

UNIVERSITE FERHAT ABBAS - SETIF

Faculté de Médecine

Module de thérapeutique

Enseignement de la 6^{ème} année de Médecine
Année 2019 - 2020

Pr ALOUANI

Les traitements médicamenteux en psychiatrie

L'utilisation des psychotropes a connu une diffusion extraordinaire au cours des dernières années. Ce succès est allé de pair avec une évolution des concepts cliniques et des progrès importants des connaissances dans le domaine de l'étiopathogénie des maladies mentales et dans le maniement des différentes thérapeutiques.

I. Classification

Diverses classifications ont été proposées en psychopharmacologie, la plus utilisée est celle de Delay et Deniker qui distingue :

→ **Les psycholeptiques** : ce sont des substances qui diminuent l'activité mentale ; on les divise en 3 catégories :

- Neuroleptiques ou antipsychotiques ou tranquillisants majeurs.
- Tranquillisants ou anxiolytiques.
- Hypnotiques.

→ **Les psychoanaleptiques** : ce sont des substances qui augmentent l'activité mentale, elles sont divisées en 3 catégories :

- Antidépresseurs ou thymoanaleptiques.
- Nooanaleptiques ou stimulants de la vigilance (amphétamines).
- Psychostimulants.

→ **Les psychodysleptiques** : ce sont des substances qui perturbent l'activité mentale (hallucinogènes).

Certains auteurs ajoutent un 4^{ème} groupe : les thymorégulateurs (Sels de Lithium, Carbamazépine, Valproate, Lamotrigine...).

II. Les neuroleptiques (NLP) ou antipsychotiques

Ce sont des médicaments qui agissent sur les psychoses.

Leurs principales caractéristiques des neuroleptiques ont été définies par Jean Delay et Pierre Deniker :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- Réduction des psychoses aiguës et chroniques.
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs.
- Action sous corticale prédominante.

Cette définition ne s'applique pas aux neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques).

A. Historique

En 1930, une phénothiazine a été utilisée comme antihelminthique en médecine vétérinaire, tandis qu'un dérivé, la prométhazine, présentait des propriétés antihistaminiques et sédatives.

En 1950, la chlorpromazine (Largactil), très proche chimiquement de la prométhazine, a été synthétisée par Charpentier en France.

Laborit l'a alors testée pour obtenir une déconnection du système nerveux autonome lors d'interventions chirurgicales dans le « cocktail lyrique » associant Largactil-Phénergan-Dolosal.

En 1952, Delay et Deniker mirent clairement en évidence l'intérêt de la chlorpromazine, chez les patients psychotiques en commençant par des maniaques. Ils créèrent le terme « neuroleptique ».

En 1960, après d'autres neuroleptiques, fut mis au point le premier neuroleptique à action prolongée (N.A.P) dérivé de la fluphénazine qui possédait une fonction alcool permettant l'estérification nécessaire à la prolongation de l'activité pendant deux à quatre semaines.

En 1964, les butyrophénones furent découvertes au cours de la recherche d'analgésiques plus efficaces que la mépéridine.

Au cours des dernières années, on est passé des neuroleptiques de première génération aux neuroleptiques de seconde génération appelés par les anglo-saxons « antipsychotiques ».

B. Classification des neuroleptiques

→ *Classification chimique* : les phénothiazines et les butyrophénones sont les deux principales familles :

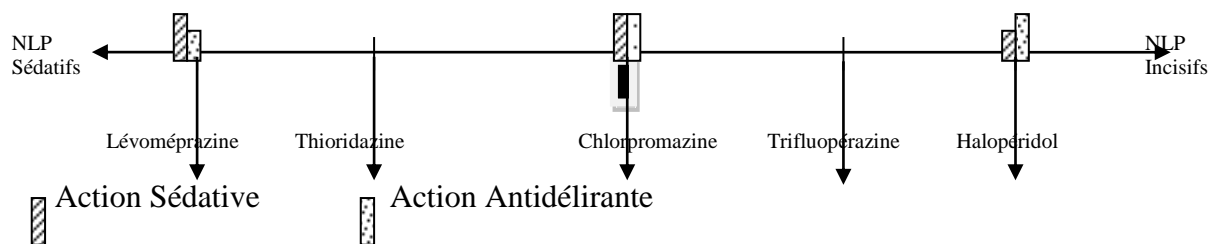
- Les phénothiazines : possèdent un noyau tricyclique sur lequel est greffée une chaîne latérale :
 - Phénothiazines à chaîne linéaire : Chlorpromazine (Largactil), Lévomépromazine (Nozinan),...
 - Phénothiazines à chaîne latérale pipérazinée : Trifluopérazine (Terfluzine).
 - Phénothiazines à chaîne pipéridinée : Thioridazine (Melleril).

