
PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINETIQUE EN PSYCHIATRIE

20 novembre 2007

Cécile Louvigné (AHU)

Service de Pharmacologie Clinique Pr Jolliet

CHU Nantes

Définitions

- Pharmacodynamie (PhD) : action du médicament sur le corps
➔ effets thérapeutiques et indésirables

 - Pharmacocinétique (PK) : devenir du médicament dans l'organisme
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Elimination
-

Principales classes pharmacothérapeutiques utilisées en psychiatrie

- Neuroleptiques/Antipsychotiques
 - Antidépresseurs
 - Thymorégulateurs
 - Anxiolytiques
 - Hypnotiques
-

Neuroleptiques/Antipsychotiques

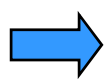

- Appartiennent à des classes chimiques différentes
 - Action sur plusieurs voies simultanément
 - Effet pharmacologique commun : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques
 - Neuroleptiques
 - Classiques
 - Atypiques (antipsychotiques)
-

■ Blocage des récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques

- Voie méso-limbique : ↘ hyperactivité
 - ➔ effets thérapeutiques sur les effets positifs
 - Voie méso-corticale : ↗ symptômes négatifs et cognitifs
 - Voie nigro-striée : troubles moteurs (symptômes extra-pyramidaux, dyskinésies tardives lors d'administration au long cours)
- DA supprime normalement l'activité cholinergique
- Voie tubéro-infundibulaire : augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine (galactorrhée, aménorrhée)
-

- Blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 : sécheresse buccale, vision floue, constipation, somnolence (effets atropiniques)
- Blocage des récepteurs adrénergiques α_1 : hypotension artérielle, vertiges, somnolence
- Blocage des récepteurs de l'histamine H1 : prise de poids, somnolence
- Effets variables selon le type de neuroleptiques
➔ profil d'effets indésirables différent d'une molécule à l'autre
- Dose-dépendance

Neuroleptiques atypiques/PhD

- Blocage simultané des récepteurs :
 - post-synaptiques D2
 - pré-synaptiques 5-HT_{2A} ( /  libération de DA)
- Variable d'une voie DA à l'autre : blocage de DA > libération de DA dans voie mésolimbique mais inverse dans les autres voies

 Action sur les symptômes positifs comparable à celle des neuroleptiques classiques

 Action anti-déficitaire sur les symptômes négatifs

 Moins d'effets indésirables

- Dose-dépendant (ex : rispéridone)
- Profil pharmacologique différent d'une molécule à l'autre

Effets indésirables des neuroleptiques

- ↗ QT
- **Syndrome malin des neuroleptiques**
 - Hyperthermie : 41°
 - Rigidité musculaire
 - Altération des facultés mentales
 - Signes d'instabilité neurovégétative
 - Rhabdomyolyse: ↗ CPK, myoglobinurie, IRA
 - Décès
- **Clozapine** : risque d'**agranulocytose** (0,5 à 2%)
surveillance de la NFS :
 - toutes les semaines pendant les 18 premiers mois
 - puis 1 fois par mois

