

PREMIÈRE PARTIE : MODULES TRANSDISCIPLINAIRES

Module 11 - Synthèse clinique et thérapeutique De la plainte du patient à la décision médicale - urgences

Question 177

Prescription et surveillance des psychotropes

Rédaction : E Haffen, P Vandel, F Thibaut, D Sechter.

Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications et les principales contre-indications des psychotropes
- Connaître les différentes situations de prescription : service d'urgence, pratique de ville, hospitalier, spécialiste...
- Savoir prescrire rationnellement et à bon escient en respectant les indications, en utilisant de manière pertinente les différents produits, en connaissant les risques et effets secondaires inhérents à chacun de ces produits
- Etre au courant des RMO les concernant
- Connaître les limites d'efficacité des médicaments et proposer soit conjointement, soit en alternative d'autres modalités de prise en charge.
- Savoir expliquer le traitement et ses buts
- Savoir aider le patient à être compliant

En 1957, Delay et Deniker ont proposé la classification des psychotropes en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et cliniques qui fait toujours référence près d'un demi-siècle plus tard (cf. tableau 1). Nous considérerons les substances destinées à un usage thérapeutique à l'exclusion de toutes autres substances psycho-actives, en particulier celles utilisées dans un but toxicomane.

Les antidépresseurs

Dans les années 1950, la découverte de deux substances totalement différentes, l'iproniazide (Marsilid®), premier inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO), et l'imipramine (Tofranil®), 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 parfois létaux.

Pharmacodynamie

Les antidépresseurs partagent une spécificité d'action sur les neuromédiateurs centraux : sérotonine, noradrénaline, dopamine. Les mécanismes d'action restent mal connus, mettant en jeu d'autres systèmes de médiation, la régulation des récepteurs neuronaux, des seconds messagers, la sécrétion de facteurs neurotrophiques. La classification pharmaco-clinique des antidépresseurs distingue : les IMAO sélectifs (IMAO A), les imipraminiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs spécifiques de la sérotonine et noradrénaline (NaSSA), et les atypiques (cf. tableau 2).

Pharmacocinétique et métabolisme

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 surajoutés. La biodisponibilité est variable selon les produits, de 30 à 80%. 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, Floxyfral®, paroxétine, Déroxat®, fluoxétine, Prozac®) inhibiteurs des mêmes cytochromes P450 peuvent perturber le métabolisme de médicaments co-prescrits, 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. 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 ; dans la prévention des récurrences : (AMM : sertraline, Zoloft®) : traitement antidépresseur pendant 3 à 5 ans chez les sujets qui ont présenté au moins trois épisodes dépressifs en 3 ans, voire à vie lors de récurrences fréquentes et invalidantes. L'association chimiothérapie antidépressive et psychothérapie a fait la preuve de son efficacité. Les dépressions chroniques et résistantes nécessitent des stratégies thérapeutiques complexes associant chimiothérapies et psychothérapies structurées, voire l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie. L'intrication de troubles de la personnalité rend plus aléatoire l'efficacité du traitement antidépresseur.

Les antidépresseurs sont utilisés dans d'autres troubles psychiatriques en particulier les troubles anxieux :

- Troubles obsessionnels compulsifs (antidépresseurs sérotoninergiques) : clomipramine (Anafranil®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Déroxat®), sertraline (Zoloft®, AMM à partir de 6 ans).
- Anxiété généralisée : paroxétine (Déroxat®), venlafaxine (Effexor®).
- Troubles paniques avec ou sans agoraphobie : imipraminiques, fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Déroxat®), citalopram (Séropram®, Séroplex®).
- Phobies sociales : imipraminiques, paroxétine (Déroxat®).

Ils sont également prescrits dans le traitement de certains troubles du sommeil (insomnies, énurésie et narcolepsie (imipraminiques)), les douleurs chroniques (imipraminiques, IRS, IRSNA), les douleurs au décours des maladies cancéreuses, les douleurs post-zostériennes, les migraines (antidépresseurs sérotoninergiques) et névralgies.

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, du rapport bénéfice/risque.

Un traitement antidépresseur est efficace dans le traitement de 60 à 70% des épisodes dépressifs majeurs. Les imipraminiques sont préférés dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques mélancoliques. Les IRS sont utilisés

dans le traitement des épisodes dépressifs en ambulatoire, notamment en raison de leur meilleure tolérance et sécurité d'emploi. Les antidépresseurs sédatifs sont utilisés dans les dépressions anxieuses, et inversement pour les antidépresseurs stimulants (dépressions avec ralentissement psychomoteur, asthénie, hypersomnie). 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), des effets indésirables possibles, de 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. La répartition sur le nyctémère n'est ni indispensable (demi-vie d'élimination des antidépresseurs > 12 heures, sauf exception : milnacipran, venlafaxine, tianeptine, IMAO A qui requièrent 2 à 3 prises par jour), ni souhaitable pour des raisons d'observance thérapeutique. 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 posologique ou des coprescriptions (anxiolytiques, hypnotiques). Un traitement sédatif peut être associé à un antidépresseur (benzodiazépines, neuroleptiques sédatifs à faibles doses : lévomépromazine, Nozinan[®], cyamémazine, Tercian[®]). Les anxiolytiques benzodiazépiniques ne protègent pas de la levée de l'inhibition qui apparaît 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 seront préférés en ambulatoire, notamment chez les sujets à risque (impulsivité, antécédents de passage à l'acte suicidaire). Ils sont également mieux tolérés que les imipraminiques, surtout lors de prescription au long cours, ce qui favorise l'observance thérapeutique.

L'inefficacité d'un traitement antidépresseur n'est envisagée qu'après vérification du diagnostic (recherche de co-morbidités), 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 de classe d'antidépresseur, avoir recours à

un antidépresseur imipraminique à posologie efficace (indispensable avant d'évoquer une dépression résistante), voire à l'électroconvulsivothérapie. La persistance de symptômes résiduels augmente significativement le risque de rechute et de récurrence.

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 (discontinuation). Lors de traitement au long cours sur plusieurs années, l'arrêt sera très progressif sur plusieurs mois.

