

Psychotropes

I-Définition:

« **Psycho** » = à l'esprit ou au comportement

« **Trope** » = qui agit, qui donne une direction

Psychotrope=Ensemble de composés d'origine naturelle ou synthétique qui agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique :

- **Fonctions intellectuelles** = Noo-étique :la conscience, la vigilance, la mémoire, et l'association des idées
- **Fonctions affectives** = thymo-étique :l'émotion, les sentiments, l'humeur, la conscience morale et les jugements de valeur.

II-Classification des Psychotropes:

- a) **Classification selon Delay et Deniker (1957)** :en fonction de leur activité sur SNC
- ❑ **Psycholeptiques** :Sédatifs psychiques, ralentissant l'activité du système nerveux
 - **Nooleptiques** : Inducteurs du sommeil, hypnotiques: carbamates, BZD, barbituriques.
 - **Thymoleptiques** :dépriment l'humeur et créent un état d'indifférence psychomotrice :les neuroleptiques, anxiolytiques.
 - ❑ **Psychoanaleptiques** :Excitants psychiques, accélérant l'activité du système nerveux.
 - **Nooanaleptiques** : stimulants de la vigilance : amphétamines.
 - **Thymoanaleptiques** : stimulants de l'humeur : antidépresseurs
 - ❑ **Psychodysleptiques** :Perturbateurs psychiques, perturbant l'activité du système nerveux,
 - **Hallucinogènes** : mescaline, peyotl, kétamine, phencyclidine, LSD
 - **Stupéfiants** : morphine, héroïne, opium
 - **Producteurs d'ivresse** : l'alcool
 - **Régulateurs de l'humeur** tels que les sels de lithium
- b) **Autres classifications** :
- ❑ **Classification selon Pelicier et Thuillier (1991)** :reprise de la classification de Delay et Deniker pour la moderniser :
 - **Dépresseurs du système nerveux central**: alcool, hypnotiques (barbituriques), les tranquillisants (benzodiazépines), les neuroleptiques et les analgésiques (opiacés, morphine, héroïne...);
 - **Stimulants** : les stimulants mineurs (café, tabac), les stimulants majeurs(amphétamines, anorexigènes, cocaïne, ecstasy), les stimulants de l'humeur(antidépresseurs)
 - **Hallucinogènes ou perturbateurs** : le chanvre indien, les solvants (éther, colles), les anesthésiques volatils, le LSD, la mescaline,la psilocybine, la kétamine, etc.
 - ❑ **Classification selon Peters (1991)** :
 - Psychostimulants : accélèrent le fonctionnement du système nerveux
 - Psychédéliques : perturbent le fonctionnement du système nerveux
 - Psychosédatifs : ralentissent le fonctionnement du système nerveux
 - Antidépresseurs : ralentissent le fonctionnement du système nerveux après une phase
 - D'excitation.

BARBITURIQUES

I-Définition:

Barbituriques=dérivés de substitution de l'acide barbiturique, Puissants calmants ralentissant le SNC, classifiés comme sédatifs hypnotiques, forment un groupe de substances homogènes au point de vue chimique et pharmacologique .

Classe chimique	Uréides à chaine fermée
Classe pharmacologique	Psycholeptique-Nooleptiques
Structure	
Utilisation	<p>Anciennement: hypnotiques :arrêter en 1997 et largement remplacé par celui des benzodiazépines du fait du :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Index thérapeutique étroit. - Nombreuses interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques). - Toxicité élevée en cas de prise massive. - Risque d'abus en raison de leurs effets toxicomanogènes (forte tolérance, dépendance physique et psychique majeure, syndrome de sevrage si arrêt brutal). <p>Récemment: antiépileptiques - anesthésie générale</p>
Propriétés physico-chimiques	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Poudres blanches bien cristallisées <input type="checkbox"/> Inodores, Saveur un peu amère <input type="checkbox"/> Très peu soluble dans l'eau ; sauf en milieu très alcalin <input type="checkbox"/> Soluble dans les solvants organiques: l'alcool, l'éther et le chloroforme <input type="checkbox"/> Acides faibles <input type="checkbox"/> pka [7.2 – 7.9] <input type="checkbox"/> Dérivent du Malonylurée

