

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES PSYCHOTROPES

Dr Emmanuel Haffen*, Pr Florence Thibaut**

* Service de psychiatrie de l'adulte, centre hospitalier universitaire, 25030 Besançon
emmanuel.haffen@univ-fcomte.fr

** Unité de psychiatrie, Inserm U 614, centre hospitalier universitaire de Rouen, UFR de médecine, 76031 Rouen
Florence.Thibaut@chu-rouen.fr

OBJECTIFS

PRESCRIRE ET SURVEILLER

un médicament
appartenant
aux principales classes
de psychotropes.

Les psychotropes seront abordés par classes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques, thymorégulateurs, hypnotiques, psychostimulants) selon un plan commun aux différentes classes comprenant pharmacologie clinique, indications, principes de prescription, surveillance, effets indésirables et contre-indications.

Antidépresseurs

En 1957, la découverte fortuite de deux substances totalement différentes, l'iproniazide (Marsilid), premier inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO), et l'imipramine (Tofranil), premier antidépresseur tricyclique, va rapidement révolutionner l'approche thérapeutique des dépressions. Si les antidépresseurs imipraminiques restent un traitement de choix des épisodes dépressifs les plus sévères, les IMAO de première génération n'ont plus qu'un intérêt anecdotique en raison de leur action non sélective associée à de multiples effets indésirables. Par la suite, de nombreuses molécules ont été développées avec mise sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques (tableau 1). Les antidépresseurs sont des médicaments thymo-analeptiques (qui relèvent l'humeur).

Pharmacologie clinique

Les antidépresseurs partagent une spécificité d'action sur les neuromédiateurs centraux : sérotonine, noradrénaline, dopamine. Les mécanismes d'action mettent en jeu d'autres systèmes de médiation, la régulation des récepteurs neuronaux, des seconds messagers, la sécrétion de facteurs neurotrophiques. L'administration des antidépresseurs s'effectue per os, la voie parentérale n'apportant pas de bénéfice pharmacocinétique en dehors des soins de *nursing* et de l'effet placebo surajouté. La biodisponibilité varie de 30 à 80 % selon les produits. Les antidépresseurs sont métabolisés au niveau hépatique. L'élimination s'effectue par voie biliaire et urinaire. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, en particulier au niveau métabolique. Les médicaments inhibiteurs des cytochromes P450 (CYP2D6, 3A3/4, 2C19) qui participent à l'élimination des antidépresseurs peuvent provoquer l'augmentation des taux sériques avec majoration des effets indésirables (imipraminiques). Inversement, certains antidépresseurs (fluvoxamine, paroxétine, fluoxétine) inhibiteurs des mêmes cytochromes P450 peuvent perturber le métabolisme de médicaments coprescrits, psychotropes et non psychotropes.

Indications

Les antidépresseurs sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés, d'intensité modérée à sévère, qu'il s'agisse des formes dites « endogènes » (dépression bipolaire des troubles bipolaires de type I ou II) ou plus réactionnelles, psychogènes, voire secondaires à une pathologie somatique. Ils sont également indiqués dans la prévention des rechutes dépressives (nécessité de traiter un épisode pendant au moins 6 mois à partir de la résolution symptomatique).

TABLEAU 1

Antidépresseurs

Spécialités	DCI	Polarité		Propriétés		
		stimulante	sédative	noradrénergiques adrénergiques	anticholinergiques	sérotoninergiques
Tricycliques						
Tofranil	imipramine	++	±	++	++	±
Anafranil	clomipramine	++	+	++	++	+
Prothiaden	dosulépine	+	+	+	+	-
Ludiomil	maprotiline	±	+	+	+	-
Défanyl	amoxapine	+	++	±	+	-
Quitaxon	doxépine	+	++	+	+	+
Élavil	amitriptyline	-	+++	++	++	+
Laroxyl	amitriptyline	-	+++	++	++	+
Surmontil	trimipramine	-	+++	+	+	-
IMAO						
Marsilid*	iproniazide	+++	-	±	-	+
IMAO A						
Moclamine	moclobémide	++	-	±	-	+
Humoryl	toloxatone	+	-	±	-	+
IRS						
Prozac	fluoxétine	++	-	±	-	+
Zoloft	sertraline	+	-	±	-	+
Séropram, Séroplex	citalopram	+	-	±	-	+
Déroxat, Divarius	paroxétine	-	±	±	-	+
Floxyfral	fluvoxamine	-	+	±	-	+
IRSNA						
Effexor	venlafaxine	+	±	+	±	+
Ixel	milnacipran	+	±	+	±	+
Cymbalta	duloxétine	+	±	+	±	+
NaSSA						
Norset	mirtazapine	-	++	+	±	+
Atypiques						
Stablon	tianeptine	±	±	±	±	±
Athymil	miansérine	-	±	+	±	-

* Nombreuses précautions d'emploi (régime alimentaire spécifique, interactions médicamenteuses). IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NaSSA : antidépresseur sérotoninergique spécifique et noradrénergique.

matique), dans la prévention des récives : traitement antidépresseur pendant 3 à 5 ans chez les sujets qui ont présenté au moins trois épisodes dépressifs en 5 ans. L'association chimiothérapie antidépressive et psychothérapie a fait la preuve de son efficacité. Les dépressions chroniques et résistantes nécessitent des stratégies thérapeutiques complexes qui relèvent d'un avis psychiatrique. L'intrication de troubles de la personnalité ou de conduites addictives rend plus aléatoire l'efficacité du traitement antidépresseur.