Les dosages plasmatiques des antidépresseurs sont 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, l'observance, 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 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 récent, 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 IRS se limitent aux IMAO non sélectifs. Les contre-indications relatives sont relativement restreintes : anticoagulants coumariniques, IMAO sélectifs, β-bloquants, lithium et carbamazépine (adaptation des doses).

Les contre-indications absolues aux IMAO A sont les IMAO non sélectifs, les triptans, la péthidine, le dextrométhorphan, 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 effets indésirables des antidépresseurs sont répertoriés tableau 3.

Le syndrome sérotoninergique survient essentiellement après association d'antidépresseurs pro-sérotoninergiques (IMAO A, imipraminiques sérotoninergiques, IRS), de lithium à des pro-sérotoninergiques ou lors d'une intoxication aiguë à un pro-sérotoninergique. 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, frissons, une hyperthermie, et dans de rares cas un coma avec hyper-reflexie. 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. La prévention consiste à éviter les associations à risque, espacer le remplacement d'un IMAO A par un IRS et inversement.

Les neuroleptiques et antipsychotiques

La chlorpromazine a été utilisée pour la première fois en 1952 par Henri Laborit comme « stabilisateur végétatif ». En 1957, Delay et 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 neurologiques (absence d'effet cataleptique).

Pharmacodynamie

Les neuroleptiques sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique (surtout une action antagoniste des récepteurs de type D_2). Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans la psychose.

Le système dopaminergique joue aussi un rôle dans le contrôle de la motricité et dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine, à l'origine des effets secondaires de certains neuroleptiques. A côté des effets sur les récepteurs de type D_2 , chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur d'autres types de récepteurs par exemple sérotoninergiques (qui pourrait contribuer à améliorer les symptômes négatifs et d'autres troubles cognitifs associés à la

schizophrénie) ou encore cholinergiques, histaminergiques et alpha1 adrénergiques, à l'origine des effets secondaires.

Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptiques alliant une bonne efficacité sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance neurologique a été développée. On les appelle neuroleptiques de seconde génération ou encore atypiques car, aux doses habituellement préconisées, ils n'obéissent plus à l'ensemble des critères décrits par Delay et Deniker (amisulpiride ou Solian[®], aripiprazole ou Abilify[®], clozapine ou Leponex[®], olanzapine ou Zyprexa[®], rispéridone ou Risperdal[®]).

Pharmacocinétique et métabolisme

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. La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P 450, à ce niveau existent des interactions médicamenteuses possibles. 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 sont libérés lentement par hydrolyse et agissent pendant plusieurs semaines. Le penfluridol (Semap[®]) est le seul neuroleptique d'action prolongée administré par voie orale.

Indications

Depuis leur introduction, la principale indication des neuroleptiques demeure les troubles psychotiques de l'adulte. Outre les états psychotiques aigus, les psychoses chroniques représentent l'essentiel des prescriptions. Les neuroleptiques ont considérablement amélioré le pronostic évolutif des schizophrénies, d'autant plus que le traitement est instauré précocement. Les autres indications concernent les troubles bipolaires, les troubles comportementaux associés à la démence, le trouble obsessionnel compulsif résistant aux thérapeutiques habituelles.

Certains neuroleptiques peuvent être utilisés pour traiter les troubles comportementaux sévères associés aux psychoses de l'enfant. Certains neuroleptiques (cyamémazine ou Tercian[®], lévomépromazine ou Nozinan[®]) peuvent être utilisés à titre anxiolytique sur de courtes durées, en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles. Le tiapride peut être employé lors du sevrage alcoolique, du syndrome de Gilles de la Tourette ou dans certains syndromes douloureux ou choréiques.

Les formes injectables de neuroleptiques ont l'indication dans les traitements de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des psychoses. Les recommandations les plus récentes préconisent de débiter le traitement le plus précocement possible après établissement du diagnostic de schizophrénie. Le choix du neuroleptique repose sur les effets thérapeutiques et indésirables des neuroleptiques précédemment pris par le patient, sur les préférences du patient, sur les comorbidités somatiques associées contre-indiquant certains neuroleptiques et enfin, sur le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits.

L'usage des neuroleptiques de seconde génération, du fait de leur meilleure tolérance neurologique, est recommandé, en première intention, dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie, sauf chez les patients ayant été traités antérieurement avec succès par un neuroleptique de première génération ou préférant ce dernier. Le choix d'un neuroleptique de seconde génération, par rapport à un autre, est guidé par son profil d'effets secondaires (Tableau 6).

Les neuroleptiques de première et de seconde génération sont efficaces dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie (délire, hallucinations) (effets antipsychotiques ou incisifs). Ils exercent également, pour la plupart d'entre eux, des effets sédatifs en cas d'agitation. Leur efficacité dans le traitement des symptômes négatifs ou déficitaires (émoussement affectif, retrait social...) (effet désinhibiteur et/ ou antidéficitaire) et dans celui des troubles cognitifs demande à être confirmée.

Les neuroleptiques à action prolongée sont réservés aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration dans le cadre de pathologies chroniques (schizophrénie). Leur usage doit toujours être précédé par la prescription du même neuroleptique par voie orale.

L'usage de la clozapine (neuroleptique de seconde génération) est réservé, en France, à la schizophrénie sévère et résistante, évoluant depuis au moins 2 ans, sous réserve d'une surveillance hématologique stricte.

La précocité de la mise en route du traitement, l'absence de symptômes négatifs, un âge de début plus tardif, le sexe féminin sont des facteurs prédictifs d'une réponse favorable au traitement. Les posologies seront progressivement croissantes. Les doses quotidiennes prescrites lors des phases aiguës de psychose seront de 10 à 30 mg/j pour l'aripiprazole, 10-20 mg/j pour l'olanzapine, 2-8 mg/j pour la rispéridone, 200-800 mg/j pour l'amisulpride, de 5 à 20 mg/j pour l'halopéridol. Il n'y a pas lieu d'associer deux neuroleptiques à visée antipsychotique, ni d'administrer d'emblée un correcteur anticholinergique.

