antagonistes muscariniques (scopolamine) ou des inhibiteurs de la CAT (choline acétyl transférase)
- Les capacités d'apprentissage (acquisition et rétention) sont ensuite évaluées.

2) modèles lésionnels et/ou toxiques

- Injection centrale ou périphérique de sels d'aluminium.
- Lésions électrolytiques ou neurotoxiques (acide kaïnique, acide iboténique) des systèmes cholinergiques septo-hippocampique ou basalo-cortical.
- Administration intracérébroventriculaire d'AF 64 A (ion ethylcholine mustard aziridinium), neurotoxine spécifique des neurones cholinergiques.
- Ensuite évaluation des capacités d'apprentissage.

B / MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL ET DES DTA

- Ces médicaments sont largement prescrits, ils occupent 10% de l'ensemble des ventes de médicaments en France.

- Toutefois, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments dans cette indication est insuffisamment démontrée (Figure 1). Aussi, dans le dictionnaire VIDAL, sont-ils précédés de la mention : "proposés dans les troubles psychocomportementaux de la sénescence".

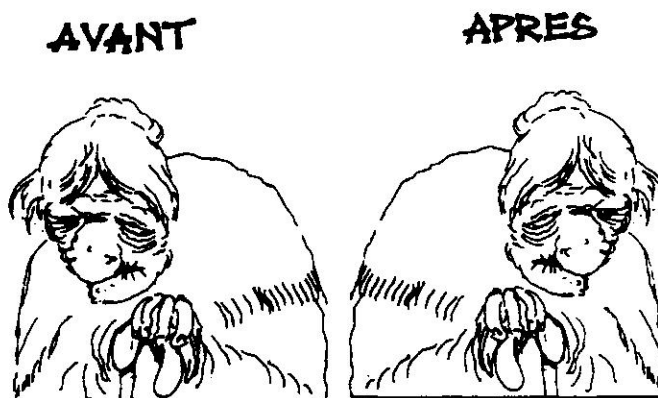


Figure 1 : Efficacité des médicaments du vieillissement cérébral : le scepticisme est de rigueur (la Revue Prescrire, 1989).

- Ces médicaments ont un profil d'activité totalement disparate; ils ont successivement joué un peu tous les rôles au cours des dernières décennies passant de "vasodilatateurs" à "activateurs du métabolisme".

- L'insuffisance des données concernant l'efficacité de ces molécules tient notamment aux difficultés de l'évaluation clinique rencontrées dans cette affection chronique.

I- MOLECULES A VISEE (INITIALEMENT) VASODILATRICE

- L'hypothèse d'une diminution du débit sanguin cérébral comme cause du vieillissement cérébral a conduit à l'utilisation des vasodilatateurs dans le traitement des insuffisances cérébrales.

- Aucun des produits utilisés n'exerce d'action spécifique sur la circulation cérébrale. Leurs effets peuvent donc défavoriser la perfusion cérébrale (possibilité d'un "vol" au profit des régions saines!).

- De plus, l'implication des problèmes vasculaires dans le vieillissement cérébral et en particulier dans la démence sénile n'est pas établie et l'approche thérapeutique basée sur les concepts du type hémodynamique est aujourd'hui remise en question.

- Les principales molécules que l'on peut classer ici (en attendant que leurs vendeurs ne les aient fait passer dans la classe suivante!) sont énumérées ci-après par ordre alphabétique :

- le **baméthan** (VASCULAT en Suisse)

(- la **cinnarizine** (dans SUREPTIL avec acéfylline heptaminol (analeptique cardio-vasculaire)) est une molécule anti-histaminique H₁ qui possède expérimentalement des propriétés vasodilatatrices. Son dérivé fluoré est la flunarizine (SIBELIUM), qui est pharmacologiquement très proche de la cinnarizine, mais qui est présentée comme un médicament de la surcharge calcique.

- le **cyclandélate** (CYCLOSPASMOL, CYCLERGINE, NOVODIL) existe, en association avec le rutoside, dans VASCUNORMYL

- l'**isoxsuprine** (DUVADILAN)

(- la **nicergoline** (SERMION) exerce un effet vasodilatateur en raison de ses propriétés α -antagonistes. Il possède, de plus, des propriétés anti-agrégantes plaquettaires.

- la **papavérine** (ALBATRAN) est présente dans de nombreuses spécialités telles que OXADILENE (association avec la butalamine), ou encore SOLURUTINE PAPAVERINE F. RETARD.

(- la **pentoxifylline** (TORENTAL) n'est que faiblement vasodilatatrice ; elle agirait en augmentant la déformabilité des érythrocytes.

II- MOLECULES A VISEE METABOLIQUE

- Certains médicaments semblent protéger le cerveau des atteintes fonctionnelles secondaires à l'ischémie, l'anoxie et/ou aux carences nutritionnelles.

- Ces substances, qui, selon le cas, augmentent l'extraction et/ou la consommation d'oxygène, l'utilisation du glucose et/ou la production d'ATP, sont les suivantes (par ordre alphabétique) :

(- l'almitrine favorise l'oxygénation sanguine au niveau alvéolo-capillaire. Elle est associée à la raubasine dans le DUXIL.