Les antidépresseurs sont utilisés dans d'autres pathologies psychiatriques telles que les troubles obsessionnels compulsifs, le trouble anxieux généralisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, la phobie sociale. Ils sont également prescrits dans le traitement de certains troubles du sommeil (insomnies, énurésie et narcolepsie), les douleurs chroniques (milnacipran), les douleurs au décours des maladies cancéreuses, les douleurs post-zostériennes, les migraines et névralgies (amitriptyline).

Principes de prescription, choix d'un traitement antidépresseur

Le choix d'un traitement antidépresseur s'articule autour de la connaissance de l'activité thérapeutique et des effets indésirables de la molécule, des antécédents du patient, de la sémiologie de l'épisode dépressif, des contre-indications et précautions d'emploi.

Un traitement antidépresseur est efficace dans le traitement de 60 à 70 % des épisodes dépressifs majeurs. Les antidépresseurs sédatifs sont utilisés dans les dépressions anxieuses, et inversement pour les psychotoniques (dépressions avec ralentissement psychomoteur). Chez les sujets présentant des antécédents dépressifs, le choix porte sur le traitement antidépresseur efficace et bien toléré lors de l'épisode précédent.

Il est indispensable d'informer le patient sur les effets attendus du traitement qui sont retardés par rapport à l'initiation du traitement (délai d'action de 15 à 21 jours), les effets indésirables possibles, la nécessité de poursuivre le traitement pendant une durée suffisante qui dépasse la résolution symptomatique. L'ensemble de ces précautions favorise l'observance thérapeutique.

L'initiation du traitement antidépresseur s'effectue à dose progressivement croissante en fonction de la clinique et de la tolérance jusqu'à une posologie efficace.

Le facteur principal d'échec à un traitement antidépresseur est la prescription à des posologies insuffisantes. En ambulatoire, il est nécessaire de revoir régulièrement le patient (une fois par semaine les 3 premières semaines) afin d'évaluer la tolérance, l'évolution de la symptomatologie, la nécessité d'ajustement de la posologie de l'antidépresseur ou des coprescriptions (anxiolytiques, hypnotiques). Un traitement sédatif peut être associé à un antidépresseur. Les anxiolytiques benzodiazépiniques ne protègent pas de la levée de l'inhibition qui peut apparaître dans les 48 à 72 heures après introduction de l'antidépresseur.

Les antidépresseurs de nouvelle génération ont un index thérapeutique plus élevé que les imipraminiques, ils sont préférés en ambulatoire, notamment chez les sujets à risque (impulsivité, antécédents de passage à l'acte suicidaire) et chez les sujets âgés ou présentant des comorbidités somatiques. Ils sont également mieux tolérés que les imipraminiques, surtout lors de prescriptions au long cours.

L'inefficacité d'un traitement antidépresseur n'est envisagée qu'après vérification du diagnostic (recherche de comorbidités), de l'observance, de la posologie et de la durée de prescription (au moins 4 semaines). L'alternative à une réponse insuffisante, à la persistance (ou à l'aggravation) de la symptomatologie consiste à changer d'antidépresseur, à avoir recours à un antidépresseur imipraminique à posologie efficace, à une association de deux antidépresseurs de propriétés pharmacologiques distinctes ou à l'électroconvulsivothérapie.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

La surveillance du traitement porte sur l'efficacité, la tolérance et l'observance thérapeutique. La durée du traitement à dose efficace est de 6 mois minimum à partir de la guérison symptomatique de l'épisode. L'arrêt s'effectue par paliers successifs sur plusieurs semaines afin d'éviter un syndrome de sevrage. Lors d'un traitement au long cours sur plusieurs années, l'arrêt est très progressif, sur plusieurs mois.

Les dosages plasmatiques des antidépresseurs peuvent être réalisés en routine pour l'adaptation posologique des antidépresseurs imipraminiques. Ils se pratiquent pour vérifier l'ajustement des doses en fonction du métabolisme hépatique, des interactions éventuelles lors d'associations médicamenteuses, de l'observance, et pour surveiller les patients à risque d'effets indésirables (fortes posologies, insuffisance hépatique, rénale, sujets âgés). En urgence, le dosage plasmatique permet de rechercher un surdosage, notamment lors d'une intoxication médicamenteuse volontaire (toxicité si taux > 450 µg/L).

Les effets indésirables les plus fréquents résultent de l'activité anticholinergique des imipraminiques : sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, dysurie.

Les effets cardiovasculaires sont observés avec les imipraminiques : hypotension orthostatique, tachycardie sinusale, troubles du rythme et de la conduction.

Les effets neurologiques associent sédation, troubles mnésiques, dysarthrie, confusion, convulsions, céphalées.

Les effets digestifs correspondent à des nausées, vomissements, hépatopathies.

Les effets hématologiques et cutanés sont très rares.

Les modifications de poids sont fonction du potentiel sédatif ou psychotonique de l'antidépresseur. La prise de poids est fréquente avec les imipraminiques sédatifs.

L'hyperprolactinémie s'observe avec les imipraminiques et la paroxétine.

La prescription prolongée d'imipraminiques peut engendrer une avitaminose B (stomatite, glossite, névrite optique rétro-bulbaire, polynévrite).

