

Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant

Version 2015

La révision 2015 a été réalisée par Jean-Michel Aubry¹, Patricia Berney², Marie Besson² et Logos Curtis³.

1. Service des Spécialités psychiatriques, Département de Santé mentale et de psychiatrie
2. Unité de Psychopharmacologie clinique, Département APSI
3. Service de Psychiatrie générale, Département de Santé mentale et de psychiatrie

Collaborateurs de la version 2015 :

Sophia Achab Arigo, Service d'Addictologie

Jean-Michel Aubry, Service des Spécialités psychiatriques

Patricia Berney, Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques

Marie Besson, Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques

Logos Curtis, Service de Psychiatrie générale

Roseline Ing Lorenzini, Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques

Markus Kosel, Service des Spécialités psychiatriques

Maria Moschella, Service de Psychiatrie générale

Nathalie Nanzer, Service de Psychiatrie de l'enfant et l'adolescent

Valérie Thomazic, Service de Psychiatrie générale

Les premières versions de ce document ont été élaborées par les membres de la Cellule du Médicament du Département de Psychiatrie et d'autres collaborateurs des HUG. Le Prof. Luc Balant a été l'initiateur de ce guide, avec le Dr Effie Balant-Gorgia et le Dr Roland Eiselé. Ont participé aux versions antérieures : Gilles Bertschy, Cristian Damsa, Caroline Fonzo-Christe, Guliana Galli-Carminati, Marianne Gex-Fabry, Bertrand Guignard, Milton Orihuela-Flores, François Girardin, Henriette Hilleret, Riaz Ahmad Khan, Coralie Lazignac, Marco Merlo, Pierre Schulz, Aurora Venturini.

Ce Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant est un support à l'enseignement de la bonne utilisation des médicaments psychotropes dans le Département de Santé Mentale et Psychiatrie des HUG.

Les recommandations présentées dans ce guide résultent d'une approche basée sur les données de la médecine fondée sur les preuves ainsi que sur l'expérience et les pratiques des auteurs. Ces recommandations ne sont toutefois pas des guidelines pour la prise en charge globale des grandes entités psychiatriques.

PARTIE I : GENERALITES

1. PRINCIPE DE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES	1
2. SURVEILLANCE PLASMATIQUE	5
3. REDACTION DE L'ORDONNANCE	13
4. PHARMACOVIGILANCE	19
5. GLOSSAIRE ET EXPLICATIONS	25

1. PRINCIPES DE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

La psychopharmacologie est la pharmacologie des fonctions cérébrales dites supérieures. Il existe une série de concepts et de principes d'évaluation et de décision qu'il faut garder en mémoire lors de la prescription des médicaments psychotropes.

Configuration des modes d'action

Un médicament psychotrope peut être décrit comme étant un antidépresseur, un antipsychotique ou un anxiolytique. Une autre façon de décrire un médicament psychotrope consiste à énumérer ses modes d'action pharmacologiques: un médicament donné a une configuration de modes d'action, par antagonisme ou agonisme de récepteurs post- ou pré-synaptiques, par antagonisme de transporteurs membranaires ou vésiculaires, etc. Ces modes d'actions s'expriment différemment au niveau des différentes structures anatomiques cérébrales. Cette façon de décrire un médicament mène à utiliser les néologismes de *récepteurogramme*, *transporteurogramme*, *enzymogramme*, *métabogramme*, par exemple, pour caractériser l'effet d'un médicament selon des techniques récentes. Ainsi, à titre d'exemple, le citalopram est un inhibiteur du transporteur membranaire pré-synaptique de la sérotonine et, en neuro-imagerie fonctionnelle, son activité est observable au niveau de l'amygdale dont il diminue l'activation en réponse à des stimuli d'émotions négatives (photographies de visages).

Le tableau ci-dessous présente le «récepteurogramme » et transporteurogramme de 2 antidépresseurs.

	amitriptyline	sertraline
antagonisme NAT	+++	(+)
antagonisme 5-HTT	+++	++++
antagonisme DAT	(+)	++
blocage 5-HT1	++	(+)
blocage 5-HT2	+++	+
blocage M1	+++	++
blocage H1	++++	(+)
blocage α 1	+++	++
blocage α 2	++	+
antagonisme D2	(+)	(+)

NAT : transporteur pré-synaptique de noradrénaline, 5-HTT : transporteur pré-synaptique de sérotonine, DAT : transporteur pré-synaptique de dopamine, D1, D2, D3, D4 : récepteurs dopaminergiques, H1 : récepteurs histaminergiques 1, M1, récepteurs muscariniques 1, α 1, α 2, β 2 : récepteurs adrénergiques.