(- la dihydroergotoxine (ou co-dergocrine) est en fait le mélange aux propriétés vasodilatatrices (via une stimulation dopaminergique et un blocage alpha-adrénergique) et (maintenant...) métaboliques de trois alcaloïdes de l'ergot de seigle (la dihydroergocristine, la dihydroergocriptine et la dihydroergocornine) sous forme de mésilate. Elle était commercialisée à l'origine sous le nom d'HYDERGINE. De nombreux produits génériques existent maintenant : DULCION, ERGODOSE, ERGOKOD, OPTAMINE, PERENAN, SEGOLAN et SIMACTIL.

- la dihydroergocristine est retrouvée dans trois spécialités, en association : CERVILANE (avec la lomifylline qui améliore la résorption intestinale du principe actif), CRISTANYL et ISKEDYL (avec la raubasine, autre alcaloïde alpha-adrénergique).

- la dihydroergocriptine existe, en association avec la caféine (qui augmente sa résorption digestive) dans VASOBRAL.

- l'exifone (ADLONE) a été retirée un an après sa commercialisation en raison du risque d'hépatite qu'elle entraînait. Cette molécule possédait des propriétés anti-radicalaires.

(- l'extrait de Ginkgo biloba (Egb 761 ou TANAKAN) arrive en tête de toutes les spécialités vendues en officine (en nombre de boîtes) durant l'année 1990. Il est également commercialisé sous les noms de GINKOGINK et TRAMISAL. Son activité pourrait être due à la conjugaison d'un nombre important de mécanismes : stimulation de la sécrétion d'EDRF (monoxyde d'azote, NO), action anti-PAF, propriétés anti-radicalaires, sans compter tous les mécanismes revendiqués par les médicaments de cette catégorie...

- le méclofénoxate (LUCIDRIL)

(- le naffidrofuryl (PRAXILENE) est maintenant également commercialisé sous les noms de DI-ACTANE, GEVATRAN et NAFTILUX. Récemment, une activité vasculaire antagoniste 5-HT₂ a été démontrée pour cette molécule.

(- le pirlébidil (TRIVASTAL) qui est un agoniste des récepteurs dopaminergiques neuronaux et vasculaires.

- le pyritinol (ENCEPHABOL)...qui est devenu un antirhumatismal depuis 1989...

ME (- la raubasine n'est commercialisée que sous forme d'associations : DUXIL (avec le bis-mésilate d'almitrine, CRISTANYL et ISKEDYL (avec la dihydroergocristine). C'est un alcaloïde possédant des propriétés alpha-antagonistes.

- la vinburnine (CERVOXAN)

(- la vincamine (PERVINCAMINE, OXOVINCA, TRIPERVAN, VASCULOGENE, VINCAFOR RETARD, VINCA 20, VINCA 30 RETARD, VINCIMAX).

III- LES MEDICATIONS A VISEE CHOLINERGIQUE

- les précurseurs de l'acétylcholine: lécithine, choline. La citicoline (CDP-choline) est commercialisée sous le nom de REXORT.
- les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase dont les effets indésirables limitent l'utilisation : physostigmine, tétrahydroaminoacridine ou tacrine (COGNEX) indiquée dans le "traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées".
- les agonistes muscariniques: arécoline, oxotrémorine, bethanécol, RS 86. Comme les précédents, ces agents présentent l'inconvénient d'induire des effets indésirables périphériques. De plus, en agissant sur les récepteurs pré-synaptiques, ils pourraient induire une diminution de la libération de l'acétylcholine... (c'est au moins le cas in vitro). Un agoniste partiel des récepteurs M1, entraînant de faibles effets indésirables, est en phase II des essais cliniques.
- les analogues de l'ACTH (HOE 427) et ses séquences partielles (qui agiraient en modulant la libération d'acétylcholine au niveau des synapses centrales).

IV- LES NOOTROPES

- Ce terme regroupe des composés qui augmentent les performances d'apprentissage des animaux dans des labyrinthes...mais dont l'efficacité clinique est, pour cette classe aussi, loin d'être démontrée. De plus ces molécules augmentent (chez l'animal) la résistance cérébrale à l'hypoxie. Le premier représentant de ce groupe est le piracétam (NOOTROPYL, GABACET, AXONYL, GERAM). D'autres produits sont en développement comme l'oxiracétam.
- L'activité du piracétam ne devrait pas justifier la création d'une classe pharmacologique spéciale...

