



[Page d'accueil](#)

[Page d'accueil](#)

[Sommaire](#)

[Avertissement](#)

[Ecrire](#)

[Recherche](#)

[Répertoire](#)

[Livres d'or](#)

[Sommaire du cours](#)

[Télécharger](#)

[L'utilisation du Lithium](#)

[Les antidépresseurs](#)

[Les anxiolytiques](#)

Les médicaments des troubles de l'humeur

INTRODUCTION

On parle de troubles de l'humeur quand la thymie (ou humeur) quitte la zone de normalité pour s'installer dans un état pathologique. Ces états pathologiques sont de deux ordres:

- L'humeur dépressive quand elle se situe au delà de la tristesse normale, on entre dans le registre des épisodes dépressifs.
- A l'inverse, l'humeur peut-être expansive quand elle se situe au delà de la joie normale et entre dans le registre des états d'excitation et d'euphorie appelés épisodes maniaques.

L'épisode dépressif sévère le plus intense est l'épisode dépressif mélancolique. De même l'épisode expansif le plus caractéristique est l'épisode de manie. Les troubles bipolaires font altérer les états dépressifs majeurs avec des crises maniaques.[]

Traitement des troubles de l'humeur

Il existe de nombreux outils thérapeutiques:

- sismothérapie
- photothérapie
- psychothérapies
- médicaments que l'on range en 2 grandes classes:
 - Les sels de lithium (et [thymorégulateurs](#) analogues)
 - Les antidépresseurs

Les anxiolytiques et les [hypnotiques](#) s'ajoutent souvent à ces thérapeutiques. La mono thérapie est difficile.

I - UTILISATION DU LITHIUM

1°) Quelques définitions:

état maniaque : diagnostic posé devant un tableau d'excitation psychomotrice avec euphorie, jovialité, hyperactivité avec insomnie sans fatigue et troubles du comportement. Cette pathologie survient en général chez un patient présentant une psychose maniaco-dépressive connue.

Le diagnostic peut être difficile.

L'hospitalisation est souvent nécessaire :

- excitation intense
- dénutrition, amaigrissement
- troubles du comportement



- impossibilité de l'entourage à faire face

Le traitement requiert un thymo-régulateur en 1^{ère} intention ; dans les formes sévères, d'emblée on prescrit un neuroleptique qui réduit l'agitation :

- en monothérapie, le lithium a une activité antimaniaque propre qui demande plusieurs jours pour se manifester donc on l'emploie pour les accès maniaques peu sévères.
- en association le lithium potentialise le neuroleptique et permet d'en limiter la posologie.
- on emploie aussi la carbazépine (TEGRETOL[®]) 400 à 800 mg/24 h) ou le valpromide (DEPAKOTE[®] ou DEPAMIDE[®]) en seconde intention.

Psychose maniaco-dépressive ou troubles bipolaires : Elle fait alterner des épisodes dépressifs et des accès maniaques. Le traitement de fond fait appel aux thymo régulateurs (diminution de la fréquence et de l'intensité des crises)

2°) Indications des sels de lithium

A - Prévention des rechutes des troubles thymiques bipolaires ou psychose maniaco-dépressive

- Traitement de 1^{ère} intention des rechutes : 65 % des patients bipolaires répondent aux sels de lithium. 20 % peuvent espérer une rémission de leurs troubles avec une lithiémie comprise entre 0,5 et 0,9 mEq

B - Effet anti-maniaque bien étayé

- En 6 à 10 jours pour l'accès maniaque léger. Pour les sujets plus gravement atteints ou agités, les neuroleptiques sont plus rapides.

C - Traitement préventif de la dépression unipolaire récurrente

D - Dépression résistante

- Les sels de lithium ne sont pas un traitement de 1^{ère} intention d'un état dépressif isolé bien que leur efficacité soit supérieure à celle du placebo et comparable à celle des anti-dépresseurs imipraminiques, mais leur adjonction au traitement anti-dépresseur augmente son effet.