Des recommandations spécifiques ont été établies pour les premiers épisodes psychotiques. Les doses de neuroleptiques sont plus faibles (la fourchette maximale est réduite de moitié environ).

Le traitement de la phase de stabilisation, au décours de l'épisode aigu, repose sur la poursuite du même traitement pendant au moins un an.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, si le patient a présenté de multiples épisodes ou deux épisodes en moins de 5 ans, l'utilisation d'un neuroleptique au long cours est préconisée.

Dans le trouble bipolaire, les neuroleptiques sont principalement utilisés dans le traitement aigu de la manie, dans les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques et chez les bipolaires résistants aux thymorégulateurs. Les neuroleptiques de seconde génération seront privilégiés, du fait de leur meilleure tolérance neurologique. Ils peuvent être associés à des thymorégulateurs et éventuellement à des benzodiazépines

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

Le dosage plasmatique n'est pas réalisé en routine, son intérêt est limité (observance, prescription chez l'enfant, résistance aux traitements, surdosage, interactions médicamenteuses).

La surveillance d'un traitement neuroleptique est clinique, biologique. Les effets secondaires sont nombreux.

En début de traitement, il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la température. Le bilan sanguin initial comprendra : NFS, ionogramme, bilan rénal, hépatique et un test de grossesse au besoin. Un ECG doit être réalisé s'il existe des facteurs de risque cardiaque. Une surveillance du poids, de la glycémie, du bilan lipidique sont nécessaires, surtout en cas de prescription de la clozapine ou de l'olanzapine. Une surveillance clinique de la tolérance neurologique est également nécessaire. Sous réserve d'une utilisation à doses modérées, les effets indésirables neurologiques (dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien, akathisie, et enfin dyskinésies tardives) sont peu fréquents avec les neuroleptiques de seconde génération. La clozapine peut favoriser la survenue de crises comitiales.

Par contre, les effets métaboliques deviennent une préoccupation importante avec certains neuroleptiques de seconde génération (prise de poids parfois importante, diabète de type 2, hyperlipidémie, surtout observés avec l'olanzapine et la clozapine). Une hyperprolactinémie, des effets secondaires sexuels, une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique peuvent survenir. Des effets secondaires anticholinergiques centraux (confusion) ou périphériques (sécheresse buccale, mydriase, rétention aiguë d'urine, constipation avec parfois occlusion intestinale aiguë) sont surtout observés avec les neuroleptiques

sédatifs de type cyamémazine Tercian ou lévomépromazine Nozinan ou encore, pour les neuroleptiques de seconde génération, avec la clozapine ou l'olanzapine. Des effets indésirables cardiaques (hypotension orthostatique, allongement de l'espace QT, à l'origine de syncopes, voire de mort subite par fibrillation ventriculaire) sont observés préférentiellement avec le sultopride ou Barnetil® et avec la plupart des neuroleptiques de seconde génération, en dehors de l'aripiprazole. Le risque d'agranulocytose est surtout observé avec la clozapine. Les autres effets secondaires peuvent être hépatiques (cytolyse ou rétention), réactions cutanées, cataracte ou rétinite pigmentaire ; chez la femme enceinte ou allaitant, la clozapine doit être évitée.

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. Ce risque existe avec tous les neuroleptiques.

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 coma toxique, d'un antécédent d'agranulocytose toxique (phénothiazines, clozapine), d'une porphyrie (phénothiazines), d'un allongement de l'espace QT (sultopride, pimozide), d'une bradycardie < 65/minute et d'une hypokaliémie (sultopride). Les antécédents de syndrome malin doivent rendre très prudent.

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

Les 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. Les anxiolytiques sont représentés par les

benzodiazépines, les carbamates, les antihistaminiques, les azapirones, l'étifoxine et le captodiamine (cf. tableau 7).

Pharmacodynamie

L'agonisme 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, sédative, myorelaxante, anticonvulsivante, amnésiante et accessoirement orexigène. De ces propriétés pharmaco-cliniques découlent les indications et les précautions d'emploi.

Pharmacocinétique et métabolisme

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 (intraveineuse lente, perfusion) que par voie sublinguale ou orale. L'administration par voie intramusculaire ne présente pas d'avantages en terme de rapidité d'action et la biodisponibilité est mauvaise et irrégulière avec une accumulation dans les tissus puis une redistribution retardée dans le sang circulant. Elle est réservée aux situations où l'observance est compromise, lors d'un risque de surconsommation, ou pour obtenir un effet surajouté (effet placebo plus important lors d'une administration par voie injectable que per os). L'utilisation de la voie intraveineuse se limite aux situations d'urgences et requière une surveillance médicale stricte en raison des risques de détresse respiratoire. L'utilisation de la voie rectale est tombée en désuétude et se limite au traitement des convulsions de l'enfant (diazépam, Valium®). 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. Les benzodiazépines à demi-vie courte (triazolam, Halcion®) sont peu à peu retirées du marché en raison d'effets amnésiants prononcés. A la différence des barbituriques, les benzodiazépines ne sont pas inducteurs enzymatiques et les interactions pharmacocinétiques sont exceptionnelles.

Indications

Les anxiolytiques sont indiqués dans les troubles anxieux : anxiété généralisée et attaques de panique, trouble panique (associés aux antidépresseurs), anxiété phobique (associés aux antidépresseurs), troubles obsessionnels compulsifs (associés aux antidépresseurs), troubles de l'adaptation, sevrage alcoolique (en particulier Valium® et oxazépam, Séresta®, les autres psychotropes ne sont pratiquement plus utilisés, notamment le méprobamate, les barbituriques, les neuroleptiques, dont l'efficacité est variable et la tolérance moindre), syndrome douloureux chronique (clonazépam, Rivotril®), syndromes extrapyramidaux iatrogènes, dystonies musculaires, état de mal épileptique, convulsions fébriles de l'enfant, prémédication opératoire, anesthésie générale.

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/ou l'effet myorelaxant. Elles 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, elles 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. A posologie habituelle, la répartition est fractionnée sur le nyctémère en deux ou trois prises. Les benzodiazépines doivent être proscrites 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.