Le syndrome sérotoninergique survient essentiellement après association d'antidépresseurs prosérotoninergiques, de lithium à des prosérotoninergiques ou lors d'une intoxication aiguë à un prosérotoninergique. Les signes cliniques associent une confusion mentale, une hypomanie avec agitation, des myoclonies, des tremblements, une hypo- ou hypertension artérielle, une tachycardie, une diarrhée, des sueurs, des frissons, une hyperthermie, et, dans de rares cas, un coma avec hyper-réflexie. Le traitement curatif consiste à suspendre les traitements en cause et à prescrire une benzodiazépine, à mettre en place des mesures de réanimation dans les formes sévères.

Les contre-indications absolues aux antidépresseurs tricycliques sont : le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie prostatique, les coronaropathies, les troubles du rythme, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque décompensée, la grossesse, l'association aux IMAO.

L'épilepsie, l'insuffisance hépatique et rénale sont des contre-indications relatives.

Les contre-indications absolues aux IMAO A sont les IMAO non sélectifs, les triptans, la péthidine, le dextrométhorphane, les états délirants, les accès maniaques, les enfants de moins de 15 ans.

Les contre-indications relatives associent les morphiniques, sympathomimétiques, IRS, grossesse et allaitement. Les contre-indications absolues aux autres antidépresseurs se limitent aux IMAO non sélectifs.

TABLEAU 2

Principales indications des neuroleptiques chez l'adulte

Spécialités	DCI	États d'agitation, d'excitation, d'agressivité	États psychotiques aigus	États psychotiques chroniques	Fourchette posologique per os chez l'adulte (mg/j)
Phénothiazines					
Largactil	chlorpromazine	voie injectable	X	X	25-300 (jusqu'à 600)
Tercian	cyamémazine*	voie injectable	X	X	50-300 (jusqu'à 600)
Moditen	fluphénazine		X	X	25-300 (jusqu'à 800)
Nozinan	lévomépromazine*	voie injectable	X	X	25-200 (jusqu'à 400)
Piportil	pipotiazine		X	X	5-20 (jusqu'à 30)
Neuleptil	propériciazine		X	X	30-100 (jusqu'à 200)
Butyrophénones					
Haldol	halopéridol	voie injectable	X	X	1-20 (jusqu'à 40)
Dipipéron	pipampéron				20-120
Benzamides					
Solian	amisulpride		X	X	50-800 (jusqu'à 1 200)
Dogmatil, Synédil	sulpiride	voie injectable	X	X	200-1 000
Tiapridal	tiapride				200-300
Diazépines et oxazépines					
Léponex	clozapine**			X	150-450 (jusqu'à 600)
Loxapac	loxapine	X	X	X	75-200 (jusqu'à 600)
Zyprexa	olanzapine			X	5-20
Thioxanthènes					
Fluanxol	flupentixol	X	X	X	20-200 (jusqu'à 400)
Clopixol	zuclopenthixol	X	X	X	20-100 (jusqu'à 200)
Autres					
Abilify	aripiprazole		X	X	10-30
Risperdal	rispéridone		X	X	4-8

Principales indications des neuroleptiques chez l'adulte (suite)

FORMES « RETARD » (solutions injectables IM)			
Spécialités	DCI	Dosages unitaires (mg/ampoule ou flacon)	Posologie
Phénothiazines			
Modécate	fluphénazine décanoate	25/125	25-150 mg/3-4 semaines
Moditen action prolongée	fluphénazine énanthate	25/100	5-150 mg/2-3 semaines
Trilifan retard	perphénazine énanthate	100	50-300 mg/2-4 semaines
Piportil L4	pipotiazine plamitate	25/100	5-200 mg/2-4 semaines
Butyrophénones			
Haldol Decanoas	halopéridol décanoate	50	50-300 mg/4 semaines
Thioxanthènes			
Fluanxol LP	flupentixol décanoate	20/100	0-300 mg/2-3 semaines
Clopixol action semi-prolongée	zuclopendithol acétate	50/100	*
Clopixol action prolongée	zuclopendithol décanoate	200	200-400 mg/2-4 semaines
Autres			
Risperdal Consta	rispéridone	5/37,5/50	37,5-50 mg/2 semaines

* Ces neuroleptiques sont employés dans le traitement symptomatique de l'anxiété, en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles. ** La clozapine est réservée au traitement des schizophrénies évoluant depuis au moins deux ans en cas d'intolérance (ou de résistance) aux neuroleptiques classiques. Sa posologie initiale est de 12,5 mg par jour.

Neuroleptiques et antipsychotiques

La chlorpromazine a été utilisée pour la première fois en 1952 par Henri Laborit comme « stabilisateur végétatif ». En 1957, Jean Delay et Pierre Deniker définissent les critères de la classification pharmaco-clinique des neuroleptiques : action psycholeptique sans effet hypnotique ; action inhibitrice de l'excitation, l'agitation, l'agressivité ; action réductrice des états maniaques, des psychoses aiguës et chroniques ; effets neurologiques et neurovégétatifs importants ; action principalement sous-corticale.

Les neuroleptiques de nouvelle génération ou antipsychotiques n'entrent plus dans cette classification du fait de la réduction significative des effets secondaires neurologiques.

Pharmacologie clinique

Les neuroleptiques et antipsychotiques (tableau 2) sont des antagonistes dopaminergiques (effets antipsychotiques, effets extrapyramidaux et endocriniens) avec des propriétés antagonistes sérotoninergiques (effets antipsychotiques), antihistaminiques (sédation, prise de poids), anticholinergiques (effets atropiniques), antimuscariniques (troubles mnésiques et moteurs) et alpha-adrénoLytiques (hypotension orthostatique).