E - Action sur l'agressivité indépendante de l'humeur

3°) Effets indésirables

mineurs: nausées, troubles de l'équilibre, somnolence, constipation, asthénie, éruption maculo-papuleuse transitoire.

gênants:

Les plus fréquents :

tremblements des mains chez 25 à 50 % des sujets traités. Peuvent disparaître en réduisant la dose de lithium, mais aussi traitement par propranolol.



Centre Hospitalier Bélar

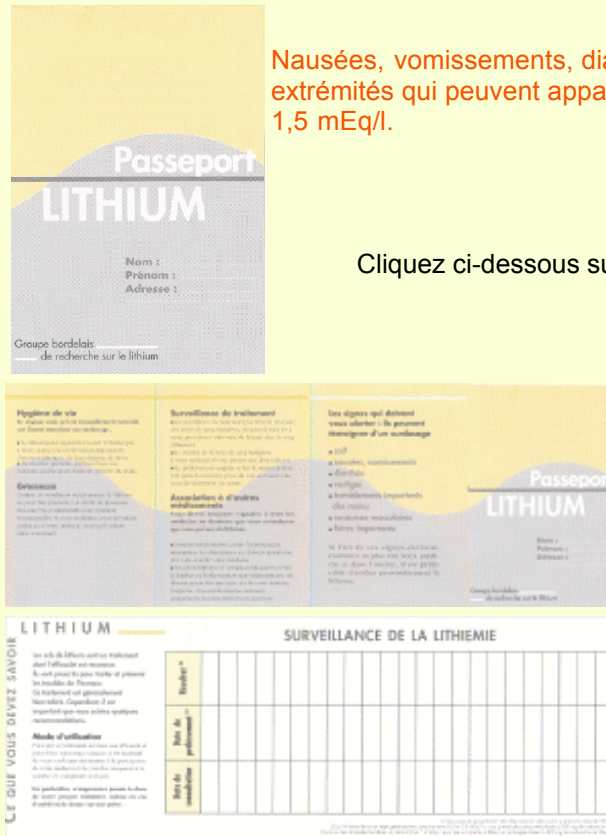
Établissement Public de Santé du Département des Ardennes

- prise de poids (4 kg en moyenne)
- troubles cutanés (acné, psoriasis), chute des cheveux
- syndrome polyurie-polydipsie après un an de traitement souvent modéré mais qui peut conduire à un diabète insipide (dose dépendant)
- signes biologiques asymptomatiques d'hypothyroïdie. (Si hypothyroïdie \square thyroxine).

4°) Risques d'intoxication au Lithium

Nausées, vomissements, diarrhées, tremblements des extrémités qui peuvent apparaître si la lithiémie atteint 1,5 mEq/l.

Cliquez ci-dessous sur l'image pour l'agrandir.



Cas particuliers pouvant provoquer une intoxication :



Toute perte sodée favorise la réabsorption tubulaire du sodium et du lithium
C'est à dire :

- régime sans sel
- traitement diurétique
- pertes digestives : vomissements, diarrhées
- sudation excessive



3 classes médicamenteuses diminuent l'excrétion urinaire du lithium :

- les diurétiques
- AINS
- IEC



Surveillance accrue également en association avec :

- IRS (rozac , loxyfral) risque de syndrome

- P F
- sérotoninergique)
- neuroleptique (syndrome confusionnel)
- tegreto (troubles neuro-toxiques)

5°) Conclusion

Le traitement est d'emblée de 3 ans le plus souvent. Arrêt si pas d'amélioration. Pas de dépendance donc pas de réaction de sevrage. En cas de résistance au lithium on peut proposer tegreto ou l'acide valproïque (Depakote ou Depamide).

Le traitement est bien codifié. Il faut une sélection des patients :

- récurrence d'un trouble maniaque ou dépressif dans les 3 ans suivant l'épisode initial
- patient informé, motivé et coopérant.

Il n'y a pas de pathologie contre-indiquant formellement un traitement. Attention à l'existence d'une insuffisance rénale ou cardiaque.

Contre indication : 1^{er} trimestre de grossesse et allaitement (test de grossesse chez la femme en période d'activité génitale).