Le tableau ci-dessous donne la même illustration pour 2 antipsychotiques.

	clozapine	halopéridol
blocage D1	+++	+++
blocage D2	++	+++++
blocage D3	++	++++
blocage D4	++++	+++++
blocage H1	++++	+
blocage M1	++++	+
blocage α 1	+++	+++
blocage β 2	+++	+
blocage 5-HT1A	++	+
blocage 5-HT2A	++++	+++
antagonisme DAT	(+)	+

Tant que les mécanismes physiopathologiques des troubles psychiatriques ne seront pas clairement établis, il faut rester prudent quant aux extrapolations à partir d'un mode d'action pour justifier de l'efficacité du médicament. En l'absence de données étayées par la médecine fondée sur des preuves (evidence based medicine), ces modes d'action constituent toutefois une base de réflexion.

Courbe dose/réponse

Il existe une courbe dose/réponse pour chaque action pharmacologique d'un médicament. Par exemple, la clozapine, qui antagonise plus de 20 récepteurs, se trouve donc en théorie à l'origine de 20 courbes dose/réponse. On peut compléter ce modèle en rappelant que les courbes dose/réponse peuvent être différentes selon les organes cibles, en particulier selon leur modification ou fonction. Ainsi, un patient présentant une hypertrophie prostatique sera plus sensible à l'effet anticholinergique sur la miction: courbe dose/réponse déplacée à gauche pour l'effet anticholinergique sur la miction et pas pour d'autres effets anticholinergiques.

Aspect temporel de la réponse clinique

Les objectifs thérapeutiques en psychopharmacologie portent sur des réponses à court terme, à moyen terme ou à long terme. Il est évidemment plus facile de juger de la qualité d'une réponse en fonction de la posologie ou du choix du médicament lorsqu'il s'agit d'un objectif clinique à court terme. Il est plus complexe d'établir si un traitement de prévention de décompensations psychiatriques est efficace.

La durée des traitements lors des essais cliniques contrôlés et randomisés est plus souvent de l'ordre de 6 à 8 semaines que de 1 à 5 ans. Ceci est regrettable, puisque les troubles psychiatriques peuvent persister pendant des années.

Multiplicité des objectifs thérapeutiques

Un médicament donné peut être efficace sur certains symptômes ou signes d'un trouble psychiatrique, mais pas sur d'autres. L'état de stress post-traumatique, avec des manifestations cliniques de diverses natures, illustre bien cette question: flashbacks, dépression, changement de personnalité et insomnie ne répondent pas tous à un seul médicament.

Recommandation pour la pratique

L'administration de plusieurs psychotropes à un patient donné ne devrait se faire qu'après évaluation du bien-fondé de chacune des prescriptions, des effets indésirables de chacune d'entre elles et des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

Il existe une importante variabilité interindividuelle des effets favorables (et indésirables) des médicaments psychotropes. Pour analyser *a priori* ou *a posteriori* l'origine et les mécanismes de ces différences interindividuelles, il faut prendre en considération les données de la pharmacocinétique et celles de la pharmacodynamique.

La surveillance plasmatique permet d'identifier les patients ayant un métabolisme médicamenteux inhabituel (clairance élevée ou basse) ou une mauvaise observance à la prescription.

La pharmacodynamique (selon ses deux définitions, à savoir la configuration des modes d'action et la relation entre la dose ou la concentration et l'intensité de l'effet) permet de prévoir dans une certaine mesure l'évolution d'un patient donné en fonction des réserves de ses réponses d'homéostasie (par ex. une personne ayant un déficit mnésique débutant sera plus sensible à tout médicament altérant la mémoire).

2. SURVEILLANCE PLASMATIQUE

Introduction

La surveillance plasmatique désigne la mesure des concentrations de médicaments dans le plasma ou le sérum, afin de déterminer si les valeurs sont dans les marges où s'observent habituellement la meilleure efficacité du traitement et la plus faible incidence d'effets indésirables. Les anglophones parlent de « therapeutic drug monitoring, ou TDM » pour désigner la surveillance plasmatique.

