

GENERALITES SUR LES PSYCHOTROPES

1) Définition :

Psychotrope : substance naturelle ou synthétique ayant une action sur le psychisme entraînant :

- * une modification de l'activité mentale et l'humeur
- *une modification de la conception du monde extérieur.

2) Classification

Psycholeptiques : diminution de l'activité mentale

- a) **Nooleptiques** : diminution de la vigilance, induction du sommeil : Hypnotiques barbituriques et non barbituriques
- b) **Thymoleptiques** : action sur l'humeur : Tranquillisants mineurs (anxiolytiques) ou majeurs (neuroleptiques)

Psychoanaleptiques : stimulation de l'activité mentale

- a) **Nooanaleptiques** : stimulation de la vigilance, peu d'indications thérapeutiques (amphétamines).
- b) **Thymoanaleptiques** : stimulation de l'humeur (antidépresseurs).

Psychodysleptiques : déviation de l'activité mentale, dépersonnalisants ou délirigènes, ne sont pas des médicaments (LSD).

Psychisoleptiques: régulateurs psychiques (stabilisants), ont une action psycholeptique (dans l'excitation) et action préventive (dans le dérèglement de l'humeur, thymorégulateurs) : sels de lithium, dipropylacétamide.

LES HYPNOTIQUES

1)- Définition : On appelle hypnotique toute substance capable d'induire et / ou de maintenir le sommeil.

Les hypnotiques ont en commun une action dépressive sur le SNC qui, selon la dose utilisée, entraîne un effet sédatif, un sommeil ou un coma. Ils ont été utilisés depuis très longtemps,

L'hydrate de chloral et les barbituriques sont :

- Les premiers hypnotiques sur le marché
- utilisation progressivement abandonnée du fait de leur risque toxicomanogène et de la gravité de leur intoxication aiguë.
- la dose toxique de l'ordre de 10 fois la dose hypnotique (index thérapeutique étroit)

Les hypnotiques actuels sont de la famille des benzodiazépines.

2)- Les caractéristiques cinétiques et métaboliques de l'hypnotique idéal

- a. Etre absorbé rapidement (10 - 15 minutes)
- b. Etre actif pdt au moins 5 à 7 H
- c. Préserver l'architecture du sommeil, sans diminution du sommeil profond et / ou du sommeil paradoxal
- d. Ne pas entraîner de dépression respiratoire, de troubles de la mémoire ...
- e. Ne pas avoir d'interaction avec d'autres traits ni avec l'alcool
- f. Ne pas entraîner d'insomnie rebond ni de dépendance
- g. Ne pas nécessiter une augmentation progressive des doses pour garder son efficacité
- h. Préserver une bonne vigilance diurne.

3)- Médicaments ayant des propriétés hypnotiques

a) Hypnotiques non barbituriques :

- **Les benzodiazépines**
- **Les benzodiazepines like**
- **Hydrate de chloral** : temps de demi-vie 4 min, rapidement transformé dans le foie par l'alcooldéhydrogénase en un métabolite actif, le trichloroéthanol (temps de demi-vie 8-12 h). Le trichloroéthanol sensibilise le myocarde envers les catécholamines.
- **Les quinolones** : metaqualone (MANDRAX®)
- **Divers**
 - Certains antihistaminiques H1** : hydroxyzine, diphenhydramine
 - Neuroleptiques** sédatifs (Largactil®, Nozinan®) réservés uniquement aux insomnies graves, souvent chez des sujets psychotiques ;
 - Plantes** : surtout l'extrait de valériane (seule ou associée à d'autres plantes : mélisse, crataegus, tilleul, passiflore, ...)

b) Hypnotiques barbituriques :