Annexe
2 spécialités commercialisées

II - LES ANTIDEPRESSEURS (AD)

1°) Introduction: petit rappel sur l'état dépressif

Un dépressif voit son humeur modifiée. Dans le langage courant, on parle de bonne humeur ou mauvaise humeur. En médecine, on emploie le terme de thymie.

Le tonus affectif de base d'une personne est la thymie. Elle donne à sa vie psychique une certaine coloration et l'amène à ressentir le monde selon cette disposition personnelle. L'humeur a une plus ou moins grande stabilité chez un même sujet. On parle de troubles de l'humeur lorsque la thymie quitte la normalité.

L'humeur peut-être dite dépressive quand elle se situe au delà de la tristesse. En sens inverse, c'est l'accès maniaque. On parle de dépression légère, moyenne ou sévère.

L'épisode dépressif majeur (EDM) peut mener au suicide. Il n'y a pas une dépression mais des dépressions.

Quels sont les principaux symptômes de la dépression?

La vie psychique du sujet est modifiée (humeur dépressive quotidienne allant de



Centre Hospitalier Béclair
Etablissement Public de Santé du Département des Ardennes

la morosité à une intense douleur morale, dégoût de la vie, perte d'intérêt, sentiment de dévalorisation de culpabilité, ralentissement de la vie mentale -mémoire, imagination, raisonnement). Tout est pénible, tout demande un effort. Une conduite suicidaire peut apparaître. Le suicide apparaît comme une solution pour le malade.

A ce stade il faut faire attention au médicament qui lève l'inhibition et permet le geste suicidaire.

La vie somatique est aussi modifiée par altération du sommeil, de l'appétit. Une asthénie souvent sévère se manifeste.

La vie relationnelle également (contact difficile, idées négatives, tristesse, souffrance morale).

Formes cliniques : particulièrement variées ce qui rend le diagnostic difficile malgré

les classifications. Il existe des gradations dans l'intensité de la dépression. Les formes légères posent le rapport entre le normal et le pathologique (deuil, difficulté de la vie).

Si chacun n'est pas capable de faire une psychose maniaco-dépressive, chacun peut faire une réaction dépressive ou un état dépressif caractérisé.

Prévalence : sur une vie entière pour l'ensemble des troubles dépressifs, la prévalence est de 20%, 1% pour les troubles bipolaires.

La dépression est 2 fois plus fréquente chez les femmes, elle augmente avec l'âge. Elle est plus fréquente chez les personnes isolées et les chômeurs. 15% des dépressifs se suicident.

Un traitement antidépresseur bien conduit suffisamment longtemps avec un soutien psychologique est efficace dans 70% des cas. 10% des déprimés le resteront malgré les traitements.

C'est en 1957, en observant les effets euphorisants de l'Iproniaside (Marsilid[®]) utilisé alors comme antituberculeux., que furent découverts les premiers médicaments antidépresseurs. Les progrès effectués depuis, font que l'on dispose aujourd'hui de nombreux antidépresseurs bien tolérés. Ces traitements ne doivent pas faire oublier l'efficacité indéniable du recours aux psychothérapies. Le traitement ambulatoire est de loin le plus courant. L'hospitalisation est nécessaire en cas de dépressions très sévères.

Le traitement comprend trois étapes:

- régression de l'épisode aiguë
- consolidation pour éviter le rechute
- traitement préventif des récurrences, envisagé chez certains patients.

2°) Classement des AD

On peut classer les antidépresseurs selon:

- la structure chimique : Une seule classe homogène, celle des tricycliques.
- l'activité thérapeutique : Selon leur efficacité sur les différents types de dépression, on parle d'AD sédatifs, d'AD stimulants, d'AD intermédiaires.
- l'action sur le système de neurotransmission synaptique : Les théories biologiques de la dépression impliquent un dysfonctionnement synaptique des systèmes noradrenergiques et sérotoninergiques du système nerveux central.



Centre Hospitalier Bélaïr

Établissement Public de Santé du Département des Ardennes

Rappel: [noradrénaline et sérotonine sont des neurotransmetteurs.](#)

Cette hypothèse explique la dépression par le déficit de la noradrénaline et (ou) de la sérotonine.