- Les butyrophénones : cette famille comprend comme chef de file l'Halopéridol (Haldol).
- Les benzamides substituées : Métopropramide (Priméran), Sulpiride (Dogmatil).
- Les thioxanthènes...

Il existe d'autres familles de neuroleptiques ne répondant pas à la définition de Delay et Deniker, telles que les neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques) : Olanzapine (Zyprexa), Risperidone (Risperdal), Amisulpride (Solian), Aripiprazole (Abilify), Loxapine (Loxapac)...

→ Classification thérapeutique :

- Classification de Lambert : elle oppose sur un axe horizontal les NLP incisifs aux NLP sédatifs, le point de référence étant la chlorpromazine :



Classification de Lambert des neuroleptiques

- Le schéma d'utilisation de Deniker qui distingue, outre ces deux groupes (neuroleptiques incisifs et sédatifs), des neuroleptiques polyvalents dont l'action est modulée en fonction de la posologie, et fait intervenir les effets secondaires végétatifs et hyperkinétiques.
- Plus complexe, la classification des auteurs belges tente de définir le profil thérapeutique des neuroleptiques en reportant leurs caractéristiques sur une étoile à 6 branches, dite étoile de Bobon. Chaque branche représente un effet particulier : effet ataraxique, effet antimaniaque, effet antiautistique, effet antidélirant, effet extra-pyramidal et effet adrénolytique.

→ Classification selon le mode d'action biochimique

L'activité antipsychotique des neuroleptiques est rapportée à leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques du groupe D2 (D2, D3 et D4). D'autres types de récepteurs dopaminergiques sont très probablement impliqués : les récepteurs D1, qui participent au contrôle de la mémoire de travail, et les récepteurs D4, localisés essentiellement dans les structures limbiques. Ces molécules agissent également sur les récepteurs serotoninergiques (5-HT2).

C. Les règles de prescription

→ La posologie : les posologies sont variables d'un malade à un autre.

Il faut établir une posologie par rapport au poids du malade.

Dans l'ensemble, la posologie est de 1 à 5mg/kg pour les phénothiazines, 0.1 à 0.3mg/kg pour l'halopéridol.

→ Le délai d'action : il faut attendre plusieurs semaines pour juger l'efficacité d'un NLP. En pratique, il est inutile de changer un NLP par un autre avant un délai de plusieurs semaines.

→ Les associations médicamenteuses : elles sont en règle inutiles et parfois même dangereuses. Les antiparkinsoniens sont parfois nécessaires, surtout en début du TRT.

→ Les voies d'administration : sont essentiellement orales et IM. La voie IM entraîne une absorption rapide. Elle est utile pour les cas d'urgence et chez les malades refusant le TRT par voie orale.

→ Les NLP à action prolongée (NAP) :

Ils ont plusieurs avantages :

- Garantie de la prise du TRT.
- Réduction des posologies utiles et du coût du TRT.
- Confort pour le malade.

Ils peuvent également avoir des inconvénients tels que le risque de survenu d'un syndrome malin (fièvre inexpliquée, myolyse, état de choc, labilité tensionnelle...). Ces médicaments sont des produits huileux, et par conséquent, ils doivent être administrés strictement par voie intramusculaire.

Exemple de NAP : Décanoate de Fluphénazine (Modécate), Palmitate de pipothiazine (Piportil L4), Halopéridol décanoate (Haldol decanoas)....