L'administration des neuroleptiques s'effectue par voie orale

ou intramusculaire (dans les situations d'urgence ou pour les formes à action prolongée). La résorption digestive est variable, les produits sont très lipophiles et subissent un catabolisme hépatique avec un effet de premier passage important. Les métabolites sont nombreux, certains majorent les effets de la molécule mère (phénothiazines). Ils sont éliminés par voie urinaire et biliaire.

Les neuroleptiques d'action prolongée se libèrent lentement par hydrolyse et agissent pendant plusieurs semaines.

Indications

Les neuroleptiques et antipsychotiques sont indiqués dans le traitement des psychoses aiguës, des psychoses chroniques et des états d'agitation. Ils peuvent être utilisés dans les troubles somatoformes et en association aux antidépresseurs dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs. Les indications non psychiatriques sont les nausées et vomissements, le syndrome de Gilles de La Tourette, les tics et chorées, le hoquet rebelle, les douleurs chroniques.

Principes de prescription

L'initiation d'un traitement neuroleptique doit être adaptée à la sémiologie clinique, aux symptômes prépondérants, ainsi qu'au stade évolutif de la maladie.

Les posologies sont progressivement croissantes, fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Les neuroleptiques d'action prolongée sont réservés aux pathologies chroniques (schizophrénie) en relais de l'administration du même neuroleptique par voie orale, lorsque le clinicien a un doute sur l'observance.

Les neuroleptiques unipolaires sont sédatifs, proportionnellement à la posologie.

Les neuroleptiques bipolaires (benzamides : sulpiride) et l'amisulpride sont soit sédatifs et antiproductifs (fortes posologies), soit désinhibiteurs (faibles posologies).

Il n'y a pas lieu d'associer deux neuroleptiques, ni d'administrer d'emblée un correcteur anticholinergique. La clozapine n'est indiquée que dans les schizophrénies résistantes.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

La surveillance d'un traitement neuroleptique est clinique et biologique. Il est nécessaire de surveiller l'apparition de signes extrapyramidaux (traitement par les antiparkinsoniens anticholinergiques), d'une agranulocytose, notamment avec la clozapine (Leponex), qui impose l'arrêt immédiat du neuroleptique. Le dosage plasmatique n'est pas réalisé en routine, son intérêt est limité du fait des nombreux métabolites actifs (observance, prescription chez l'enfant, résistance aux traitements, surdosage, interactions médicamenteuses).

Les effets secondaires sont nombreux : somnolence, syndrome dépressif iatrogène, confusion, symptômes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, dystonie, akathisie, tasikinésie) ou tardifs lors de traitements au long cours (dyskinésies tardives), effets atropiniques, hypotension orthostatique, troubles du rythme, constipation (attention aux risques d'occlusion), hyperprolactinémie, dysménorrhée, hépatopathies, prise de poids, troubles de la libido, diabète, dyslipidémie.

Le syndrome malin est un accident rare (incidence : 0,5 %) mais grave, avec mise en jeu du pronostic vital (20 % de décès sans traitement). Il associe une hyperthermie sévère avec pâleur, collapsus, sueurs profuses, rigidité extrapyramidale, hypotension, tachycardie, coma. Les examens biologiques montrent une élévation des CPK, LDH, ASAT et ALAT, une hyperleucocytose. Le traitement, non codifié, passe par des mesures de réanimation. De ce fait, toute hyperthermie non expliquée impose l'arrêt immédiat d'un traitement neuroleptique.

Il n'existe pas de contre-indications absolues aux neuroleptiques en dehors du phéochromocytome (benzamides), du glaucome à angle fermé (neuroleptiques anticholinergiques), du risque de rétention aiguë d'urine (neuroleptiques anticholinergiques), d'une hypersensibilité, d'un antécédent d'agranulocytose toxique (phénothiazines, clozapine), d'une porphyrie (phénothiazines), d'un allongement de l'espace QT (butyrophénones, pimozide, prudence extrême avec les autres neuroleptiques et antipsychotiques atypiques), d'une bradycardie < 65/min et d'une hypokaliémie (sultopride), du coma toxique.

Les contre-indications relatives sont nombreuses : épilepsie (notamment clozapine), insuffisance cardiaque, arythmies, angor, hypotension orthostatique, maladie de Parkinson, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire, grossesse et allaitement, diabète, sevrage à l'alcool, aux barbituriques et aux benzodiazépines.

Anxiolytiques

Les anxiolytiques sont des substances qui appartiennent à des classes chimiques distinctes, dont la propriété pharmacologique essentielle est d'agir sur le système GABAergique. Ils sont représentés par les benzodiazépines, les carbamates, les antihistaminiques, les azapirones, l'étofoxine et le captodiamine (tableau 3).

Pharmacologie clinique

L'effet agoniste GABAergique concerne non seulement les benzodiazépines mais également des apparentés tels que les carbamates, des hypnotiques non benzodiazépiniques (zolpidem, zopiclone) et des anesthésiques généraux. Toutes ces substances présentent des propriétés similaires associant : une action anxiolytique, sédatrice, myorelaxante, anticonvulsivante, amnésiante et accessoirement orexigène. Les anxiolytiques offrent une bonne biodisponibilité, le métabolisme est hépatique et l'élimination s'effectue par voie urinaire. L'absorption est quasi totale, seule la vitesse de résorption est variable :

- selon la formulation galénique : plus rapide avec les solutions buvables que les comprimés ou gélules ;
- selon la voie d'administration : plus rapide par voie veineuse que par voie sublinguale ou orale.