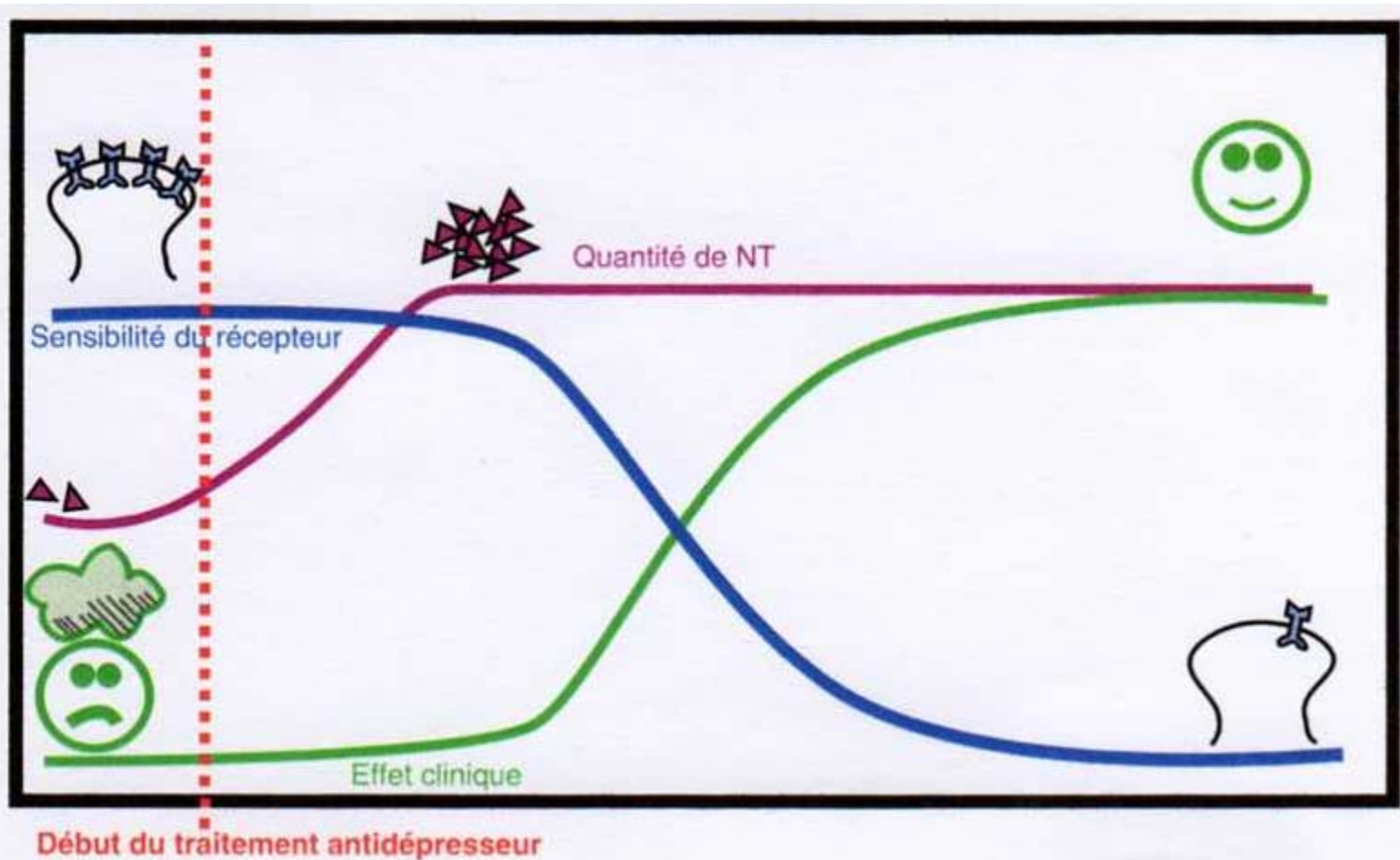
Neuroleptiques atypiques/PK

- Substrats CYP450 : interactions avec les inhibiteurs et inducteurs
 - 1A2 : olanzapine et clozapine
Ex : tabac = inducteur du 1A2
 - 2D6 : rispéridone, clozapine, olanzapine
 - Observance :
 - Formes orodispersibles : olanzapine, rispéridone
 - Formes IM
 - crise : olanzapine
 - forme retard : rispéridone
-

Antidépresseurs / PhD

- Effet commun : / ↑ neurotransmission monoaminergique
 - 5-HT
 - NA
 - Différentes classes :
 - Imipraminiques ou tricycliques
 - IMAO
 - ISRS
 - ISRSNA
 - Autres
-

Evolutions temporelles de trois effets des antidépresseurs : modifications cliniques, variation des neurotransmetteurs, changement de sensibilité des récepteurs



Antidépresseurs tricycliques/PhD

- Action antidépressive : blocage de la recapture de 5-HT et NA
 - Effets indésirables :
 - Blocage des récepteurs NA α 1 : vertiges, hypotension artérielle
 - Blocage des récepteurs H1 : prise de poids, somnolence
 - Blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques : constipation, vision floue, sécheresse buccale, somnolence, tachycardie
 - Surdosage : arythmie, arrêt cardiaque, crises comitiales (blocage des canaux sodiques cœur/cerveau)
-


Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

- Inhibition de la monoamine oxydase = enzyme responsable de la dégradation de NA, DA et 5-HT
 - IMAO-A : plus spécifiques de NA et 5-HT
 - IMAO-B : plus spécifique de DA
 - Réversibles ou irréversibles
 - Irréversibles MAO-A :
 - NA (aliments contenant tyramine) : crises hypertensives, hémorragies cérébrales = effet-fromage
 - 5-HT : syndrome sérotoninergique avec IMAO, ISRS, imipraminiques
 - **Risque d'interactions médicamenteuses**
 - Commercialisés en France et indiqués dans les troubles dépressifs :
 - Non sélectif : iproniazide
 - Sélectif MAO-A : moclamine
-

Inhibiteurs sélectifs de recapture de 5-HT

- Blocage puissant et sélectif de la recapture de 5-HT
 - ➔ moins d'effets indésirables que les imipraminiques et IMAO
 - Structure chimique différente entre les molécules
 - Molécules commercialisées en France en 2007 : fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine
 - Principaux effets indésirables : nausées, vomissements (syndrome sérotoninergique), hyponatrémie (hypersécrétion d'ADH), insomnie, troubles sexuels, convulsions
 - Syndrome sérotoninergique : hyperthermie, raideur, collapsus
 - Autres indications que dépression
-

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de 5-HT et NA

- Action pharmacodynamique centrale des imipraminiques sans leurs effets indésirables
 - Effets indésirables :
 - Idem ISRS
 - Liés à  NA : troubles cardio-vasculaires
 - Molécules commercialisés en France en 2007
 - Venlafaxine
 - Milnacipran
-

Autres antidépresseurs

- **Miansérine** : essentiellement NA par blocage α_2 pré-synaptique. A forte dose blocage des récepteurs 5-HT₂ post-synaptiques
 - **Mirtazapine** : blocage des récepteurs α_2 pré-synaptiques $\Rightarrow \nearrow$ NA + 5-HT
+ blocage des récepteurs H₁ : anxiolytique mais aussi prise de poids, somnolence
 - **Tianeptine** : stimulant de la recapture de la 5-HT (paradoxal)
-