A la différence des benzodiazépines, la buspirone a une activité retardée et inconstante après une semaine de traitement. Elle n'entraîne pas de dépendance, ni 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. Les antihistaminiques tels que l'hydroxyzine (Atarax®) ont l'avantage de ne pas provoquer de dépendance, mais leur efficacité est moins constante. Les β -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.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

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 vigilance sera accrue chez les sujets insuffisants hépatiques et rénaux, toxicomanes (contre-indications : flunitrazépam, Rohypnol[®], clorazépate dipotassique, Tranxène[®], dans sa présentation la plus dosée), pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse : risque d'hypotonie (syndrome du « bébé mou » ou floppy infant syndrom qui se manifeste par des troubles de la conscience, une hypotonie, des troubles respiratoires, des troubles de la succion et une hypothermie), un risque de détresse respiratoire à la naissance ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (état de mal épileptique).

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 machine dont la conduite automobile), les troubles mnésiques (généralement moins importants que ceux générés par l'anxiété). L'effet sédatif est renforcé par la co-prescription d'autres psychotropes.

La prescription doit être systématiquement réévaluée. Elle 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 réviser le diagnostic (rechercher une dépression masquée...). La surveillance des taux plasmatiques n'a aucun intérêt en dehors de la recherche d'une intoxication aiguë. Les benzodiazépines peuvent être associées aux antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés ou de troubles anxieux spécifiques, mais devront être rapidement arrêtées sauf cas exceptionnel. L'association ne doit être en aucun cas systématique. 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 (cf. tableau 8).

Les anxiolytiques sont fréquemment utilisés lors de passage à l'acte suicidaire. Si le risque léthal est faible, ils ne doivent pas masquer une prise concomitante de substances plus toxiques tels que les antidépresseurs imipraminiques. Les carbamates et l'hydroxyzine peuvent être toxiques à forte dose (troubles cardio-vasculaires 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).

Les hypnotiques

Les hypnotiques (cf. tableau 7) 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[®]), 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, par réveil précoce (il s'agit dans ce cas d'un symptôme avant tout dépressif qu'il faut alors considérer comme tel dans la démarche diagnostique et thérapeutique). Les benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire, zopiclone (Imovane[®]) et zolpidem (Stilnox[®]) sont préférentiellement utilisées dans le traitement des insomnies d'endormissement et du sujet âgé.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables ainsi que les contre-indications sont ceux des classes pharmacologiques correspondantes. Zopiclone et zolpidem à la différence des benzodiazépines respectent l'architecture du sommeil. 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. Les conduites de dépendance à l'égard des hypnotiques ne sont pas négligeables notamment en ce qui concerne les benzodiazépines à demi-vie courte et intermédiaire. En raison des potentialités toxicomaniaques du flunitrazépan (Rohypnol®), la prescription est limitée à 14 jours avec dispensation fractionnée pour 7 jours. Les effets secondaires au long cours d'hypnotiques non benzodiazépiniques ne doivent pas être négligés. En particulier l'utilisation de neuroleptiques à visée hypnotiques (alimémazine, Théralène®) expose au risque d'effets neurologiques tardifs (dyskinésies tardives).

Les thymorégulateurs

Les régulateurs de l'humeur constituent une classe pharmacologique restreinte représentée par les sels de lithium d'une part (Téralithe®, Neurolithium®), et les anticonvulsivants ou apparentés d'autre part que sont la carbamazépine (Tégrétol®), l'acide valproïque (Dépakine®), le valproate (Dépakote®) ou le 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 (Dépakine®), à la différence de la pratique dans les pays anglo-saxons, n'a pas d'AMM en France pour le traitement des troubles bipolaires.

Pharmacodynamie

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.

Pharmacocinétique et métabolisme

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, qu'il sera nécessaire de considérer notamment lors de pathologies somatiques intercurrentes.

Indications

En dehors des troubles bipolaires de l'humeur, les thymorégulateurs sont proposés dans les troubles du caractère et du comportement et comme adjuvant des thérapeutiques antidépressives dans les dépressions résistantes. Les thymorégulateurs anti-épileptiques seraient plus efficaces que les sels de lithium lors d'une évolutivité importante du trouble de l'humeur avec un âge de début précoce, des cycles rapides, un état mixte ou manie dysphorique, lors de co-morbidités somatiques ou psychiatriques, lors d'antécédents familiaux de troubles bipolaires, enfin lors de résistance, inobservance ou intolérance au lithium.

Principes de prescription

L'instauration d'un traitement thymorégulateur nécessite un bilan pré-thérapeutique 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 cardio-vasculaire, hépatique, rénale ou thyroïdienne : ECG, bilan hépatique (avant administration d'un thymorégulateur antiépileptique), bilan rénal (avant administration de sels de lithium : créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie, glycosurie, HLM), TSH (avant administration de sels de lithium), ionogramme sanguin (avant administration de sels de lithium : recherche d'une déplétion sodée ou potassique), NFS plaquettes,
- 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. Une information claire et précise du patient est nécessaire sur les effets du traitement tant bénéfiques qu'indésirables et sur la nécessité de maintenir la même posologie au long cours.

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

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.

En ce qui concerne 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 heures après la prise si forme à libération prolongée,
- Contrôle annuel de la TSH,
- Contrôle annuel de la clairance de la créatinine.

Carbamazépine :

- Carbamazépinémie : tous les 2 à 3 mois, zone thérapeutique : 6-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,
- Contrôle NFS plaquettes et TP régulier, avec arrêt immédiat du traitement si leucopénie < 3000 ou neutropénie < 1500,
- Contrôle régulier transaminases, bilirubine, γGT , avec arrêt immédiat du traitement si altération importante des paramètres biologiques.

Valproate :

- Valpromidémie : tous les 2 à 3 mois, zone thérapeutique : 60-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Contrôle régulier NFS plaquettes et TP, avec arrêt immédiat ou diminution du traitement si thrombopénie,
- Contrôle régulier transaminases, bilirubine, γGT , 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, myoclonies, somnolence, apathie, faiblesse musculaire, 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 hyperréflexique, 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, hyporéflexie.