L'administration par voie intramusculaire ne présente pas d'avantages en termes de rapidité d'action, et la biodisponibilité est mauvaise et irrégulière. Elle est réservée aux situations où l'observance est compromise, lors d'un risque de surconsommation, ou pour obtenir un effet surajouté (effet placebo). Les métabolites intermédiaires sont actifs, et certains métabolites terminaux tels que l'oxazépam (Séresta) sont commercialisés. Leur utilisation est intéressante chez les insuffisants hépatiques. La distinction entre benzodiazépines à demi-vie courte, intermédiaire ou longue a peu d'intérêt en pratique clinique en raison des métabolites actifs. À la différence des barbituriques, les benzodiazépines ne sont pas inducteurs enzymatiques.

Indications

Les anxiolytiques sont indiqués en psychiatrie dans les troubles anxieux : anxiété généralisée et attaques de panique, troubles de l'adaptation, sevrage alcoolique, syndrome douloureux chronique, syndromes extrapyramidaux iatrogènes. Ils peuvent être associés aux antidépresseurs dans les troubles panique, l'anxiété phobique, les troubles obsessionnels compulsifs, voire être prescrits lors du traitement d'attaque d'un épisode dépressif caractérisé ou d'un épisode psychotique ou maniaque aigu avec une forte composante anxieuse.

Anxiolytiques

Spécialités	DCI	Posologie (mg/j)	Nombre de prises
Benzodiazépines			
Anxyrex Gé	bromazépam	3-12	1-3
Bromazépam GNR	bromazépam	3-12	1-3
Equitam	lorazépam	2-5	2-3
Lexomil	bromazépam	3-12	1-3
Lysanxia	prazépam	0-40	1-2
Nordaz	nordazépam	7,5-15	1
Novazam Gé	diazépam	5-20	2-3
Séresta	oxazépam	0-60	3-4
Témesta	lorazépam	2-5	2-3
Tranxène	clorazépate dipotassique	5-100	1-2
Urbanyl	clobazam	10-60	2-3
Valium Roche	diazépam	5-20	2-3
Véatran	clotiazépam	10-30	1-3
Victan	loflazépate d'éthyle	1-3	2
Xanax	alprazolam	0,5-4	2-3
Buspirone			
Buspar	buspirone	15-60	3
Hydroxyzine			
Atarax	hydroxyzine	50-100	3-4
Méprobamate			
Équanil	méprobamate*	600-1600	3-4
Autres			
Covatine	captodiame	150	3
Stresam	étifoxine	150	3

* Utilisation limitée par voie injectable, et contre-indication lors de la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux.

Principes de prescription

Les anxiolytiques constituent une vaste classe thérapeutique dont le spectre d'activité est souvent similaire.

Les effets recherchés lors de la prescription de benzodiazépines sont l'anxiolyse, l'induction du sommeil et l'effet myorelaxant.

Ils sont efficaces rapidement, dès la première prise, sur une courte période.

Il est indispensable de poser correctement l'indication, en raison notamment d'une surconsommation fréquente. Leur utilisation dans l'anxiété situationnelle mineure est un non-sens, ils n'ont pas d'action préventive et leur effet est symptomatique et transitoire. La prescription initiale s'effectue à la posologie la plus

faible possible, progressivement croissante, adaptée au patient (en fonction de l'âge, des pathologies somatiques, notamment hépatiques et rénales, du poids) et pendant une durée limitée. À posologie habituelle, la répartition est fractionnée sur le nyctémère en deux ou trois prises.

À la différence des benzodiazépines, la buspirone a une activité retardée et inconstante après une semaine de traitement. Elle n'entraîne pas de dépendance, ni de troubles mnésiques, et la sédation est modérée.

Les carbamates sont très efficaces mais provoquent une sédation marquée avec une toxicité importante lors d'ingestion massive, un effet inducteur enzymatique et induisent un risque de dépendance.

La prégabaline (Lyrica) est une alternative intéressante aux benzodiazépines dans le traitement du trouble anxieux généralisé, en raison de son absence de risque de dépendance. Les antihistaminiques tels que l'hydroxyzine (Atarax) ont l'avantage de ne pas provoquer de dépendance, mais leur efficacité est moins constante et ils présentent, en ce qui concerne l'hydroxyzine, des effets secondaires anticholinergiques.

Les bêta-bloquants, en particulier le propranolol (Avlocardyl), sont indiqués dans les manifestations fonctionnelles cardiovasculaires lors de situations émotionnelles transitoires, mais n'ont pas d'effet anxiolytique propre.

TABLEAU 4

Score de Tyrer (1983)

Facteurs	Scores
Posologie moyenne élevée	2
Traitement poursuivi plus de 3 mois	2
Antécédents de dépendance	2
Demi-vie de la molécule courte	1
Augmentation des doses	2

Score total : pas de risque (0), risque faible (1-3), risque fort (4-6), dépendance presque certaine (7-9).

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

Les anxiolytiques sont généralement bien tolérés, les effets indésirables sont rares, les interactions médicamenteuses limitées. Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence diurne (qui pose le problème de l'utilisation de machines, dont la conduite automobile), les troubles mnésiques (généralement moins importants que ceux générés par l'anxiété) et, chez le sujet âgé, le risque de chute lié à l'effet myorelaxant. L'effet sédatif est renforcé par la coprescription d'autres psychotropes.