Ces systèmes sont interconnectés et l'intervention sur un système est susceptible d'en modifier un autre. On utilise l'activité sur les systèmes de neurotransmission pour classer les différents antidépresseurs.

[Cette dernière classification](#) est la plus commode. C'est celle qui est actuellement utilisée.

3°) Choix d'un antidépresseur

Il faut d'abord poser l'indication. Des effets secondaires peuvent apparaître.

1: Poser l'indication:

→ l'épisode dépressif majeur (EDM). La dépression doit être suffisamment sévère pour être traitée. Si des aspects psychotiques accompagnent la dépression, un neuroleptique est ajouté pour un maximum d'efficacité.
→ autres indications psy comme:

- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)
- Prévention des attaques de panique
- Anxiété généralisée
- Anxiété névrotique
- Pédiatrie: énurésie et terreurs nocturnes

→ indications non psy comme:

- Algies rebelles
- Akinésie de la maladie de Parkinson

→ un cas de mauvaise indication. L'état maniaque est aggravé par un AD.

Le choix d'un AD dépend des caractéristiques du patient. Tous les produits ont la même indication mais les effets secondaires sont différents.

4°) Effets secondaires

→ Effets anticholinergiques. Ils se traduisent par une bouche sèche, une vision trouble, de la constipation et de la rétention urinaire. Donc à éviter chez les personnes âgées, les problèmes de glaucome ou de prostate.

Ces effets sont variables selon la molécule:

- | activité anticholinergique forte | activité anticholinergique faible |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| ● amitriptyline | ● trozodone |
| ● imipranine | ● mianserine |
| ● marprotiline | ● viloxazine |
| ● amoxapine | ● IRS |

- Effets sur le système nerveux central. Les AD imipraminiques et quelques AD de seconde génération sont des médicaments sédatifs car ils bloquent les récepteurs histaminiques H₁ au niveau central. Ce sont surtout l'amitryptiline, l'imipramine, la maprotiline, la miansérine. Cette activité sédatrice peut améliorer les troubles du sommeil surtout si ces médicaments sont administrés dans la soirée. Les autres AD sont plutôt stimulants. Les IRS semblent n'être ni stimulants ni sédatifs.
- Effets cardiovasculaires. Essentiellement avec les imipraminiques et les IMAO. Les imipraminiques ont des effets sur la conduction, le rythme, la contractilité du myocarde et la régulation de la pression orthostatique. Ces effets sont dosé dépendants.



5°) Posologie, mode d'administration et risques

Il faut apprécier la tolérance donc en général la posologie est progressive. Une dose unique le soir est possible. **La durée du traitement est de plusieurs mois (habituellement 6)**. L'activité du médicament ne se manifeste qu'après 2 ou 3 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement, il faut attendre 3 semaines de traitement à dose correcte avant de changer de molécule.

Un traitement urgent peut bénéficier de perfusion intraveineuse de tri cycliques pendant 10 à 15 jours. On augmente de 25 mg/jour. Un seul IRS existe en injectable

Seropram □ réservé aux hôpitaux (20 mg/j pendant 2 jours, puis 40 mg pendant 6 à 8 jours en perfusion lente 2H minimum; relais par la forme comprimé ensuite).

L'avantage de la voie parentérale est principalement psychologique. Le patient est alité, une surveillance rapprochée est instaurée car les avantages cinétiques sont limités.

Un risque de passage à l'acte suicidaire en début de traitement (10- 15 jours) est possible par levée d'inhibition.

L'association d'une benzodiazépine ne prévient pas le risque suicidaire.

En cas de doute sur ce risque, il faut hospitaliser.

Cas particulier des IMAO : Installation de préférence à l'hôpital, surveillance régulière de la TA . Le patient doit porter sur lui une fiche mentionnant les contre indications médicamenteuses et alimentaires. Le traitement doit être interrompu au moins

15 jours avant une autre prescription ou une anesthésie.