Les effets indésirables des thymorégulateurs antiépileptiques associent des effets digestifs (hépatopathies, troubles du transit), cardiovasculaires (hypotension, tachycardie), hématologiques (thrombopénie, leucopénie, voire rare tricytopenie), cutanés (alopécie, dermite, épidermite toxique), syndrome confusionnel, 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, diarrhée), neurologiques (tremblements fins, sensation de vertiges, somnolence), cardiovasculaires (troubles de la repolarisation), rénaux (syndrome polyuro-polydipsique réversible), hématologiques (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fréquente et réversible). Les effets retardés sont endocriniens (hypothyroïdie ou plus rarement hyperthyroïdie), cardiovasculaires (troubles du rythme et de la conduction, myocardopathie), rénaux (syndrome polyuro-polydipsique, insuffisance rénale), cutanés (acné, rash, prurit, aggravation d'une dermatose chronique), psychiques (troubles cognitifs, ralentissement), prise de poids.

Les contre-indications absolues au lithium associent : insuffisance rénale même modérée (clairance de la créatinine < 85 mL/minute), déplétion hydro-sodée, régime hypo- ou désodé, coronaropathie sévère, insuffisance cardiaque instable, allaitement, grossesse (1^{er} trimestre, en sachant que si un traitement thymorégulateur est indispensable pendant cette période, il faudra utiliser la carbamazépine).

Les contre-indications à l'acide valproïque sont : les antécédents d'hépatite médicamenteuse, hépatite aiguë ou chronique, hypersensibilité, porphyrie hépatique, association à la méfloquine (risque de convulsions).

Les contre-indications à la carbamazépine sont : bloc auriculo-ventriculaire, allaitement, antécédent d'hypoplasie médullaire, porphyrie aiguë intermittente, hypersensibilité, IMAO non sélectifs, insuffisance hépatique.

La consommation de boissons alcoolisées est formellement déconseillée chez les patients traités par des anticonvulsivants.

Les 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[®]), à l'adrafnil (Olmifon[®]) et à son métabolite actif le modafinil (Modiodal[®]). Il existe accessoirement de nombreuses substances commercialisées comme anti-asthéniques.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Le méthylphénidate est un dérivé amphétaminique qui augmente la concentration de monoamines cérébrales (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique. La résorption digestive est complète mais la biodisponibilité de 30% en raison d'un effet de premier passage hépatique important. L'adrafnil et le modafinil sont des psychostimulants non amphétaminiques dit « eugrégoriques » qui ont un effet alpha-1 adrénérique au niveau cérébral. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses en raison d'un effet inducteur enzymatique.

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 (efficacité sur les accès de sommeil diurne mais pas sur la cataplexie qui doit être traitée par un imipraminique) et de l'hypersomnie idiopathique. L'adrafnil, 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 centre d'exploration du sommeil et nécessite une confirmation diagnostique par une

équipe pluridisciplinaire. Le renouvellement est possible par tout médecin. La posologie initiale est de 5 mg matin et midi avec augmentation progressive par paliers de 5 à 10 mg par semaine. La prise le soir n'est pas recommandée en raison de l'insomnie induite. La posologie maximale est de 60 mg jour. En raison du retentissement staturo-pondéral, la prise peut-être arrêtée le week-end.

La prescription d'adrafinil est possible par tout médecin. Par contre, 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 (ordonnance de médicament d'exception).

Surveillance, effets indésirables et contre-indications

La surveillance est centrée sur l'évaluation clinique, la recherche d'un surdosage et d'une mauvaise tolérance qui peut faire interrompre le traitement. Les effets indésirables sont nombreux notamment en ce qui concerne le méthylphénidate. Ils sont essentiellement neurologiques et psychiques. La surveillance tensionnelle est recommandée (risque d'hypertension artérielle). Les contraceptifs oraux sont déconseillés avec le modafinil (inactivation). Les IMAO, anesthésiques volatils et les agents vasopresseurs sont contre-indiqués avec le méthylphénidate.

Pour en savoir plus

Thérapeutique psychiatrique. Senon JL, Sechter D, Richard D, Editeurs. Hermann, 1995.

Essential psychopharmacology. Stahl S, Editor. Second edition. Cambridge University Press, 2000.

Essentials of clinical psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB, Editors. American psychiatric Publishing INC, 2001.

Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. (Conférence de consensus - 13 - 14 janvier 1994), ANAES.

Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. Recommandations et Références Médicales 1995 - Tome 2.

Prescription des neuroleptiques. Recommandations et Références Médicales 1995 - Tome 2.

Suivi des psychotiques. Recommandations et Références Médicales 1995 - Tome 2.

Médicaments antidépresseurs (Décembre 1996). Supplément au n° 42 du Concours Médical du 14/12/96 - Recommandations et Références Médicales 1996

Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire (Mai 2002), ANAES.

Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques (Part I). Modalités d'utilisation des neuroleptiques (Part II). N Franck et F Thibaut. A paraître dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale Psychiatrie en 2005.

TABLEAU 3

Spécialités	DCI	Effets anticholinergiques sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, dysurie, élévation de la pression intra-oculaire	Effets cardiovasculaires		
			hypotension artérielle	tachycardie	troubles du rythme et de la conduction
<i>Tricycliques (imipraminiques)</i>					
Pertofran®	désipramine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Tofranil®	imipramine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Anafranil®	clomipramine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Prothiaden®	dosulépine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Ludiomil®	maprotiline	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Défanyl®	amoxapine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Quitaxon®	doxépine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Laroxyl® Elavil®	amitriptyline	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
Surmontil®	trimipramine	+++ / +	+++ / ++	+++ / +	+ / +++
<i>IMAO A</i>					
Moclamine®	moclobémide	-	_ ^k	-	-
Humoryl®	toloxatone	+ / +	-	-	-
<i>IRS</i>					
Prozac®	fluoxétine	+ / +	-	-	-
Zoloft®	sertraline	+ / +	+ / +	+ / +	-
Séropram®, Séroplex®	citalopram	+ / +	++ / ++	+ / +	-
Déroxat® Divarius®	paroxétine	++ / +	+ / +	+ / +	-
Floxyfral®	fluvoxamine	+ / +	+ / +	+ / +	-
<i>IRSNA</i>					
Effexor®	venlafaxine	++ / +	_ ^k	+ / +	-
Ixel®	milnacipran	++ / +	_ ^k	+ / +	-
<i>NaSSA</i>					
Norset®	mirtazapine	++ / +	+ / +	-	-
<i>Atypiques</i>					
Vivalan®	viloxazine	+ / +	-	+ / +	-
Stablon®	tianeptine ^j	+ / +	-	+ / +	+ / ++
Athymil	miansérine	-	++ / ++	+ / +	-