Il existe une large variabilité interindividuelle de la clairance des médicaments. La surveillance plasmatique permet d'adapter la posologie en fonction de cette variabilité pharmacocinétique. Elle apporte également quelques informations quant à la pharmacodynamique, dans les cas où l'on peut extrapoler, à partir des observations cliniques, des données sur la courbe dose/réponse ou concentration plasmatique/réponse chez un patient donné.

Une meilleure efficacité dans des marges de concentrations plasmatiques données a été démontrée surtout pour les antidépresseurs tricycliques, tels que l'**amitriptyline**, l'**imipramine** et la **nortriptyline**, ainsi que pour le **lithium**, l'**halopéridol** et la **clozapine**. Pour les autres médicaments psychotropes, cette relation est moins claire, et les marges de concentrations plasmatiques indiquées sont à considérer comme les valeurs usuelles les plus souvent mesurées aux posologies habituellement prescrites, sans référence à la qualité de la réponse.

Une courbe concentration plasmatique/réponse clinique a été établie sous forme d'une relation curvilinéaire pour la **nortriptyline**, le total **amitriptyline + nortriptyline** et le total **imipramine + désipramine** et d'une meilleure efficacité du **lithium** lorsque la lithémie dépasse 0,5 mmol/l (=0,5 mEq/l). Les données de la littérature sont cependant parfois discordantes; ces différences tiennent aux populations étudiées, aux horaires de prélèvements sanguins, à la technique de dosage des échantillons, aux critères cliniques d'amélioration, etc.

La surveillance plasmatique des antidépresseurs tricycliques, des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques est utile; elle est parfois utile pour les autres antidépresseurs, et inutile pour les benzodiazépines en psychiatrie. La mesure du métabolite principal s'impose si celui-ci est pharmacologiquement actif de façon significative, ce qui est notamment le cas pour la **fluoxétine**, la **venlafaxine** et la **rispéridone**. Il existe de nombreux facteurs de variabilité de la concentration plasmatique d'un médicament psychotrope, tels que le sexe, l'ethnie, l'âge, le tabagisme, les comorbidités somatiques et la génétique des enzymes du métabolisme.

On rencontre fréquemment les termes « taux plasmatique » pour désigner une concentration plasmatique. Ce mot vient de l'ancien français: « taxer ou taxer ». Il s'agit donc en principe d'un pourcentage (appliqué à la base imposable pour déterminer le montant dû). Il est par conséquent préférable d'utiliser le mot concentration, même s'il est phonétiquement plus lourd que taux.

Historique

L'historique de la démarche qui a conduit à l'instauration de la surveillance plasmatique de bon nombre de médicaments (psychotropes ou autres) peut être décrit par son introduction pour la phénytoïne (ou diphénylhydantoïne) dans le traitement de l'épilepsie. Cet exemple est particulièrement illustratif pour les raisons suivantes:

- a.** Le traitement est prophylactique (comme pour le lithium); il n'existe donc pas de signes cliniques facilement mesurables qui permettent de juger de l'adéquation de la posologie au jour le jour.
- b.** La pharmacocinétique de la phénytoïne est particulièrement compliquée, car l'élimination de la molécule-mère suit une cinétique non linéaire.
- c.** La marge de concentrations plasmatiques thérapeutiques est étroite.
- d.** Les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont relativement élevées par rapport à d'autres médicaments et ont ainsi permis la mise au point de techniques analytiques relativement précocement.

L'administration des médicaments antiépileptiques a été pendant longtemps soumise aux règles traditionnelles de la médecine. Une dose, souvent assez arbitraire, correspondant aux informations disponibles dans des essais cliniques généralement mal contrôlés, ou encore à l'observation clinique de routine, était initialement prescrite. Si des crises survenaient encore, on augmentait par tâtonnements, ce qui était légitime, mais bien souvent on abandonnait le médicament, déclaré inactif. On ne concevait donc un traitement qu'en fonction de la dose prescrite.

Entre 1940 et 1955, des méthodes de mesure de la concentration plasmatique des médicaments antiépileptiques ont été mises au point, mais leur première application clinique ne date que du début des années 1960. A cette époque, Buchthal et Svensmark (1960) ont démontré:

- a.** Que la concentration plasmatique de phénytoïne est loin d'être toujours en rapport avec les doses administrées.
- b.** Que beaucoup de patients épileptiques non stabilisés par un médicament ont une très faible concentration plasmatique de celui-ci et que les crises disparaissent si l'on accroît cette concentration, en augmentant évidemment la dose prescrite.
- c.** Que l'effet thérapeutique favorable survient en général lorsque la concentration plasmatique se situe dans une certaine zone de valeurs.
- d.** Que des concentrations plasmatiques supérieures coïncident avec l'apparition de signes toxiques.

e. Qu'effets thérapeutiques et effets toxiques sont beaucoup plus étroitement liés à la concentration plasmatique qu'à la dose du médicament.