- Puissants calmants
- Ralentissent le système nerveux central
- Sédatifs hypnotiques.
- Découverts en 1864 par Fischer et Von Mering.
- Phenobarbital : TRT du grand mal et du petit mal
- Somnifères dans les années cinquante.
- Plusieurs effets thérapeutiques (insomnie, anesthésie, épilepsie,)
- Remplacés par les BZD (index thérapeutique plus large)
- Usage toxicomanogène

LES BARBITURIQUES

I)- Rappels physico – chimiques :

A- **Propriétés physiques** : cristallisés, incolores, inodores, saveur un peu amère, peu solubles dans l'eau, leurs sels de Na sont hydrosolubles

B- **Propriétés chimiques** : acides faibles, pKa [7.2 – 7.9], dérivent du Malonylurée

substi. en C5 : activité thérapeutique.

substi. en C2 : effet anesthésique

- selon pH du milieu, il existe 2 formes : enolique ou cétonique

II)- Classification :

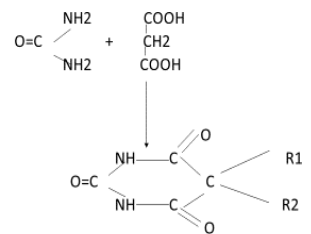
1. **Chimique** : *les Barb substi en C5

*les veronalides N substi en 1

*les thiobarb en C2

2. **Clinique ou thérapeutique** :

- À longue durée d'action : 8-12h : Barbitol ; Phénobarbital
- À courte durée d'action : 4 - 8 h : Pentobarbital Secobarbital
- À action ultra brève : 1 – 4 h : Thiopental Hexobarbital



III)- Cinétique :

1-Absorption :

***Orale** : la plus fréquente, lors d'intox volontaire.

.Dans l'estomac, pH acide, forme non ionisée liposoluble

.Absorption complète en ½ H à 3 H.

.Si ingestion massive : absorption(+) lente car : Le coma ralentit le péristaltisme intestinal stagnation dans le tractus, puis reprise de l'absorption. (2-3j)

***Rectale** : absorption plus rapide.

2-Distribution :

Diffusion dans tous les tissus (liposolubilité: SNC, tissu adipeux)

Traversent le LCR, lait, placenta.

3-Biotransformation : Conditionnée par la stabilité (liposolubilité)

.BARB d'action **longue** : peu ou pas de bioT car relativement hydrosolubles

.BARB d'action **intermédiaire** ou **courte** : bioT hépatique en métabolites inactifs

4-Elimination : Essentiellement urinaire

+s/f inchangée pour **BARB d'action longue** : $t_{1/2} > 18h$

+s/f métabolites inactifs/dégradation hépatique :

*BARB d'action intermédiaire : $t_{1/2} = 6-8h$

*BARB d'action courte : 3-4h

IV)- Mécanisme d'action pharmacologique

- Agonistes des récepteurs du GABA : augmentent la durée d'ouverture du canal chlore.
- Antagoniste du glutamate.

Il en résulte un **effet dépresseur sur le S.N.C.**

- Effet anticonvulsivant ou antiépileptique
- Sédation, sommeil, anesthésie
- Dépression respiratoire : à dose supra thérapeutique

Autres actions :

Tolérance pharmacodynamique et phénomènes de sevrage

Effet inducteur enzymatique

V)- Effets secondaires

- **Immédiats** : Ataxie, nystagmus, dépression respiratoire, collapsus cardiovasculaires
- **Liés à une utilisation chronique** : Anémie mégalo-blastique par déficit en folates, ostéomalacie, rhumatisme goutteux, augmentation des transaminases, γ GT, hépatite.
- **Grossesse : Risque tératogène** : Malformations mineures, malformations du tube neural liées à un déficit en acide folique non confirmées.

Autres effets secondaires

- Risque hémorragique chez le nouveau-né par déficit en vitamine K : hémorragie apparaissant dans les 24 h après la naissance.
- Syndrome de sevrage apparaissant entre le 3 et le 15^e jour : spasmes musculaires, tremblements, irritabilité, épilepsie.
- Risque d'accumulation du produit chez l'enfant en cas d'allaitement.
- Effets indésirables cognitifs à long terme à confirmer.