→ Les NLP atypiques à action prolongée :

Dans les dernières années, un groupe de neuroleptiques atypiques à action prolongée s'est développé. Ces médicaments ont l'avantage d'avoir très peu d'effets secondaires. Exemple : Risperdal Consta.

D. Les indications des neuroleptiques

- Psychoses aiguës et chroniques.
- Dans certains états anxieux graves tels que les TOC résistants.
- Dans les vomissements rebelles.
- Dans le sevrage des addictions.
- Dans les maladies psychosomatiques.
- Dans certaines maladies neurologiques (maladie de Gilles de la Tourette).

E. Les effets secondaires et contre-indications (des NLP de première génération)

- Les effets neurologiques : dyskinésies aiguës, syndrome pseudo-parkinsonien, dyskinésies tardives (syndrome du lièvre ou Rabbit syndrom), akathisie et tasinésie.
- Effets psychiques : effet dépressogène, réapparition des idées délirantes, confusion mentale.
- Effets neurovégétatifs : hypotension artérielle orthostatique, vertiges, tachycardie, hypothermie et parfois hyperthermie (l'hyperthermie sans cause apparente doit faire craindre la survenue d'un syndrome malin des NLP : hyperthermie, myolyse, instabilité tensionnelle pouvant évoluer vers un coma).
- Autres effets secondaires : sécheresse de la bouche, constipation, glossite, avitaminose B, troubles sexuels, prise de poids ; les accidents allergiques sont rares (éruption cutanée, rash cutanée, agranulocytose, ictère cholestatique) ; Mais, l'effet secondaire majeur est la mort subite.
- Contre-indications : insuffisance rénale évoluée, maladie infectieuse évoluée, maladie de parkinson, phlébite. L'épilepsie n'est pas une contre indication absolue.

Les NLP de seconde génération (ou atypiques car ils agissent essentiellement sur les récepteurs dopaminergiques) ont révolutionné le pronostic des psychoses grâce à leurs effets secondaires rarissimes.

Cependant, certains peuvent avoir des effets secondaires propres (l'Olanzapine par exemple peut provoquer un syndrome métabolique...).

F. Les neuroleptiques atypiques

C'est une nouvelle classe thérapeutique. Ces molécules agissent de manière sélective et manifestent une affinité significative pour des récepteurs autres que les D2 (dopaminergiques), et notamment les récepteurs 5-HT2 (sérotoninergiques).

Il existe une ambiguïté sémantique dans la qualification d'atypique pour un neuroleptique, puisque la définition même de neuroleptique telle qu'elle fut publiée par Jean Delay et Pierre Deniker englobait les effets extrapyramidaux.

Les molécules atypiques ayant des effets extrapyramidaux réduits ne sont donc pas des neuroleptiques.

Il est donc devenu évident que l'atypicité est un concept hétérogène recouvrant des propriétés ou des absences de propriétés bien spécifiques.

Atypique est désormais dans les faits synonyme d'antipsychotique.

La commercialisation d'une palette d'antipsychotiques aisément maniables permet d'envisager de traiter des pathologies aussi diverses que le syndrome de Gilles de la Tourette, la chorée de Huntington, certains types de démences, les dyskinésies tardives, certaines manifestations anxieuses, les dépressions résistantes...

Il s'agit donc d'une mutation dans la stratégie thérapeutique de nombreuses pathologies, dont l'enjeu dépasse la sémantique.

Tableau 1. Critères d'atypicité

Critères d'atypicité	
Critères précliniques	Critères cliniques
<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité comparable aux antipsychotiques standards. - Absence de catalepsie. - Absence d'up-regulation D2. - Absence de blocage de dépolarisation des neurones dopaminergiques A9 après administration chronique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité antipsychotique, sur les signes productifs, négatifs primaires et cognitifs. - Absence ou limitation des effets extrapyramidaux. - Absence de dyskinésies tardives. - Absence d'hyperprolactinémie.

- Ces molécules doivent être prescrites en première intention (surtout chez l'adolescent).
- Ils sont efficaces sur les symptômes positifs (comparables aux neuroleptiques classiques).
- Ils sont plus efficaces sur les symptômes négatifs.
- Ils entraînent moins d'effets secondaires extrapyramidaux.
- Ils entraînent moins d'effets métaboliques endocriniens.