De très nombreuses publications ont permis de vérifier ces résultats et de les étendre à d'autres antiépileptiques et à d'autres classes de médicaments. Les cliniciens en ont rapidement déduit que toute prescription devait amener une concentration plasmatique dans des marges thérapeutiques optimales. L'effet pervers de cette notion s'est tout de suite manifesté: on soigne un chiffre, et non un patient. Il a fallu plusieurs années pour comprendre que la notion de marges thérapeutiques n'est qu'une notion statistique, valable si l'on considère un groupe de patients, mais pas un individu donné. A chaque patient correspond sa marge de concentrations plasmatiques thérapeutiques. Pour certains, elle est très basse, très au-dessous des valeurs usuelles, mais suffit pour optimiser le traitement; pour un petit nombre d'individus, elle est très élevée, et le traitement n'est efficace que lorsque l'on atteint une marge de concentrations plasmatiques très supérieure aux valeurs usuelles, non toxique chez eux. Finalement, on a aussi réalisé qu'une des causes les plus fréquentes de non réponse est la non observance. Dans ces cas, la concentration plasmatique ne correspond pas du tout à la dose prescrite.

Il est intéressant de noter que ces concepts développés dans les années 1960 gardent toute leur validité.

Les valeurs des marges de concentrations plasmatiques usuelles pour les antidépresseurs, les antipsychotiques et les stabilisateurs de l'humeur figurant dans les tableaux y relatifs sont celles issues de la revue de Hiemke et al. (2011), et qui sont également données par le laboratoire de toxicologie des HUG.

Antidépresseurs

Pour l'agomélatine dont la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 1 à 2 heures, la concentration plasmatique minimale (Cmin) n'est pas mesurable lors d'un traitement chronique; la détermination de la Cmax, qui varie entre 7 et 300 ng/ml 1 à 2 heures après la prise d'une dose unique de 50 mg, devrait être limitée à des indications spécifiques.

Marges de concentrations (C) usuelles des antidépresseurs aux doses thérapeutiques recommandées chez l'adulte

DCI*	C (ng/ml)	PM**	C (nmol/l)
amitriptyline + nortriptyline	80 - 200	277.5 270.5 (moyenne) 263.5	300 - 740
bupropion + hydroxybupropion	225 - 1'500	239.8 247.7 (moyenne) 255.7	910 - 6'060
citalopram	50 - 110	324.4	150 - 340
clomipramine + norclomipramine	230 - 450	315.0 308.0 (moyenne) 301.0	750 - 1'460
doxépine + nordoxépine	50 - 150	279.4 272.4 (moyenne) 265.4	180 - 550
duloxétine	30 - 120	297.5	100 - 400
escitalopram	15 - 80	324.4	50 - 250
fluoxétine + norfluoxétine	120 - 500	309.3 302.3 (moyenne) 295.3	400 - 1'650
fluvoxamine	60 - 230	318.4	190 - 720
imipramine + désipramine	175 - 300	280.5 273.5 (moyenne) 266.5	640 - 1'100
miansérine	15 - 70	264.4	60 - 260
mirtazapine	30 - 80	265.4	113 - 300
moclobémide	300 - 1'000	268.7	1'120 - 3'720
nortriptyline	70 - 170	263.5	270 - 640
paroxétine	30 - 120	329.4	90 - 360
réboxétine	60 - 350	313.4	190 - 1'120
sertraline	10 - 150	306.2	30 - 490
trazodone	700 - 1'000	371.9	1'880 - 2'690
trimipramine	150 - 300	294.4	510 - 1'020
venlafaxine + O-desméthylvenlafaxine	100 - 400	277.4 270.4 (moyenne) 263.4	370 - 1'480

* Dénomination Commune Internationale (DCI)

** Poids moléculaire (PM). Conversion: $\mu\text{mol/l} \times \text{PM} = \text{ng/ml} (= \mu\text{g/l})$

Antipsychotiques

L'**halopéridol** est le plus étudié de tous les antipsychotiques typiques sur le plan de la surveillance plasmatique. Parmi les antipsychotiques atypiques, on dispose d'informations concernant surtout la **clozapine**.