6°) Arrêt du traitement

La disparition des symptômes dépressifs ne doit pas faire diminuer trop rapidement la posologie. Pour les tricycliques, on diminue de 25 mg tous les 15 jours.

L'arrêt du traitement reste à l'appréciation du médecin selon l'évolution de la maladie.

Il n'y a pas de règles.

III - LES ANXIOLYTIQUES

Les anxiolytiques comptent au nombre des médicaments dont l'essor s'est

généralisé depuis les années 60.

Tout état anxieux n'appelle pas la prescription de tranquillisants dont la consommation est particulièrement élevée en France.

Les symptômes de l'anxiété ne deviennent pathologiques que lorsqu'ils atteignent un caractère invalidant.

Les médicaments anxiolytiques ont en commun de soulager les symptômes d'anxiété aiguë, subaiguë ou chronique. Ils doivent être associés à d'autres moyens en particulier psychothérapeutiques.

1°) Classification:

A - Les benzodiazépines (BZD)

Ensemble de substances assez homogènes sur le plan pharmacologique. Elles ont en commun, les particularités d'être:

- anxiolytiques
- sédatives
- myorelaxantes
- anticonvulsivantes
- amnésiantes.

Liste des Benzodiazépines les plus courantes

La pharmacologie varie d'une molécule à l'autre. Les demi-vies vont de 10 à 70 h. Les BZD en se fixant sur des récepteurs spécifiques facilitent la transmission gabaergique (le neurotransmetteur est le GABA) qui module l'ouverture d'un canal chlorique.

Jusqu'au début des années 1960, les médicaments anxiolytiques, utilisés en médecine appartenaient à la famille des barbituriques ; ils présentaient l'inconvénient d'avoir un effet sédatif marqué (sommolence, endormissement) et une dose excessive pouvait être mortelle.

A cette même époque sont découvertes, par hasard, les benzodiazépines, substances ayant d'excellents effets anxiolytiques mais peu d'effets sédatifs : leur utilisation devient vite banale. En 1975, le Valium est la drogue la plus vendue dans le monde. Aujourd'hui en France, la consommation de Benzodiazépines (Temesta, Tranxène, Lysanxia, Urbanyl...) est certainement excessive. Comment ces molécules agissent-elles au niveau cérébral ?

En 1977, on a démontré l'existence de récepteurs cérébraux spécifiques des benzodiazépines, récepteurs particulièrement abondants dans les zones contrôlant les émotions comme le système limbique. On a recherché alors quelle substance, présente dans le cerveau, se fixe normalement sur ces récepteurs.

En 1978, il est établi que le GABA, neurotransmetteur cérébral inhibiteur, stimule la fixation du Valium sur son récepteur. On démontre ensuite que la réciproque est vraie : le Valium active la fixation du GABA sur ses propres récepteurs. Ces résultats sont actuellement interprétés en admettant que les sites récepteurs spécifiques des deux molécules sont situés sur une même molécule, un récepteur-canal à Cl⁻.

"La synapse à GABA, cible privilégiée des médicaments "anti-angoisse".

B - Les carbamates

Par un mécanisme différent, ils agissent aussi sur les récepteurs GABA, comme les barbituriques et l'alcool. Le rapport bénéfice / risque de ces substances est



Centre Hospitalier Béclair

Établissement Public de Santé du Département des Ardennes

inférieur à celui des BZD. Leurs effets indésirables sont au moins égaux à ceux de BZD et leur toxicité aiguë bien supérieure. ☐

C - Les antihistaminiques

Le seul employé couramment est l'hydroxyzine (Atarax☐). Il a une action sédatrice.

D - Agonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5 HT1A

Un seul est commercialisé: buspirone (Buspar☐).

Son efficacité est à peu près égale à celle de BZD mais moins rapide. Pas d'effets sédatifs ni de dépendance.

E - Autres médicaments

Quelques AD ont démontré leur efficacité dans les troubles anxieux, en particulier les troubles paniques et les TOC (Effexor☐ dans le TAG).

Les ☐ bloquants, en particulier le propranolol, est utilisé dans les manifestations cardiaques au cours de situation émotionnelle transitoire.