En Algérie, il existe actuellement cinq (05) neuroleptiques atypiques ayant une AMM (autorisation de mise sur le marché) : Amisulpride (Solian), Rispéridone (Risperdal), Olanzapine (Zyprexa), Aripiprazole (Abilify) et Quétiapine (Seroquel).

III. Les antidépresseurs (ATD)

Ce sont des médicaments qui agissent sur l'humeur dépressive.

A- Historique

a- La première moitié du XXème siècle, avant la chimiothérapie :

Les divers opiacés, les barbituriques et le chloral, apportaient une sédation globale à la souffrance morale du déprimé.

En 1938, l'utilisation de l'électrochoc (E.C.T) premier vrai traitement des dépressions, introduit par Cerletti et Bini, bouleverse le pronostic de nombreuses affections psychiatriques.

En 1949, premières utilisations par Cade du Lithium qui est rapidement abandonné en raison de ses effets toxiques car le dosage de la lithiémie n'était pas réalisable.

En 1954, Schou reprend cette thérapeutique, le dosage de la lithiémie étant au point.

b- La deuxième moitié du XXème siècle : apparition des antidépresseurs :

L'Isoniazide a été synthétisée en 1912 et utilisée en tant qu'antituberculeux à partir de 1950.

En 1952/1953, Buisdon, Delay et Salzer décrivent les effets euphorisants et antidépresseurs d'un antituberculeux : l'Isoniazide (Rimifon) mais ils sont jugés inconstants, ce qui conduit à l'abandon de ce produit dans cette indication.

En 1957, Crane, Scherbel et Kline décrivent les effets antidépresseurs de l'Iproniazide (Marsilid).

Kuhn rapporte les effets antidépresseurs de l'Imipramine (Tofranil).

En 1960, on note l'apparition d'antidépresseurs sédatifs qui traitent également l'anxiété (Amitriptyline).

L'introduction à partir de 1970 de nouvelles molécules ni IMAO, ni tricycliques : les tétracycliques (Ludiomil), les dérivés des bêtabloquants (Vivalan) et d'autres molécules originales comme la Nomifensine (Alival), la Miansérine (Athymil)...

On note enfin la découverte ces dernières années d'autres classes (ISRS, ISRSNa...).

B- Classifications

→ Classification chimique : Il existe 2 familles chimiques d'ATD :

* Les tricycliques et les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) :

- Les ATD tricycliques ou imipraminiques : ont en commun un noyau tricyclique :

- Dihydrodibenzoazépines : Imipramine (Tofranil), Clomipramine (Anafranil)
- Dibenzodiazépines.
- Dibenzocycloheptadiènes : Amitriptyline (Laroxyl).
- Il existe également d'autres familles de tricycliques.

- Les IMAO : répondent à des formules chimiques diverses, on distingue :

- Les composés à fonction hydrazine.

- ✓ Les hydrazides où la fonction hydrazine est incorporée dans la chaîne NH-NH : Iproniazide (Marsilid).
- ✓ Les hydrazides où la fonction hydrazine est terminale.
- Les composés non hydraziniques.
 - Les ATD quadricycliques : Miansérine (Athymil), Maprotiline (Ludiomil)...

Notons que les IMAO ne sont pas disponibles en Algérie.

* Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) : augmentent le taux de sérotonine au niveau de la fente synaptique, améliorant ainsi les symptômes dépressifs : Fluoxétine (Prozac), Sertaline (Zoloft), Paroxétine (Deroxat), Escitalopram (Seroplex)...

* Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa): Mirtazapine (Remeron)...

* Les antidépresseurs mélatoninergiques : agissent par interaction avec la mélatonine, qui est impliquée dans le cycle circadien (exemple : le Valdoxan).

→ Classification thérapeutique

- Il existe des ATD sédatifs utilisés dans les cas de dépression à forte composante anxieuse (comme la dépression agitée et la dépression anxieuse). Il existe également des ATD psychotoniques indiqués dans les dépressions à forte composante d'inhibition (comme la dépression stuporeuse).

Exemple : - ATD psychotoniques : les IMAO...