II-Relation structure activité :

- Acide barbiturique = dépourvu d'activité thérapeutique
- Substitués en C5 par des radicaux R1, R2 :
 - Si R1, R2 sont des chaines ramifiées=pouvoir sédatif ou hypnotique
 - Si R1, R2 sont des chaines aromatiques=pouvoir anticonvulsivant
 - Si R1, R2 sont des chaines alkyls insaturées, halogéné ou action maximale rapide et brève.
- Substitué en N1 méthyle à la place d'un H =véronalides
- Substitué en C2 : soufre au lieu de l'oxygène = thiobarbituriques :augmentation de la liposolubilité qui conditionne l'induction du sommeil et sa durée d'action = pouvoir anesthésique.

BARBITURIQUES

III-Classification des barbituriques :

- ❑ **Action ultra brève 1 - 4 heures:**
 - Utilisés en anesthésie
 - Administrés / inj IV sous forme de sel
 - Action très rapide
 - Très courte durée
 - Propriétés générales :Très lipophiles+ forte fixation sur les protéines plasmatiques (>70%)+distribution et redistribution rapides
 - Ex : thiopental,hexobarbital...
- ❑ **Action à courte durée d'action 4 - 8 heures :**
 - Sédatifs hypnotiques typiques
 - Retirés du marché
 - Action relativement rapide :10-15 min
 - Courte durée
 - Propriétés générales :Très lipophiles +forte fixation sur les protéines plasmatiques(70%)
 - Ex : pentobarbital ,secobarbital...
- ❑ **Action à longue durée d'action >8 heures :**
 - Mauvais hypnotique
 - Anticonvulsivant typique
 - Action lente 30-60 min
 - Durée de l'effet longue
 - Propriétés générales :Faiblement lipophile +faible liaison avec les protéines plasmatiques (<40%)
 - Ex : phenobarbital...

IV-Toxicocinétique :

a) Absorption :

Voie Orale :

- ❑ Passive , complète et rapide
- ❑ absorbés au niveau gastrique,sous forme non ionisée (pH acide)→ en ½ H -3 H.
- ❑ **BD: 80-90%**

En cas d'ingestion massive :

- Action dépressive centrale
- ralentissement du péristaltisme intestinal.
- stagnation des BRB dans le tractus intestinal
- absorption plus lente, puis reprise au 2ème et 3ème jour après intoxication.

b) Distribution :

- ❑ **Au niveau sanguin :**ils se répartissent entre les hématies et le plasma :on les retrouve partiellement liés aux protéines plasmatiques (albumine) pour le phénobarbital (45 %) et plus élevée pour le thiopental (80 %).

BARBITURIQUES

- ❑ **Au niveau tissulaire :** Barbituriques diffusent à partir du sang dans tout l'organisme avec une tendance à se fixer dans les tissus nerveux et adipeux en raison de leur liposolubilité. Leur pénétration cellulaire dépend de leur **pKa** et leur liposolubilité
 - + le pKa augmente → + la forme moléculaire est élevée → Absorption cellulaire augmente.
 - Acidose favorise le passage intracellulaire des barbituriques alors que l'alcalose favorise l'issue cellulaire (traitement d'intoxication).

Ils Traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

c) Métabolisme :

Hépatique +++: au niveau des microsomes

Détoxification= Métabolites inactifs.

Ces biotransformations sont essentiellement conditionnées par leur stabilité (structure et liposolubilité) :

- Barbituriques très liposolubles → très métabolisés → action rapide.
- Barbituriques peu liposolubles → peu métabolisés → action lente mais prolongée.

Parmi les biotransformations subies par les barbituriques :

- ❑ **Oxydation des chaînes latérales: fixées sur le carbone en position 5 : voie majeure** (oxydation par CYP 2B et 3A) avec le phénomène d'induction enzymatique

➤ apparition de fonctions alcool, phénol, acide ou cétone

Exemple : phénobarbital → parahydroxyphénobarbital inactif éliminé dans les urine après conjugaison avec l'acide glucuronique ou sulfurique.