La prescription ne doit pas être isolée et doit s'accompagner d'une prise en charge psychothérapique. L'effet du traitement s'évalue sur deux semaines. En l'absence de résolution symptomatique, il est nécessaire de revoir le diagnostic. La surveillance des taux plasmatiques n'a aucun intérêt en dehors de la recherche d'une intoxication aiguë. Les risques majeurs en cas de traitement prolongé sont l'accoutumance, la dépendance physique et psychique, l'usage toxicomaniaque. L'arrêt doit s'effectuer progressivement, par paliers successifs, afin d'éviter un effet rebond de l'anxiété, voire, dans de très rares cas, un état de mal épileptique. Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines, variable dans son intensité, s'inscrit dans le cadre général des manifestations liées à l'arrêt d'hypno-sédatifs : barbituriques, carbamates et alcool. Le score de Tyrer (1983) permet d'apprécier le risque de dépendance (tableau 4).

Les anxiolytiques sont fréquemment utilisés par les patients lors de passage à l'acte suicidaire. Si le risque légal est faible, ils ne doivent pas masquer une prise concomitante de substances plus toxiques telles que les antidépresseurs imipraminiques. Les carbamates et l'hydroxyzine peuvent être toxiques à forte dose (troubles cardiovasculaires corrélés à la méprobamatémie). L'hospitalisation est indispensable, tant pour évaluer les conséquences physiques que pour rechercher les causes et proposer des solutions à la résolution de la crise suicidaire (recommandations de l'ANAES).

Il n'existe que de rares contre-indications absolues à l'utilisation des benzodiazépines : l'hypersensibilité, la myasthénie, l'insuffisance respiratoire sévère, les apnées du sommeil et l'encéphalopathie hépatique. La prégabaline ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose. Les benzodiazépines doivent être prescrites pendant le premier trimestre de grossesse, au cours de l'allaitement maternel ainsi que chez l'enfant en raison du risque surajouté de conduites addictives ultérieures.

La vigilance est accrue chez les sujets insuffisants hépatiques et rénaux, toxicomanes (contre-indications : flunitrazépam [Rohypnol], clorzépatate dipotassique [Tranxène], dans sa présentation la plus dosée), pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (risque d'hypotonie, de détresse respiratoire à la naissance, de syndrome de sevrage chez le nouveau-né).

Hypnotiques

Les hypnotiques (tableau 5) représentent une classe pharmacologique proche des anxiolytiques, dont les propriétés sédatives sont privilégiées. Il s'agit essentiellement de benzodiazépines ou d'apparentés, sachant que les barbituriques ne doivent plus être utilisés dans les troubles du sommeil. Accessoirement, certaines substances dont l'effet hypnotique est secondaire sont prescrites dans cette indication, en particulier les neuroleptiques sédatifs (Nozinan, Tercian, Théralène), en gardant présent à l'esprit le risque de dyskinésies tardives, et les antihistaminiques (Atarax, Donormyl).

Indications

Les indications des hypnotiques doivent se limiter aux insomnies occasionnelles. La durée de prescription doit être la plus réduite possible et ne devrait pas dépasser 4 semaines, sauf exception. L'association d'hypnotiques n'a pas d'intérêt sur le plan thérapeutique.

Le choix est fonction du type d'insomnie : d'endormissement, par réveils multiples ou mixte. Les apparentés aux benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire, zopiclone (Imovane) et zolpidem (Stilnox) sont préférentiellement utilisés dans le traitement des insomnies d'endormissement et du sujet âgé.

Prescription et surveillance des psychotropes

POINTS FORTS À RETENIR

- La prescription d'un traitement psychotrope répond à une démarche de soins logique, après un diagnostic précis, en tenant compte des comorbidités psychiatriques et somatiques, des précautions d'emploi et des contre-indications.
- La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible.
- L'objectif, en dehors du fait de traiter de manière adaptée les patients qui souffrent de troubles psychiatriques, est de limiter les abus, notamment en matière de consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques.



Surveillance, effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables ainsi que les contre-indications sont ceux des classes pharmacologiques correspondantes. Les insomnies rebonds sont principalement décrites avec les hypnotiques à demi-vie courte et prescrits à de fortes posologies.

Zopiclone et zolpidem peuvent induire une anxiété de sevrage analogue à l'insomnie rebond, en particulier chez les sujets anxieux. En raison des potentialités toxicomaniaques du flunitrazépam (Rohypnol), la prescription est limitée à 14 jours avec dispensation fractionnée pour 7 jours. L'utilisation de neuroleptiques à visée hypnotique (alimémazine, Théralène) expose au risque d'effets neurologiques tardifs (dyskinésies tardives).

Thymorégulateurs

Les régulateurs de l'humeur constituent une classe pharmacologique restreinte représentée par les sels de lithium (Téralithe, Neurolithium), la carbamazépine (Tégréto) et l'acide valproïque (Dépakine), valproate (Dépakote) ou valpromide (Dépamide). Ces trois dernières substances ont des potentialités équivalentes dans les indications psychiatriques. Le valproate a l'indication (AMM) pour le traitement des épisodes maniaques de la maladie maniaco-dépressive en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. Le valpromide est proposé dans la prévention des rechutes chez les sujets souffrant d'un trouble bipolaire de type I et présentant une contre-indication au lithium. L'acide valproïque, à la différence de la pratique dans les pays anglo-saxons, n'a pas d'AMM en France pour le traitement des troubles bipolaires.