- ATD sédatifs : la Miansérine...

- Les ATD intermédiaires : Clomipramine...

Pour certains auteurs, la Clomipramine (Anafranil) serait une molécule psychotonique.

→ Classification selon le mode d'action

Les ATD augmentent le taux intra synaptique des monoamines (sérotonine, catécholamines) par mécanismes divers. Il existe des amines tertiaires qui agissent sur la sérotonine (Clomipramine) et des amines secondaires qui inhibent le récapage de la noradrénaline (Maprotiline).

C-Les règles de prescription des antidépresseurs

- La pharmacocinétique : les taux sanguins efficaces pour les tricycliques sont de 50 à 200mg/ml. Il faut attendre un délai d'action qui est de 2 à 3 semaines pour juger de l'efficacité d'un ATD ; il est inutile donc de changer un ATD par un autre avant ce délai.

- Le changement de traitement : l'association des ATD tricycliques avec les IMAO est formellement contre indiquée. Pour changer un traitement IMAO par un traitement tricyclique, il faut laisser un intervalle libre de **15 jours**. Pour changer un traitement tricyclique par un traitement IMAO, il faut laisser un intervalle libre de **5 jours**. Par ailleurs, le changement d'un tricyclique par un autre tricyclique, se fait **sans aucun intervalle**.
- Les contre-indications d'association avec les IMAO : certains médicament et aliments sont interdits : les vasopresseurs, la plupart des anesthésiques, les ATD tricycliques et quadricycliques, les antalgiques centraux, les opiacés et les aliments riches en tyramine (fromages fermentés, chocolat, banane, levures, foie de volaille, viande fumée, boissons alcoolisées).
- Associations avec les tricycliques : les IMAO sont interdits. Les imipraminiques baissent l'activité de certains hypotenseurs (α -méthyl dopa). Par contre, les tricycliques potentialisent l'action des hormones thyroïdiennes.
- Le choix du médicament : il se fait en fonction des antécédents personnels, de l'âge du sujet, de sa tolérance aux ATD, de son état somatique et de la forme clinique de la dépression.
- La posologie : les posologies orales moyennes sont supérieures aux posologies parentérales. La posologie se fera en fonction de l'âge et du poids du sujet. Elle sera augmentée progressivement par paliers de ½ comprimé ou de 1 comprimé pour les IMAO et par paliers de 10 à 25 mg pour les tricycliques. Les posologies moyennes sont chez l'adulte : 2 à 3 comprimés pour les IMAO et 50 à 200 mg pour les tricycliques. La posologie sera réduite en cas d'apparition d'effets secondaires.
- Les voies d'administration : la voie orale existe pour tous les ATD ; certains peuvent être utilisés par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) et le relais par voie orale s'effectue habituellement en augmentant la posologie. La durée du traitement est généralement de 6 mois après l'amélioration des signes cliniques. Cependant, certaines écoles traitent la dépression pendant dix huit mois, voire deux ans pour prévenir une éventuelle rechute dépressive.

D-Indications des antidépresseurs

- Toutes les formes de dépressions.
- La dépression chez le psychotique.
- Certains auteurs préconisent la prescription d'antidépresseurs dans les formes de schizophrénies déficitaires (hébéphrénies).
- Les troubles anxieux : troubles obsessionnels compulsifs (TOC), phobies, attaques de panique, syndrome psychotraumatique (PTSD)...
- Dépression chez le paranoïaque.
- Dépression de sevrage des addictions.
- Sevrage tabagique.
- Certains troubles du sommeil (exemple : somnambulisme).

- Enurésie chez l'enfant.
- Ejaculation précoce chez l'homme.

E-Effets secondaires et contre indications (des ATD classiques)

- Effets secondaires psychiques : asthénie, somnolence diurne, insomnie, inversion de l'humeur, réactivation délirante et/ou anxieuse, confusion mentale.
- Effets neurologiques : tremblement digital, crises convulsives, dysarthrie.
- Accidents neurovégétatifs : sécheresse de la bouche, constipation, bouffées de chaleur, troubles de l'accommodation visuelle, dysurie.
- Accidents cardio-vasculaires : hypotension artérielle, parfois poussées hypertensives, troubles du rythme cardiaque.
- Troubles sexuels : baisse de la libido, frigidité, impuissance, retard à l'éjaculation.
- Troubles métaboliques : prise de poids et avitaminose B.
- Accidents rares : gonflement mammaire, galactorrhée, céphalées, accidents cutanés allergiques (rash cutané), hépatite...