2°) Critères de choix

	POUR	CONTRE
BENZODIAZEPINES (BZD)	<ul style="list-style-type: none"> ● action immédiate ● efficacité ressentie par un grand nombre de patients ● sédation recherchée 	<ul style="list-style-type: none"> ● risque de sédation ● troubles mnésiques ● risque de dépendance en quelques semaines (ou mois)
CARBAMATES et AUTRES Méprobamate	<ul style="list-style-type: none"> ● action immédiate ● efficacité ressentie par un grand nombre de patients ● sédation recherchée 	<ul style="list-style-type: none"> ● risque potentiel de dépendance ● sédation ● potentiel létal élevé en cas de surdosage volontaire ● induction enzymatique
ANTIISTAMINIQUES (Hydroxyzine)	<ul style="list-style-type: none"> ● pas de dépendance ● sédation recherchée 	<ul style="list-style-type: none"> ● sédation ● efficacité moins documentée
AGONISTES 5HT1A (Buspirone)	<ul style="list-style-type: none"> ● pas de dépendance ● pas de troubles mnésiques ● pas de sédation ● pas d'interaction avec l'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> ● délai d'action de plusieurs jours ● parfois nécessaire ● efficacité moins constante



3°) Pharmacologie

La plupart agissent comme agonistes GABAergique. Ils modifient plus ou moins directement la perméabilité cellulaire à GABA en modulant l'ouverture des canaux membranaires Cl⁻.

Cela concerne les BZD, les molécules apparentées, les carbamates, l'éthifoxine (Stresam[®]), les barbituriques et la plupart des anesthésiques.

D'autres agissent :

- sur les récepteurs H₁ de l'histamine (Atarax[®])
- sur les récepteurs sérotoninergiques (Buspar[®])
- sur les récepteurs dopaminergiques (Buspar[®]).

L'absorption est presque toujours totale mais variable quant à sa rapidité. La forme galénique est importante. Les gouttes agissent plus rapidement que les gélules ou les comprimés. La durée d'action est liée à la demi-vie d'élimination de la molécule et de ses métabolites. Il est classique de distinguer les BZD à demi-vie brève, intermédiaire ou prolongée.

La voie rectale n'est plus utilisée que pour les convulsions du nouveau né (soluté IM utilisé en rectale pour le diazepam). La voie IM ne garantit pas une résorption régulière mais une action retardée (fixation aux protéines musculaires). Ce n'est pas un traitement d'urgence.

Le traitement d'urgence est l'IV lente ou la perfusion sous surveillance médicale pour prévenir la détresse respiratoire.

Les anxiolytiques sont très bien tolérés **mais ils ont deux inconvénients majeurs: la sédation et le risque d'induire une dépendance.**

4°) Quand prescrit-on un anxiolytique?

Indications:

- crise d'angoisse aiguë
- trouble anxieux aigu réactionnel à un événement stressant
- angoisse durable (TAG)
- divers états dépressifs, névrotiques ou psychotiques où les anxiolytiques constituent un traitement d'appoint
- dans l'alcoolisme chronique, les anxiolytiques peuvent prévenir les complications les plus sévères du sevrage, l'épilepsie ou le DT.

Contre indications :

- Allergies aux BZD
- Insuffisance respiratoire sévère
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie
- La grossesse et la lactation.

5°) Comment prescrit-on un anxiolytique ?

D'abord les dosages les plus faibles en première intention. **Au delà de 4 mois la prise de doses trop fortes induit des états de dépendance psychique et physique.**



Centre Hospitalier Bélaïr
Etablissement Public de Santé du Département des Ardennes

La coprescription de BZD et (ou) de carbamate est rarement justifiée.

6°) Arrêt

L'arrêt doit être progressif par paliers sur plusieurs jours en raison des risques de syndrome de sevrage ou de rebond anxieux. Les interactions avec d'autres sédatifs (AD et neuroleptiques) augmentent le risque de somnolence de même que la consommation d'alcool (**augmentation des accidents du travail et de la circulation**).



Centre Hospitalier Béfair

Établissement Public de Santé du Département des Ardennes