Spécialités	DCI	Posologie (mg/j)	Prises
Benzodiazépines			
Havlane	loprazolam	0,5-1	Au coucher
Mogadon	nitrazépam	2,5-10	Au coucher
Noctamide	lormétazépam	0,5-2	Au coucher
Normison	témazépam	10-20	Au coucher
Nuctalon	estazolam	1-2	Au coucher
Rohypnol	flunitrazépam*	0,5-2	Au coucher
Zolpidem			
Ivadal, Stilnox	zolpidem	10-20	Au coucher
Zopiclone			
Imovane	zopiclone	7,5	Au coucher
Autres (antihistaminiques, benzodiazépines/neuroleptiques)			
Donormyl	doxylamine succinate	7,5-30	Au coucher
Mépronizine	acépromazine/méprobamate	1 cp	Au coucher
Noctran	acépromazine/acéprométazine	1 cp	Au coucher
Nopron	niaprazine	7,5-30	Au coucher
Théralène	alimémazine	5-20	Au coucher

* Prescription limitée à 2 semaines.

Pharmacologie clinique

Les thymorégulateurs agissent directement sur les neuromédiateurs tels que la sérotonine, ont un effet stabilisateur de membrane et modifient les activités enzymatiques protéine-G dépendantes. Ils s'administrent par voie orale et sont métabolisés au niveau hépatique, à l'exception des sels de lithium (ion métallique directement éliminé par voie rénale). Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec la carbamazépine.

Indications

En dehors des troubles bipolaires de l'humeur (traitement aigu de la manie et prophylactique du trouble bipolaire souvent à vie), les thymorégulateurs sont proposés dans les troubles du caractère et du comportement et comme adjuvant des thérapeutiques antidépessives dans les dépressions résistantes.

Principes de prescription

L'instauration d'un traitement thymorégulateur nécessite un bilan préthérapeutique qui comprend :

- la recherche de contre-indications ;
- un examen clinique complet, notamment neurologique, avec mesure de la masse corporelle (permettant l'ajustement initial de la posologie ;

- des examens paracliniques à la recherche d'une pathologie cardiovasculaire, hépatique, rénale ou thyroïdienne : électrocardiogramme (ECG), bilan hépatique (thymorégulateur anti-épileptique), bilan rénal (sels de lithium : créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie, glycosurie, examen cyto-bactériologique des urines ou ECBU), TSH (sels de lithium), ionogramme sanguin (sels de lithium : recherche d'une déplétion sodée ou potassique), hémogramme ;

- un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

L'initiation du traitement s'effectue de façon progressive sous surveillance clinique et biologique, avec un contrôle régulier des concentrations plasmatiques jusqu'à l'équilibre.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

Les contre-indications concernent essentiellement le lithium, avec de façon absolue : l'insuffisance rénale, glomérulo- et tubulopathies, régime désodé, dysthyroïdie non équilibrée, épilepsie non équilibrée, hyponatrémie, insuffisance cardiaque instable, premier trimestre de la grossesse.

Les contre-indications relatives concernent l'insuffisance cardiaque et l'hypothyroïdie. La carbamazépine est contre-indiquée dans les blocs sino-auriculaires non appareillés et l'insuffisance hépatique.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Les questions posées à propos d'un cas clinique doivent traduire la transversalité qui est recherchée dans la réforme du programme du 2^e cycle des études médicales.

Ces questions pourront par exemple, en ce qui concerne les psychotropes, porter sur les indications, contre-indications et surveillance des traitements psychotropes, en particulier des antidépresseurs et benzodiazépines, qui sont très couramment prescrits par des non-psychiatres. Ce type de question est facile à associer à un cas clinique portant sur n'importe quelle pathologie somatique associée à un trouble anxieux ou dépressif réactionnel.

Ceci vous oblige à connaître les contre-indications des psychotropes et leurs modalités de surveillance en fonction de l'état somatique du sujet.

On peut également vous demander de traiter une agitation chez un patient présentant une pathologie somatique, il faudra alors connaître les indications et contre-indications des anxiolytiques et des neuroleptiques dans ces cas.

L'éventualité d'un cas clinique principalement consacré à la psychiatrie en y ajoutant des complications somatiques liées à des effets secondaires du traitement, par exemple

la survenue d'un diabète chez un patient psychotique chronique traité par des neuroleptiques ou antipsychotiques, n'est pas à exclure. Il faudra dans ce cas bien connaître le chapitre consacré aux neuroleptiques.

Le même type de raisonnement peut être appliqué à la dépression dans le cas d'un trouble bipolaire.

Au total, les indications, modalités de prescription, contre-indications absolues et relatives et modalités de surveillance doivent être connues pour chacune des classes de psychotropes car ce sont des questions très faciles à associer à n'importe quel cas clinique.

La surveillance au long cours s'articule autour de la surveillance de l'action préventive et de la tolérance au traitement. L'information donnée au patient est un facteur clé de l'observance thérapeutique, qui peut être facilitée par le recours aux formes à libération prolongée et la prescription en une seule prise quotidienne.

L'évaluation porte sur l'efficacité et la survenue d'effets indésirables, le contrôle des concentrations plasmatiques et des examens paracliniques.