Antidépresseurs/PK

- Système enzymatique CYP450
 - Substrats
ex : imipramine 1A2
 - Inhibiteurs
ex : ISRS 2D6, 3A4
 - Attention aux interactions médicamenteuses
 - Polymorphisme génétique
 - $T_{1/2}$ très variable d'une molécule à l'autre
 - ex : fluoxétine 4-16j (métabolite actif)
-

Thymorégulateurs

- Lithium
 - Certains anti-épileptiques
 - Acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide
 - Carbamazépine
 - Antipsychotiques
 - ex : olanzapine
-


Lithium/PhD

- Mécanisme d'action multiple et mal élucidé
 - Cation Li^+ mime les effets du Na^+ sur les tissus excitables (canaux sodiques voltage-dépendants)
 - Modification de systèmes de seconds messagers
 - Action sur phosphatidyl inositol (protéine G)
 - Diminution hormone productrice de AMPc
-

Lithium/PK

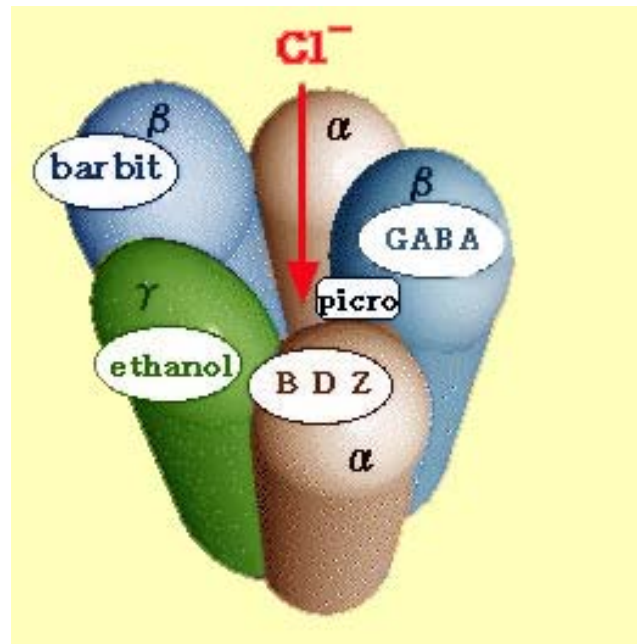
- Administration PO
 - Index thérapeutique étroit
 - Élimination rénale : compétition avec l'élimination du sodium $\longrightarrow \nearrow$ $[\text{Li}^+]$ en cas d'insuffisance rénale, interactions médicamenteuses (diurétiques thiazidiques, AINS, IEC)
 - Contrôle de la lithémie
 - Instauration du traitement
 - Changement de posologie
 - Modification des traitements associés
 - Modifications physiopathologiques
-

Anti-épileptiques

- Action sur canaux ioniques Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
 - Carbamazépine, acide valproïque, etc
 - Attention aux interactions médicamenteuses
 - Carbamazépine : inducteur CYP450
 - Index thérapeutique étroit  suivi thérapeutique pharmacologique
-

Benzodiazépines

- Mécanisme d'action : modulation allostérique du récepteur GABA-A \longrightarrow \nearrow du passage du chlore dans le canal \longrightarrow inhibition de l'activité cellulaire



Benzodiazépines

- Effets pharmacodynamiques
 - Anxiolytique
 - Sédatif-hypnotique
 - Myorelaxant
 - Anti-convulsivant
 - Amnésiant : amnésie antérograde
 - Tolérance, dépendances physique et psychique : variable selon la $T_{1/2}$
-

Benzodiazépines/PK

- Administration PO, IM
 - $T_{1/2}$ très variable d'une molécule à l'autre, métabolite actif dans certains cas : de 8h à 150h
 - Interactions : alcool, barbituriques
-

Buspirone

- Système sérotoninergique
 - Agoniste des récepteurs 5HT1A pré-synaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5HT1A post-synaptiques
 - Action anxiolytique sans effets indésirables des benzodiazépines mais délai d'action de 1 à 3 semaines
-

Autres molécules utilisées à visée anxiolytique

- Anti-histaminiques H1 : hydroxyzine
 - Carbamates : méprobamate
 - Proche des barbituriques au niveau pharmacologique
 - **Index thérapeutique étroit** : surdosages, intoxications médicamenteuses volontaires, syndrome de sevrage
 - RMO : ne pas associer 2 anxiolytiques
-

Hypnotiques

- BZD ayant une demi-vie courte
 - Apparentés aux BZD
 - Molécules ayant une activité antihistaminique H_1 (effets indésirables anticholinergiques)
 - Doxylamine
 - Alimémazine : phénothiazine
 - RMO : ne pas associer 2 hypnotiques
-

Apparentés aux BZD

- Action rapide et de courte durée
- Fixation au site omega situé près de celui des BZD sur le récepteur GABA-A
 - ex : zopiclone, zolpidem