- ❑ **Désulfuration :** des thiobarbituriques, avec formation de leurs homologues oxygénés, qui suivent leur propre métabolisme
- ❑ **Déméthylation :** des barbituriques méthylés
- ❑ **Scission de la molécule :** avec production d'urée et d'acides organiques : voie mineure

d) Elimination :

Essentiellement urinaire: Les formes non ionisées peuvent subir une réabsorption tubulaire.

retardée: Plusieurs heures après l'ingestion

s/f inchangée =BRB d'action longue $t_{1/2} > 18h$

+s/f métabolites inactifs/dégradation hépatique

- BRB d'action intermédiaire: $t_{1/2} = 6-8h$
- BRB d'action courte: 3-4h

Demi vie :

- thiopental entre 10-15 heures
- phénobarbital 80-120 Heures.

- Autres voies :salive,bile , lait maternel....

BARBITURIQUES

V-Mécanisme d'action pharmacologique / Toxique:

a) Action au niveau du SNC

Agonistes des récepteurs du GABA (prés et post synaptique) :

GABA (acide δ -aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur. Les récepteurs GABA de type GABAA interviennent dans les effets des hypnotiques anxiolytiques. Leur activation déclenche une ouverture du canal ionique suite à un changement de conformation et augmente ainsi la perméabilité de la membrane neuronale aux ions chlorures conduisant à une hyperpolarisation.

Les barbituriques exercent leur action par le biais d'un renforcement GABAergique, c'est-à-dire une augmentation de l'inhibition médiée par le GABA au niveau du SNC. par leur action sur ces récepteurs inhibiteurs, diminueraient l'excitabilité des neurones en augmentant la durée moyenne d'ouverture du canal au chlore. A fortes doses, ils ouvrent ce canal même en l'absence de GABA.

Antagoniste du glutamate (AMPA).

b) Action d'induction enzymatique

En Cas d'intoxication, Cette action dépressive va atteindre:

Centres corticaux : augmentation de l'ouverture des canaux chlorés → Trouble de la conscience , coma

Bulbe : diminution des réflexes du centre de commande du rythme → Troubles respiratoires : hypoxie et anoxie aggravée par l'hypotonie des muscles glossopharyngés.

Moelle épinière : baisse du tonus musculaire et des réflexes :

→ Au niveau Gastro-intestinal : diminution du péristaltisme intestinal (reprise après 2 ou 3 Jours)

→ Au niveau Cardiovasculaire : Vasodilatation , hypotension artérielle

→ Au niveau Rénale : hypoperfusion rénale d'où l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Centre de thermorégulation : hypothermie

Facteurs aggravant l'intoxication :

- Alcool
- Insuffisance hépatique et rénale
- Grossesse

VI-Symptomatologie :

Doses toxiques : La dose toxique correspond grossièrement à 10 à 15 fois la dose thérapeutique

	Adulte	Enfant
Phénobarbital	1g	10-20 mg/kg
Thiopental	0,5 – 1g	20 mg/kg

Dose mortelle : 4 à 10g

BARBITURIQUES

a) **Intoxication aiguë :**

Les premiers symptômes apparaissent 30mn à 2 heures après ingestion selon la dose et le barbiturique en cause. Les principaux symptômes sont :

- ❑ **Troubles de la vigilance :** depuis l'ivresse barbiturique comparable à l'ivresse éthylique jusqu'au coma profond, calme, hypotonique, hyporéflexique.
- ❑ **Une dépression respiratoire centrale :** bradypnée souvent aggravée par un encombrement trachéobronchique et une pneumopathie de déglutition.
- ❑ **Signes cardiovasculaires** en cas d'intoxication massive : hypotension artérielle avec tachycardie réactionnelle.
- ❑ **Hypothermie :** conséquence d'un trouble central de la thermorégulation, de l'hypotonie musculaire et de la vasoplégie.

complications peuvent survenir : rhabdomyolyse, embolie pulmonaire, surinfection pulmonaire.