Pour les sels de lithium : lithiémie tous les 2 à 3 mois et lors d'une suspicion de surdosage (zone thérapeutique : 0,5-0,8 mEq/L 12 heures après la dernière prise si forme à libération immédiate, 0,8-1,2 mEq/L 12 h après la prise si forme à libération prolongée); contrôle annuel de la TSH; contrôle bi-annuel de la créatinémie.

Pour la carbamazépine et le valproate : carbamazépinémie tous les 2 à 3 mois (zone thérapeutique : 6-10 µg/mL); valpromidémie : tous les 2 à 3 mois (zone thérapeutique : 60-100 µg/mL); contrôle NFS plaquettes et TP régulier, avec arrêt immédiat du traitement si leucopénie < 3000 mm³ ou neutropénie < 1500 mm³, ou thrombopénie; contrôle régulier des transaminases, de la bilirubine, des gamma GT, avec arrêt immédiat du traitement si altération importante des paramètres biologiques.

L'intoxication aux sels de lithium est facilitée par les associations médicamenteuses (AINS, diurétiques, cyclines, 5-nitro-imidazolés), l'insuffisance rénale, la déshydratation, un régime désodé, une pathologie infectieuse. Elle se manifeste par : asthénie, tremblements (lithiémie > 1,2 mEq/L), troubles de la concentration, somnolence, apathie, faiblesse musculaire, myoclonies, dysarthrie, ataxie, nystagmus, vertiges, troubles de la vision, nausées, diarrhée, confusion mentale (lithiémie > 1,6 mEq/L), hypotonie musculaire, perturbations de l'EEG, oligo-anurie, perturbations de l'ECG, hypotension, coma hyperreflexique, décès possible par collapsus cardiovasculaire (lithiémie > 2 mEq/L).

L'intoxication par la carbamazépine associe des signes neuro-musculaires (troubles de la conscience, convulsions, vertiges, ataxie, mydriase, nystagmus, hyper- puis hypo-réflexie), cardiovasculaires (tachycardie, hypotension, perturbations de l'ECG, état de choc) et respiratoires.

L'intoxication par le valproate associe coma calme, myosis, hypotonie musculaire et hyperreflexie.

Les effets indésirables des thymorégulateurs antiépileptiques associent des effets digestifs (hépatopathies, troubles du transit), cardiovasculaires (hypotension, tachycardie), hématologiques (thrombopénie, leucopénie, voire rare tricytopénie), cutanés (alopécie, dermatite, épidermite toxique), ou un syndrome confusionnel, une prise de poids.

Le lithium a la particularité d'induire des effets collatéraux immédiats et retardés après l'initiation du traitement. Les effets immédiats sont caractérisés par des effets digestifs (sécheresse buccale, sensation de soif, nausées), neurologiques (tremblements fins, sensation de vertige, somnolence), cardiovasculaires (troubles de la repolarisation), rénaux (syndrome polyuro-polydipsique réversible), hématologiques (hyperleucocytose à poly-

nucléaires neutrophiles fréquente et réversible). Les effets retardés sont endocriniens (hypothyroïdie ou plus rarement hyperthyroïdie), cardiovasculaires (troubles du rythme et de la conduction, myocardiopathie), rénaux (syndrome polyuro-polydipsique, insuffisance rénale aiguë), cutanés (acné, rash, prurit, aggravation d'une dermatose chronique), psychiques (troubles cognitifs, ralentissement), et la prise de poids.

Psychostimulants

La classe des médicaments psychostimulants, après la mise en évidence des propriétés toxicomanogènes des amphétamines et leur retrait progressif, se limite aujourd'hui au méthylphénidate (Ritaline, Concerta), à l'adrafanil (Olmifon) et à son métabolite actif le modafinil (Modiodal). Il existe accessoirement de nombreuses substances commercialisées comme anti-asthéniques mais qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (placebos impurs).

Indications

Le méthylphénidate est indiqué dans les troubles de l'attention de l'enfant avec hyperactivité au-delà de 6 ans et dans le traitement de la narcolepsie en cas d'échec du modafinil. Le modafinil est indiqué dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. L'adrafanil, moins stimulant, est indiqué dans les troubles de la vigilance et de l'attention du sujet âgé.

Principes de prescription

La prescription initiale de méthylphénidate est réservée aux médecins hospitaliers : psychiatres, pédiatres, neurologues et médecins de centres d'exploration du sommeil, et nécessite une confirmation diagnostique par une équipe pluridisciplinaire. Le renouvellement est possible par tout médecin.

La prescription d'adrafanil est possible par tout médecin. En revanche, pour le modafinil, l'initiation de la prescription est limitée aux psychiatres et neurologues hospitaliers. Il s'agit d'un médicament onéreux dont la dispensation est spécifique (médicament d'exception).

Surveillance

La surveillance est centrée sur l'évaluation clinique, la recherche d'un surdosage et d'une mauvaise tolérance qui peut faire interrompre le traitement. •

F Thibaut déclare une formation médicale continue épisodique en 2008 2009 en partenariat avec Janssen, BMS, Ardix.

E. Haffen déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, conférences, colloques et actions de formations) pour les entreprises suivantes : Laboratoires : Janssen, Lilly, Pierre Fabre, Pfizer, Servier.

POUR EN SAVOIR +

Boulenger JP, Attal J. Optimiser la prescription des antidépresseurs. Rev Prat 2008;58:395-402.