IV. Les tranquillisants ou anxiolytiques

Ce sont des médicaments indiqués en cas d'anxiété minime.

A. Historique

En 1891, la synthèse de composés possédant un noyau hétérocyclique voisin de celui des benzodiazépines a été réalisée pour la première fois par Auxers et Von Meyenburg.

Repris en 1933 et 1935 par Dzeiwonski et Sternbach, elles sont de nouveau abandonnées jusqu'en 1955.

En 1957, le chlordiazépoxyde est synthétisé. A partir de cette date, la famille des benzodiazépines connaît une grande expansion et l'étude de leur pharmacologie est développée. On découvre à la même époque que le GABA exerce un effet inhibiteur au niveau du système nerveux central.

En 1959, le Diazépam (Valium) est synthétisé ; les premiers essais cliniques du chlordiazépoxyde sont menés aux USA.

En 1965, ce fut ensuite le tour du Nitrazépam (Mogadon), premier hypnotique de cette classe puis de nombreux autres qui allaient constituer la gamme importante que l'on connaît, aux indications diversifiées.

En 1974, Haefely montre que les BZD renforcent l'inhibition pré et post-synaptique induite par le système GABA-ergique.

En 1977, les récepteurs spécifiques des BZD proches de ceux du GABA sont découverts.

Utilisées d'abord comme sédatifs et anxiolytiques, on n'allait pas tarder à utiliser les benzodiazépines en clinique dans l'insomnie puis comme agents antiépileptiques.

B. Classifications

→ Classification chimique : on distingue les benzodiazépines (BZD) et les carbamates.

→ Classification thérapeutique : on distingue les tranquillisants sédatifs (comme la plupart des benzodiazépines et le méprobamate) et les tranquillisants moins sédatifs.

* Exemples de benzodiazépines : diazépam (Valium), clonazépam (Rivotril), lorazépam (Témesta), clorazépate dipotassique (Tranxène), nitrazépam (Mogadon)...

→ Il n'existe pas de classification selon le *mode d'action biochimique*.

C. Les règles de prescription

Les tranquillisants sont souvent utilisés de manière abusive. Dans certains cas, la prescription d'un tranquillisant est légitime, mais doit obéir à certaines règles :

- 1- L'association de deux anxiolytiques est interdite (la monothérapie est la règle).
- 2- Donner la dose minimale efficace.
- 3- Augmenter et baisser la posologie progressivement (pour éviter l'apparition de l'anxiété de rebond).
- 4- Ne pas dépasser 6 à 8 semaines de traitement.
- 5- Ne pas associer aux boissons alcoolisées.

La voie d'administration (per os, IM, IV). La voie orale est la plus utilisée en psychiatrie. La voie parentérale (IV) est réservée à certaines formes d'urgence surtout avec le diazépam (état de mal épileptique, agitation, dyskinésies...).

D. Propriétés des benzodiazépines

- Action anxiolytique.
- Action hypnotique et sédatif.
- Action anticonvulsivante.
- Action myorelaxante.

E. Effets secondaires et contre-indications

- La dépendance psychique est l'effet secondaire majeur.
- Effet sédatif sur la vigilance diurne : somnolence matinale, asthénie, difficulté de concentration.
- Troubles de la mémoire sous forme d'amnésie antérograde.
- Les contre-indications des tranquillisants se limitent aux grandes insuffisances respiratoires et à la myasthénie.

V. Les hypnotiques

Ce sont des médicaments capables d'induire une sédation, c'est-à-dire capables d'induire l'endormissement ou le maintien du sommeil.