+ / + : fréquence (+ : rare, +++ : fréquent) / sévérité (+ : bénin, +++ : grave, nécessitant arrêt du traitement et/ou mesure thérapeutique adaptée)

Tous les antidépresseurs exposent au risque suicidaire par levée de l'inhibition, de réactivation délirante chez les patients psychotiques, ainsi qu'à l'inversion de l'humeur (notamment les imipraminiques)

k : plutôt élévation de la pression artérielle (posologie élevées)

TABLEAU 3 (Suite)

Spécialités	DCI	Effets centraux											
		insomnie et anxiété	somnolence, asthénie	confusion mentale	troubles mnésiques	dysarthrie	convulsions	agitation	troubles extra- pyramidaux	Paresthésies	céphalées	vertiges	hyperpro- lactinémie
<i>Tricycliques (imipraminiques)</i>													
Pertofran®	désipramine	+++ / +	-	+ / +++ ^a	+ / +	+ / +	+ / +++	++ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Tofranil®	imipramine	+++ / +	-	+ / +++ ^a	+ / +	+ / +	+ / +++	++ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Anafranil®	clomipramine	+ / +	+ / +	+ / +++ ^a	+ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Prothiaden®	dosulépine	+ / +	+ / +	+ / +++ ^a	+ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Ludiomil®	maprotiline	-	++ / +	+ / +++ ^a	++ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Défanyl®	amoxapine	-	++ / +	+ / +++ ^a	++ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Quitaxon®	doxépine	-	++ / +	+ / +++ ^a	++ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Laroxyl® Elavil®	amitriptyline	-	+++ / +	+ / +++ ^a	++ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
Surmontil®	trimipramine	-	+++ / +	+ / +++ ^a	++ / +	+ / +	+ / +++	+ / ++	++ / + ^b	+ / +	-	-	+ / +
<i>IMAO A</i>													
Moclamine®	moclobémide	+ / +	-	+ / ++	-	-	-	-	-	-	+ / +	+ / +	+
Humoryl®	toloxatone	+ / +	-	-	-	-	-	-	-	-	+ / +	+ / +	-
<i>IRS</i>													
Prozac®	fluoxétine	+++ / +	+ / +	-	-	-	+ / +++	+ / +	+ / +	-	+ / +	+ / +	-
Zoloft®	sertraline	++ / +	+ / +	-	-	-	+ / +++ ^h	+ / +	+ / +	-	++ / ++	+ / +	-
Séropram®, Séroplex®	citalopram	+ / +	+ / +	-	+ / +	-	-	+ / +	+ / +	-	++ / ++	+ / +	-
Déroxat® Divarius®	paroxétine	+ / +	++ / +	-	+ / +	+ / +	+ / +++	+ / +	+ / +	-	++ / ++	+ / +	+ / +
Floxyfral®	fluvoxamine	+ / +	+++ / +	-	+ / +	-	+ / +++	+ / +	+ / +	+ / +	++ / ++	+ / +	-
<i>IRSNA</i>													
Effexor®	venlafaxine	++ / +	+ / +	-	-	-	+ / +++	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	++ / +	-
Ixel®	milnacipran	++ / +	-	-	-	-	-	+ / +	+ / +	-	+ / +	++ / +	-
<i>NaSSA</i>													
Norset®	mirtazapine	-	++ / +	-	+ / +	-	+ / +++	-	+ / +	-	++ / +	+ / +	-
<i>Atypiques</i>													
Valalan®	viloxazine	+++ / +	+ / +	-	-	-	++ / +++	+ / +	-	-	+ / +	-	-
Stablon®	tianeptine ^l	+ / +	+ / +	-	-	-	-	-	+ / +	-	-	+ / +	-
Athymil	miansérine	-	++ / +	-	+ / +	-	+ / +++	-	-	-	-	+ / +	-

+ / + : fréquence (+ : rare, +++ : fréquent) / sévérité (+ : bénin, +++ : grave, nécessitant arrêt du traitement et/ou mesure thérapeutique adaptée)

Tous les antidépresseurs exposent au risque suicidaire par levée de l'inhibition, de réactivation délirante chez les patients psychotiques, ainsi qu'à l'inversion de l'humeur (notamment les imipraminiques)

a : sujets âgés

b : dose dépendant

h : lors d'associations médicamenteuses

TABLEAU 3 (Suite)