VI)- Toxicité :

A dose toxique l'action dépressive s'exerce sur le métabolisme oxydatif mitochondrial, elle atteint :

- ☉ **Centres corticaux** : troubles de la conscience, coma
- ☉ **Bulbe** : troubles respiratoires, hypotension
- ☉ **Moelle épinière** : baisse du tonus musculaire et des réflexes, stase veineuse, diminution du débit cardiaque.

DL50=10g

La toxicité est plus grave en cas d'ATCD respiratoires, cardiaques,... ou de toxicomanie.

VII)- Symptomatologie de l'intoxication aiguë

- **SNC** : somnolence, dysarthrie, ataxie, nystagmus, vertige, confusion, coma (d'abord avec, ensuite sans réactions à la douleur), modifications de l'EEG (jusqu'à l'EEG plat).

** Coma barbiturique : **Dans la 1/2h qui suit l'absorption** :

- Vomissements
- Signes nerveux de type alcoolique
- Sommeil invincible
- Céphalées

****Coma proprement dit** : coma aréflexique profond (calme, silencieux)

- Hypotonie, hypothermie
- Insensibilité totale
- Abolition des réflexes cornéens : pupilles étroites dans les stades précoces, puis dilatées (mydriase)

- **Respiration** : Une dépression respiratoire potentiellement dangereuse peut survenir déjà dans des stades précoces du coma.
- **Circulation** : hypotension artérielle, état de choc (hypovolémique).
- **Peau** : lésions cutanées bulleuses (4–7% des cas) et nécroses de pression chez le patient comateux (en général dans les 24 heures).
- **Appareil locomoteur** : rhabdomyolyse.

VIII)- Traitement :

a- T. symptomatique : Réanimation respiratoire (ventilation assistée), surveillance cardiorespiratoire, prévention des infections respi/urin : ATB

b- T. évacuateur : Lavage gastrique, aspiration du contenu gastrique, administration du charbon activé si coma, intuber et ventiler.

c- T. épurateur : Alcalinisation/perfusion (sérum glucosé, bicarbonates, mannitol) B lents, diurèse forcée, hémodialyse:inutiles

d- surveillance : ionogramme/2h, réserve alcaline, contrôle du pH sanguin, EEG, ECG

IX)- Evolution

- ☉ Température s'élève progressivement (cœur et respiration normaux, hyperazotémie, LCR normal), mort en 2 – 3 jours après 1 période de rémission.
- ☉ Dans les cas favorables : reprise de la conscience progressive=>guérison totale
- ☉ Certaines complications : cardiaque, pulmonaire, cutanée, polynévritiques.

X)- Analyse

**Extraction

Acidification puis extraction par un solvant organique

Urines (méthode de Griffon), sang (Bourdon et Younger), Viscères (méthode de Stas)

**Identification spécifique (analyse qualitative) :

Par micro cristallisation (DENIGES) en milieu acide

Par CCM (révélateur Lemaire)

Par des réactions colorées :

Réaction de Parri: réaction du gpt (CO NH CO) des BARB en milieu strictement anhydre avec le nitrates de cobalte (NO₃)Co et les vapeurs de NH₄OH => coloration violette (interférence avec les salicylés, non possible avec les dérivés N substitués, inapplicable en présence des sulfamides)

Réaction au Sulfate de mercure SO₄Hg : insolubilisation avec ions de métaux lourds, formation d'un précipité blanc.

**Dosage (analyse quantitative)

Par spectrophotométrie de formes (en fonction du pH):

Enolique: pKa=11.7-12.5=> forte absorption max=260nm

Cetonique: pKa=7.1-7.8=> faible absorption max=238nm

Par immunoanalyse (polarisation de fluorescence).

Par méthodes chromatographiques : HPLC, CPG