Les dérivés actuellement disponibles sont issus de la famille des benzodiazépines (BZD) et des médicaments dont la formule se distingue des benzodiazépines, mais qui se fixent sur les mêmes récepteurs (Gabaergiques) :

- Les benzodiazépines : Grâce à leur moindre toxicité, ils ont remplacé les barbituriques. Le produit idéal serait une molécule qui induit le sommeil rapidement et qui a une demi-vie courte (pour ne pas induire des effets sédatifs diurnes).
- Les produits non benzodiazépiniques : Zopiclone (Imovane), Zolpidem (Stilnox).

Effets indésirables et précautions d'emploi :

- Lors de l'arrêt du traitement, on peut observer des rebonds d'insomnie, mais également des phénomènes d'anxiété.
- Troubles de la mémoire antérograde ont été décrits avec les hypnotiques, cependant le phénomène de dépendance psychique reste le phénomène le plus à craindre.

Contre-indications

Elles sont rares et se limitent aux grandes insuffisances respiratoires et à la myasthénie.

VI. Les thymorégulateurs

a- Les sels de lithium :

La thérapie par les sels de lithium a profondément modifié le pronostic de la maladie bipolaire (psychose maniaco-dépressive), dont ils représentent le traitement de base, moyennant une prescription et une surveillance rigoureuses.

A. Historique

Le lithium est un élément métallique. Il a été découvert en 1818 par Arfwedson. Son emploi thérapeutique ne représente qu'une faible part des utilisations industrielles et commerciales.

C'est en 1949 qu'il est prescrit pour la première fois dans le traitement de la goutte, mais sans aucun succès.

En cette même année, John Cade, note son action sédatrice chez l'animal, puis chez des patients cyclothymiques, mais sans que ses travaux ne rencontrent un grand succès.

Ils sont repris en 1959 par Hartigan et Baastrup, qui précisent son impact double sur les accès maniaques et sur les accès dépressifs de la maladie bipolaire.

Mais, il faut attendre l'année 1965 pour que son rôle prophylactique fasse ses preuves et que la prescription s'enrichisse du support pharmacocinétique, notamment avec les travaux de Schou.

B. Mécanisme

Le mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Il agit sur le transport du sodium par les membranes neuronales et les seconds messagers intracellulaires.

C. Indications

C'est le premier médicament qui ait fait la preuve de son efficacité dans les troubles de l'humeur. Il permet de soigner les épisodes maniaques et dépressifs (action curative) et de prévenir la réapparition d'autres épisodes (action préventive). Il semble également avoir une action antisuicide, indépendante de son action sur l'humeur.

D. Associations médicamenteuses

Elles sont possibles, mais doivent être surveillées, notamment avec :

- Les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de sérotonine (ISRS).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Certains antihypertenseurs.

E. Contre-indications

- Insuffisance rénale.
- Insuffisance cardiaque.
- Maladie thyroïdienne.

F. Effets secondaires

- Les signes de surdosage sont fréquents quand la lithiémie dépasse 1,5 mmol/L. Ce sont des nausées, une diarrhée, une somnolence avec des tremblements et dysarthrie.
- Effets neuropsychiques : tremblements, confusion mentale, troubles des émotions.
- Prise de poids est l'effet le plus gênant.
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées), cutanés (aggravation d'un psoriasis), cardiaques, rénaux (diabète insipide).

G. Surveillance

La lithiémie doit être stable et comprise dans une fourchette de 0,7 à 1 mmol/l.

En dessous de cette fourchette, le traitement risque d'être inefficace. Au dessus, il y a un risque d'intoxication.

b-Les anticonvulsivants

C'est un groupe de médicaments qui étaient connus pour être efficaces dans le traitement de l'épilepsie. Peu à peu, ils se sont avérés efficaces dans le traitement des troubles bipolaires (traitement des épisodes aigus et dans la prévention).

Plusieurs produits sont utilisés : le valproate (Dépakote) et la lamotrigine (Lamictal), mais aussi la carbamazépine (Tégretol) et d'autres produits notamment certains antipsychotiques.

Leur mécanisme commun passerait par le GABA, un neuromédiateur à effet inhibiteur.

Mots clés : neuroleptique, antipsychotique, antidépresseur, tranquillisant, hypnotique, thymorégulateur, sels de lithium, anticonvulsivant.