Spécialités	DCI	Effets digestifs						Effets hématologiques		Effets respiratoires	
		bouffée de chaleur	nausées	vomissements	diarrhée	hépatopathies	prise de poids	anorexie	troubles sexuels	leucopénie, agranulocytose, thrombopénie, éosinophilie	dyspnée
<i>Tricycliques (imipraminiques)</i>											
Pertofran®	désipramine	+ / +	-	-	-	+ / +++	-	-	+ / ++	+ / +++	-
Tofranil®	imipramine	+ / +	-	-	-	+ / +++	-	-	+ / ++	+ / +++	-
Anafranil®	clomipramine	+ / +	-	-	-	+ / +++	+ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Prothiaden®	dosulépine	+ / +	-	-	-	+ / +++	+ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Ludiomil®	maprotiline	+ / +	-	-	-	+ / +++	++ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Défanyl®	amoxapine	+ / +	-	-	-	+ / +++	++ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Quitaxon®	doxépine	+ / +	-	-	-	+ / +++	+++ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Laroxyl® Elavil®	amitriptyline	+ / +	-	-	-	+ / +++	+++ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
Surmontil®	trimipramine	+ / +	-	-	-	+ / +++	+++ / +	-	+ / ++	+ / +++	-
<i>IMAO A</i>											
Moclamine®	moclobémide	-	+ / +	-	-	-	-	-	-	-	-
Humoryl®	toloxatone	-	+ / +	-	-	+ / +++	-	-	-	-	-
<i>IRS</i>											
Prozac®	fluoxétine	-	+++ / + ^g	+ / + ^g	+ / +	+ / ++	-	+ / +	++ / ++	+ / +++ ^e	-
Zoloft®	sertraline	-	+++ / + ^g	+ / + ^g	+ / +	+ / ++	-	+ / +	++ / ++	+ / +++ ^e	-
Séropram®, Séroplex®	citalopram	-	+++ / + ^g	++ / + ^g	+ / +	+ / ++	+ / +	+ / +	++ / ++	+ / +++ ^e	-
Déroxat® Divarius®	paroxétine	-	+++ / + ^g	++ / + ^g	+ / +	+ / +++	+ / +	-	++ / ++	+ / +++ ^e	-
Floxyfral®	fluvoxamine	-	+++ / + ^g	+++ / + ^g	+ / +	+ / ++	+ / +	+ / +	++ / ++	+ / +++ ^e	-
<i>IRSNA</i>											
Effexor®	venlafaxine	+ / +	++ / +	+ / +	+ / +	+ / ++	-	+ / +	+ / +	+ / +++	-
Ixel®	milnacipran	++ / +	+ / +	+ / +	-	+ / ++	-	-	-	-	-
<i>NaSSA</i>											
Norset®	mirtazapine	+ / +	-	-	-	+ / ++	+++ / +	-	-	+ / +++ ^a	-
<i>Atypiques</i>											
Vivalan®	viloxazine	-	+ / + ⁱ	+ / +	+ / +	+ / ++	-	-	-	-	-
Stablon®	tianeptine ^l	-	+ / +	+ / +	+ / +	+ / ++	-	+ / +	-	-	+ / +
Athymil	miansérine	-	-	-	-	+ / ++	++ / +	-	-	++ / +++ ^a	-

+ / + : fréquence (+ : rare, +++ : fréquent) / sévérité (+ : bénin, +++ : grave, nécessitant arrêt du traitement et/ou mesure thérapeutique adaptée)

Tous les antidépresseurs exposent au risque suicidaire par levée de l'inhibition, de réactivation délirante chez les patients psychotiques, ainsi qu'à l'inversion de l'humeur (notamment les imipraminiques)

a : sujets âgés

e : hémorragie par trouble de l'adhésion plaquettaire

g : début de traitement

TABLEAU 3 (Suite)

Spécialités	DCI	Effets cutanés			Autres				
		réactions allergiques	choc anaphylactique	Chute des cheveux	hypersudation	Avitaminose B	hyponatrémie	hypoglycémie	myalgies
<i>Tricycliques (imipraminiques)</i>									
Pertofran®	désipramine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Tofranil®	imipramine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Anafranil®	clomipramine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Prothiaden®	dosulépine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Ludiomil®	maprotiline	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Défanyl®	amoxapine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Quitaxon®	doxépine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Laroxyl® Elavil®	amitriptyline	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
Surmontil®	trimipramine	+ / +++	+ / +++ ^c	+ / +	-	+ / +++ ^d	-	-	-
<i>IMAO A</i>									
Moclamine®	moclobémide	-	-	-	-	-	-	-	-
Humoryl®	toloxatone	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>IRS</i>									
Prozac®	fluoxétine	+ / +++ ^f	+ / +++	+ / +	+ / +	-	+ / +++	+ / +++	-
Zoloft®	sertraline	+ / +++	+ / +++	-	+ / +	-	+ / +++ ^a	-	-
Séropram®, Séroplex®	citalopram	+ / +++	-	-	+ / +	-	+ / +++ ^a	-	-
Déroxat® Divarius®	paroxétine	+ / +++	+ / +++	-	+ / +	-	+ / +++	-	-
Floxyfral®	fluvoxamine	-	-	-	+ / +	-	+ / +++	-	+ / +
<i>IRSNA</i>									
Effexor®	venlafaxine	+ / ++	-	-	++ / +	-	+ / +++	-	-
lxei®	milnacipran	+ / ++	-	-	++ / +	-	-	-	-
<i>NaSSA</i>									
Norset®	mirtazapine	+ / ++	-	-	-	-	-	-	-
<i>Atypiques</i>									
Vivalan®	viloxazine	+ / ++	-	-	-	-	-	-	-
Stablon®	tianeptine ⁱ	-	-	-	-	-	-	-	+ / +
Athymil	miansérine	+ / ++	-	-	-	-	-	-	-

+ / + : fréquence (+ : rare, +++ : fréquent) / sévérité (+ : bénin, +++ : grave, nécessitant arrêt du traitement et/ou mesure thérapeutique adaptée)

Tous les antidépresseurs exposent au risque suicidaire par levée de l'inhibition, de réactivation délirante chez les patients psychotiques, ainsi qu'à l'inversion de l'humeur (notamment les imipraminiques)

a : sujets âgés

c : réaction au sulfites dans certaines formes injectables

d : au long cours

f : érythème, rash, toux persistante, vascularite, arthralgies

Tableau 7

ANXIOLYTIQUES

SPECIALITES	D.C.I.	Posologie (mg/j)
<i>Benzodiazépines</i>		
Anxyrex ® Gé	bromazépam	3-12
Bromazépam GNR ®	bromazépam	3-12
Equitam ®	lorazépam	2-5
Lexomil ®	bromazépam	3-12
Lysanxia ®	prazépam	20-40
Nordaz ®	nordazépam	7.5-15
Novazam ® Gé	diazépam	5-20
Séresta ®	oxazépam	30-60
Témesta ®	lorazépam	2-5
Tranxène ®	clorazépate dipotassique	5-100
Urbanyl ®	clobazam	10-60
Valium Roche ®	diazépam	5-20
Vératran ®	clotiazépam	10-30
Victan ®	loflazépate d'éthyle	1-3
Xanax ®	alprazolam	0.5-4
<i>Buspirone</i>		
Buspar ®	bupirone	15-60
<i>Hydroxyzine</i>		
Atarax ®	hydroxyzine	50-100
<i>Méprobamate</i>		
Equanil ®	méprobamate	600-1600
<i>Autres</i>		
Covatine ®	captodiame	150
Stresam ®	étifoxine	150