Marges de concentrations (C) usuelles des antipsychotiques aux doses thérapeutiques recommandées chez l'adulte

DCI*	C (ng/ml)	PM**	C (nmol/l)
amisulpride	100 - 320	369.5	270 - 870
aripiprazole	150 - 500	448.4	330 - 1'115
+ déhydro-aripiprazole	40% molécule-mère	447.2 (moyenne) 446.0	
asénapine	2 - 5	285.8	7 - 17
clozapine	350 - 600	326.8	1'100 - 1'830
flupentixol isomères cis + trans***	1 - 10	434.5	2,3 - 23
fluphénazine	1 - 10	437.5	2,3 - 23
halopéridol	1 - 10	375.9	2,7 - 27
olanzapine	20 - 80	312.4	64 - 256
palipéridone	20 - 60	426.5	47 - 141
quétiapine	100 - 500	383.5	260 - 1'300
rispéridone		410.5	
+ 9-hydroxyrispéridone	20 - 60	418.5 (moyenne) 426.5	48 - 143
sertindole	50 - 100	440.9	110 - 230
zuclophenthixol	4 - 50	401.0	10 - 125

* Dénomination Commune Internationale (DCI)

** Poids moléculaire (PM). Conversion: $\mu\text{mol/l} \times \text{PM} = \text{ng/ml}$ (= $\mu\text{g/l}$)

*** Le flupentixol par voie orale est commercialisé sous forme d'un mélange 1/1 de cis(Z)-flupentixol (isomère actif) + trans(E)-flupentixol (isomère inactif), alors que le flupentixol dépôt ne contient que le principe actif, à savoir le cis(Z)-flupentixol

Stabilisateurs de l'humeur

En plus du lithium et de certains antiépileptiques, plusieurs antipsychotiques atypiques, tels que l'**aripiprazole**, l'**olanzapine** et la **quétiapine**, ont également une indication comme stabilisateurs de l'humeur lors de troubles bipolaires.

Marges de concentrations (C) usuelles des stabilisateurs de l'humeur aux doses thérapeutiques recommandées chez l'adulte

DCI*	C (µg/ml)	PM**	C (µmol/l)
lithium forme standard (libération immédiate)	3,5 - 6,2	6.94	0,5 - 0,8 (mmol/l)***
lithium forme retard (libération prolongée)	3,5 - 8,3	6.94	0,5 - 1,2 (mmol/l)***
carbamazépine	4 - 10	236.3	17 - 42
lamotrigine****	3 - 14	256.1	12 - 55
valproate	50 - 100	144.2	350 - 700

DCI*	C (ng/ml)	PM**	C (nmol/l)
aripiprazole	150 - 500	448.4	330 - 1'115
+ déhydro-aripiprazole	40% molécule-mère	447.2	
		(moyenne) 446.0	
olanzapine	20 - 80	312.4	64 - 256
quétiapine	100 - 500	383.5	260 - 1'300

* Dénomination Commune Internationale (DCI)

** Poids moléculaire (PM). Conversion: µmol/l x PM = ng/ml (ou µg/l)

*** Pour un ion monovalent comme le lithium, 1 mmol = 1 mEq

**** Marges de concentrations définies pour le traitement d'une épilepsie réfractaire

Les concentrations plasmatiques pouvant mener à des manifestations cliniques d'intoxication sont approximativement $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ ($\geq 85 \mu\text{mol/l}$) pour la carbamazépine, $\geq 30 \mu\text{g/ml}$ ($\geq 117 \mu\text{mol/l}$) pour la lamotrigine, $\geq 1,2 \text{ mmol/l}$ pour le lithium et $\geq 120 \mu\text{g/ml}$ ($\geq 830 \mu\text{mol/l}$) pour le valproate.

Aspects pratiques

Indications à la surveillance plasmatique

Bénéfice thérapeutique absent ou insuffisant: permet de vérifier si les concentrations plasmatiques sont dans les marges usuelles et, le cas échéant, d'adapter la posologie.

Effets indésirables inhabituels, marqués ou persistants: permet de vérifier si les concentrations plasmatiques sont dans les marges usuelles.

Suspicion de surdosage: abus médicamenteux, erreurs de prescription, syndrome sérotoninergique ou syndrome neuroleptique malin.

Index thérapeutique étroit: concerne surtout le lithium et les antidépresseurs tricycliques.