évolution est variable : la mort peut survenir par arrêt respiratoire, défaillance cardio circulatoire, défaillance rénale ou broncho-pneumopathie(2 ou 3 jours après). Dans les cas favorables, le sujet sort progressivement du coma et généralement sans séquelles.

b) **Intoxication chronique :**

Elle peut se caractériser par des troubles divers:

- Troubles neurologiques : ataxie locomotrice, trouble de caractère, de vue, mal adresse de mouvements et arthralgie
- Troubles psychiques: ébriété, manque de concentration, amnésie, délire
- Troubles cutanéomuqueux: éruption avec prurit ou manifestations œdémateuses et réactions allergiques
- ❑ **Tolérance :** Les barbituriques induisent une forte tolérance (besoin d'augmenter la dose pour avoir le même effet ceci est dû à une désensibilisation des Récepteurs GABA A)
- ❑ **Dépendance majeure:** à la fois physique et psychique.
- ❑ **Sevrage brutal:** induit un syndrome de manque comportant :agitation, anxiété , crampes abdominales, nausées et de vomissement, Convulsion , délire et hallucination.

VII-Traitement

a) **Traitement symptomatique :**

Réanimation respiratoire et cardiovasculaire

b) **Traitement évacuateur :**

- Lavage gastrique sous intubation:
 - Réalisée dans l'heure qui suit l'ingestion
 - Peut être même retardé jusqu'à la 12 H
- charbon activé adsorbe efficacement les barbituriques

c) **Traitement épurateur :**

- **Diurèse osmotique alcaline :** Faire une perfusion à sérum bicarbonaté et glucosé additionné de mannitol et de KCl →Alcaliniser le plasma et former des barbiturates alcalins à élimination rénale facile.
- **Hémodialyse:** en cas d'ingestion de doses très importantes

BARBITURIQUES

VIII-Toxicologie analytique :

a) Prélèvement

- Sang, urines , liquide de lavage gastrique
- Cheveux, tissus (Viscères)

b) **Extraction:** Extraction acide par éther diéthylique.

c) **Identification :**

- Réaction de parri :

Caractéristique du groupement CO-NH-CO : Réalisée sur le résidu d'extraction obtenu après évaporation des solvants, fondée sur la formation de complexe métalliques avec les sels de cobalt : N'est pas spécifique au barbiturique elle est aussi positive avec les hydantoïnes et elle est perturbée par les salicylés

- Réaction au **HgSO₄** : Insolubilisation avec ions de métaux lourds = Précipité blanc
- Chromatographie sur couche mince CCM : Révélation Lemaire(oxyde jaune de mercure) : taches blanchâtres

d) **Dosage :**

- Technique par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet :**

Méthode basée sur la variation de l'absorption dans l'UV d'un dérivé BRB en fonction du pH de sa solution aqueuse. On détermine la différence de Densité Optique entre 2 solutions de même concentration aux pH(10,5 et 13).mesure comparative à une gamme étalon de la différence de densité optique de l'extractum, soit entre le maximum (240 nm) et le minimum (260 nm) d'absorption, soit à une même longueur d'onde (260 nm) entre les deux pH d'ionisation de la molécule

- Techniques immunoenzymatiques :**

Repose sur la compétition pour un nombre limité de sites anticorps, entre les molécules de phénobarbital présentes dans l'échantillon et les molécules marquées.

Les techniques différentes par la nature du marquage:

- enzymatique : EMIT , CEDIA
- Fluorescent : FPIA , FIA
- Particule : PETINA

Techniques chromatographiques :

- CLHP-UV
- CLHP/SM ou CLHP/SM/SM.
- CPG-SM

e) **Interprétation :**

Le Phénobarbital :

- Concentrations thérapeutiques : 15 – 40 mg/l.
- Concentrations toxiques : > 50 mg/l, il existe une relation entre les taux plasmatiques et l'intensité du coma.

Un coma stade IV est généralement observé au-delà de 100 mg/l.

BARBITURIQUES

Thiopental : Concentrations toxiques : > 7 mg/l en respiration spontanée.

100 mg/l en ventilation assistée.

Concentrations létales : 10 à 100 mg/l en respiration spontanée.

A prendre en considération : associations avec dépresseurs (alcool), interactions médicamenteuses (acide valproïque ...)

le cadre d'un suivi thérapeutique, l'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement. Il en sera de même pour toute modification de la posologie.