V- PERSPECTIVES

- Des hypothèses, maintenant abandonnées, avaient fait proposer des injections d'ARN, de procaïne ou des suppléments vitaminiques dans la prévention du vieillissement cérébral.
- Certains psychotropes sont utilisés dans les désordres psychiatriques (anxiété, agitation, idées délirantes, état dépressif) qui compliquent fréquemment les DTA. Leur maniement chez ce type de patient doit être prudent et avisé.
- Les recherches actuelles se sont orientées vers des approches biochimiques et neurochimiques dans l'espoir d'identifier des produits qui agiraient sur les phénomènes d'apprentissage (acquisition et rétention) par un mécanisme spécifique :
 - antagonistes muscariniques pré-synaptiques passant bien la barrière hémato-encéphalique (de telles molécules augmenteraient la libération de l'acétylcholine par les terminaisons).
 - facteurs neurotrophiques (NGF) ou leurs analogues non peptidiques dont l'un est en phase II des essais cliniques.
 - neuropeptides (analogues de la somatostatine, de la vasopressine, du TRH)
 - β carbolines promnésiantes
 - "piégeurs" des radicaux libres (Sélénium, cystéine, ubiquinone, co-enzyme Q10, vitamines C et E)
 - antagonistes des acides aminés excitateurs (MK 801)
 - molécules favorisant la "repousse neuronale" (gangliosides)

- antagonistes des opioïdes (naltrexone)
- clonidine (qui a montré un certain effet dans les déficits cognitifs)
- inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine
- antagonistes calciques : nimodipine (NIMOTOP)
- inhibiteurs de la MAO B: sélégiline (DEPRENYL)

- Dans l'avenir, des greffes de neurones cholinergiques combinées à l'administration de NGF ou les techniques de thérapie géniques permettront peut-être d'enrayer l'évolution inexorable des démences de type Alzheimer.

- D'autres recherches en cours visent à trouver des molécules qui corrigeraient le métabolisme anormal (excès de production ? absence de dégradation ?) du précurseur (cf Fig. 1) de la protéine β amyloïde (ou protéine A4), dont on sait maintenant qu'elle est un constituant cellulaire normal mais présent en quantités anormalement élevées dans le parenchyme cérébral des malades atteints de DTA.

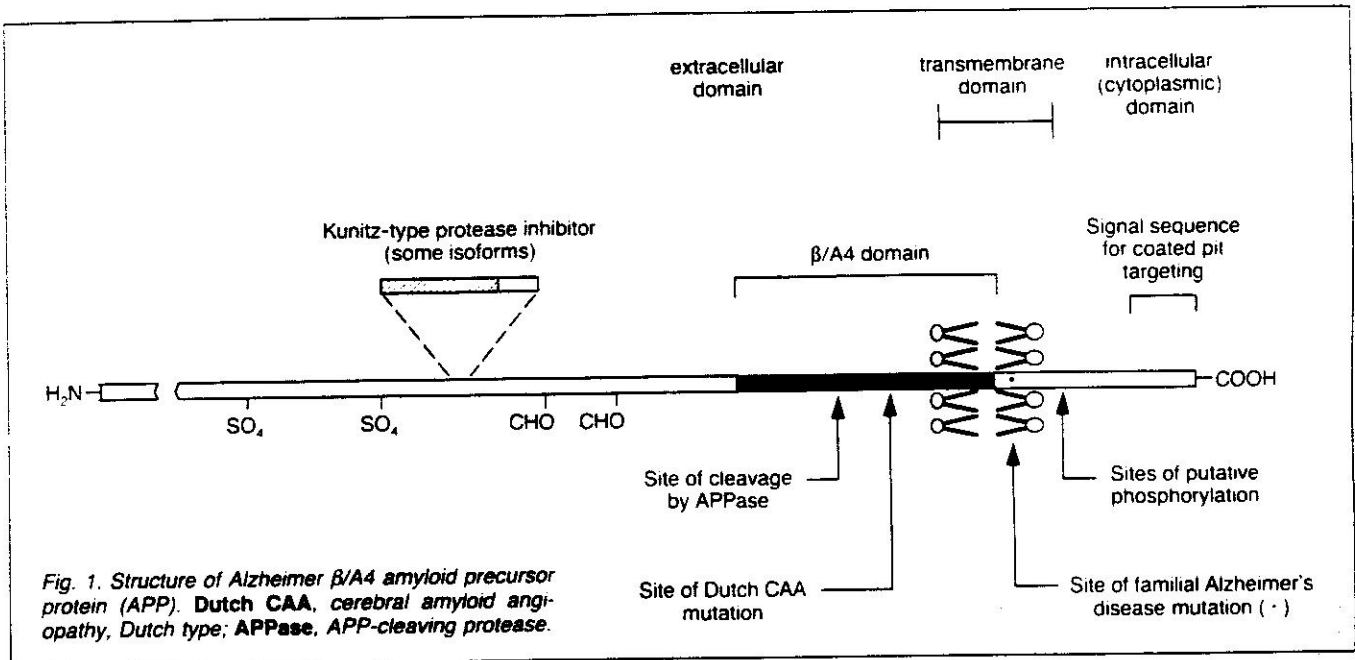


Figure 1 : Le précurseur de la protéine β amyloïde (APP) comporte 700 à 800 acides aminés dont un domaine d'environ 40 acides aminés correspond à la protéine β amyloïde ou protéine A4. Dans la forme familiale de la maladie d'Alzheimer il y a un acide aminé inapproprié à la place de la valine en position 717. Cette mutation modifierait la protéolyse et/ou la phosphorylation de la molécule d'APP et pourrait être la cause de l'accumulation de la protéine β amyloïde dans le parenchyme cérébral des malades atteints de DTA (d'après Gandy et Greengard, 1992).