HYPNOTIQUES

SPECIALITES	D.C.I.	Posologie (mg/j)
<i>Benzodiazépines</i>		

Halcion ®	triazolam	0.125
Havlane ®	loprazolam	0.5-1
Mogadon ®	nitrazépam	2.5-10
Noctamide ®	lormétazépam	0.5-2
Normison ®	témazépam	10-20
Nuctalon ®	estazolam	1-2
Rohypnol ®	flunitrazépam	0.5-2
<i>Zolpidem</i>		
Ivadal ®, Stilnox ®	zolpidem	10-20
<i>Zopiclone</i>		
Imovane ®	zopiclone	7.5

Tableau 2

Spécialités	DCI	Polarité		Propriétés		
		stimulante	sédative	noradrénergiques adrénergiques	anticholi- nergiques	sérotoniner- giques
<i>Tricycliques</i>						
Pertofran®	désipramine	+++	-	+	++	-
Tofranil®	imipramine	++	+/-	++	++	+/-
Anafranil®	clomipramine	++	+	++	++	+
Prothiaden®	dosulépine	+	+	+	+	-
Ludiomil®	maprotiline	+/-	+	+	+	-
Défanyl®	amoxapine	+	++	+/-	+	-
Quitaxon®	doxépine	+	++	+	+	+
Elavil®	amitriptyline	-	+++	++	++	+
Laroxyl®	amitriptyline	-	+++	++	++	+
Surmontil®	trimipramine	-	+++	+	+	-
<i>IMAO A</i>						
Moclamine®	moclobémide	++	-	+/-	-	+
Humoryl®	toloxatone	+	-	+/-	-	+
<i>IRS</i>						
Prozac®	fluoxétine	++	-	+/-	-	+
Zoloft®	sertraline	+	-	+/-	-	+
Séropram®, Séroplex®	citalopram	+	-	+/-	-	+
Déroxat®	paroxétine	-	+/-	+/-	+	+
Floxyfral®	fluvoxamine	-	+	+/-	-	+
<i>IRSNA</i>						
Effexor®	venlafaxine	+	+/-	+	+/-	+
Ixel®	milnacipran	+	+/-	+	+/-	+

<i>NaSSA</i>						
Norset®	mirtazapine	-	++	+	+/-	+
<i>Atypiques</i>						
Vivalan®	viloxazine	++	-	+/-	-	-
Stablon®	tianeptine	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Athymil	miansérine	-	++	+	+/-	-

Tableau 4

PRINCIPALES INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES CHEZ L'ADULTE

DCI	Etats d'agitation, d'excitation, d'agressivité	Etats psychotiques aigus	Etats psychotiques chroniques	Fourchette posologique per os chez l'adulte (mg/j)
Phénothiazines				
chlorpromazine	voie injectable	X	X	25-300 (jusqu'à 600)
cyamémazine*	voie injectable	X	X	50-300 (jusqu'à 600)
fluphénazine		X	X	25-300 (jusqu'à 800)
lévomépromazine*	voie injectable	X	X	25-200 (jusqu'à 400)
pipotiazine		X	X	5-20 (jusqu'à 30)
propériciazine		X	X	30-100 (jusqu'à 200)
thiopropérazine		X	X	5-40
thioridazine*		X	X	100-400
Butyrophénones				
dropéridol				15-120
halopéridol	voie injectable	X	X	0-20
pipampérone				20-120
Benzamides				
amisulpride		X	X	50-800 (jusqu'à 1200)
sulpiride	voie injectable	X	X	200-1000
sultopride	voie injectable	X	X	400-800
tiapride				200-300
Diazépines et oxazépines				
clozapine**			X	150-450 (jusqu'à 600)
loxapine	X	X	X	75-200 (jusqu'à 600)
olanzapine			X	5-20
Thioxanthènes				
flupentixol	X	X	X	20-200 (jusqu'à 400)
zuclopenthixol	X	X	X	20-100 (jusqu'à 200)
Autres				

pimozide		X	1-10 (jusqu'à 16)
rispéridone	X	X	4-8

* 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 chroniques sévère (évoluant depuis au moins deux ans) en cas de résistance ou d'intolérance aux neuroleptiques classiques. Sa posologie initiale est de 12,5 mg par jour. Une surveillance hématologique est indispensable.

*** Précautions d'emploi à respecter (risque d'allongement espace QT)

Tableau 5

FORMES "RETARD" (solutions injectables IM)

DCI	SPECIALITES	Dosages unitaires (mg/ampoule ou flacon)	Posologie
Phénothiazines			
fluphénazine décanoate	Modécate®	25/125	25-150 mg/3-4 semaines
perphénazine énanthate	Trilifan® retard	100	50-300 mg/2-4 semaines
pipotiazine plamitate	Piportil® L4	25/100	25-200 mg/2-4 semaines
Butyrophénones			
halopéridol décanoate	Haldol® Decanoas	50	50-300 mg/4 semaines
Thioxanthènes			
flupentixol décanoate	Fluanxol® LP	20/100	20-300 mg/2-3 semaines
zuclopenthixol décanoate	Clopixol® action prolongée	200	200-400 mg/2-4 semaines

Tableau 8. 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).

Tableau 6. Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques
(Franck et Thibaut, 2005)

	<i>Dyskinésies aiguës</i>	<i>Syndrome parkinsonien</i>	<i>Akathisie</i>	<i>Dyskinésies tardives</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Prise de poids</i>	<i>Dyslipidémies</i>	<i>Hyperglycémie</i>	<i>Hy</i>
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	
Risperidone	+	+	++	0	+	+	0	0	
Sertindole	0	0	+	0	+	+	0	0	
Ziprasidone	0	0	+	0	+	0	0	0	