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques: lors de l'adjonction ou de l'arrêt d'une molécule susceptible d'inhiber ou d'induire les enzymes hépatiques.

Appréciation de l'observance: lors de mesures répétées chez un patient, permet d'apprécier l'observance dans le cadre de la variabilité intraindividuelle. Une mesure unique ne permet de vérifier que des manques graves d'observance, vu la variabilité interindividuelle importante de la concentration plasmatique des médicaments psychotropes pour une dose donnée.

Situations particulières: patient âgé, grossesse, comorbidités telles qu'insuffisance hépatique ou rénale, état inflammatoire ou infectieux.

Situations médico-légales: si le patient est dangereux pour lui-même ou pour autrui, si la famille se comporte de façon quérulente à l'égard des soignants, lors d'un traitement psychiatrique exigé par la justice.

Modalités pratiques et critères pour l'interprétation

La mesure des concentrations plasmatiques se fait avec des techniques relativement complexes; certains dosages ne sont pas réalisés quotidiennement. Il n'est donc pas possible de mesurer en routine la concentration plasmatique de tous les médicaments psychotropes. Les paragraphes suivants rappellent les modalités pratiques à respecter pour le prélèvement sanguin en vue de la mesure de la concentration plasmatique d'un médicament, ainsi que les informations nécessaires à une interprétation utile pour le patient concerné.

Prélèvement: par convention, prélever le sang, le matin en général, environ 12 heures, ou 24 heures selon les cas, après la dernière prise du médicament (concentration minimale = C_{\min}).

Etat d'équilibre: attendre que la concentration plasmatique soit à l'état d'équilibre, soit environ 5 demi-vies depuis la dernière adaptation posologique. Exceptions: suspicion de surdosage ou de non observance.

Métabolite principal: mesurer le métabolite principal si celui-ci est pharmacologiquement actif de façon significative, ce qui est le cas pour l'amitriptyline, la clomipramine, l'imipramine, la fluoxétine, la venlafaxine et la rispéridone notamment.

Heure et schéma posologique: noter l'heure de la dernière prise du médicament à doser, l'heure précise du prélèvement sanguin et le schéma posologique.

Coprescriptions: noter les autres médicaments prescrits avec leur posologie, et la date du dernier changement de la posologie.

Interruption de traitement: mentionner si un médicament a été interrompu récemment. Vu leur très longue demi-vie d'élimination, la fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, peuvent inhiber le métabolisme hépatique de nombreux médicaments pendant plusieurs semaines après l'arrêt de cet antidépresseur.

Tabac et autres substances: préciser si le patient est tabagique ou non, et s'il prend des substances non prescrites.

Antipsychotiques dépôts: prévoir un prélèvement sanguin juste avant l'injection suivante et au moment de la concentration maximale prévisible.

Lors d'une **augmentation de la concentration des protéines** fixant certains médicaments psychotropes (surtout les antidépresseurs tricycliques) comme la glycoprotéine acide alpha-1 (ou orosomucoïde), une protéine dont la concentration augmente lors d'états inflammatoires, le médicament diffuse moins dans les érythrocytes, car il est plus fixé dans le plasma. De ce fait, la concentration plasmatique totale qui est mesurée au laboratoire augmente, alors que la concentration totale dans le sang change peu et que la concentration libre dans le plasma peut même diminuer. Ceci survient lors d'augmentation de la vitesse de sédimentation à 50 mm ou plus à la première heure. Dans ces situations, une valeur élevée de la concentration plasmatique totale du psychotrope (surtout les antidépresseurs tricycliques) n'indique donc pas obligatoirement un surdosage.

Références

Baumann P. et al.: Dosage plasmatique des médicaments antidépresseurs. Rev. Med. Suisse 9(377):577-586,2013.

Buchthal F. & Svensmark O.: Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin®) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. Epilepsia 1:373-384,1960.

Hiemke C. et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiat. 44(6):195-235,2011.

3. REDACTION DE L'ORDONNANCE

Les ordonnances pour patients ambulatoires sont rédigées lors de la sortie de l'hôpital ou lors d'un traitement ambulatoire (médecine communautaire, psychiatrie, plusieurs policliniques).

Catégories de remise des médicaments

Swissmedic, l'autorité nationale de surveillance des produits thérapeutiques en Suisse, établit entre autres le classement des médicaments du marché suisse en **catégories de remise** (Ordonnance sur les médicaments OMed, art 20 à 27 ; Loi sur les produits thérapeutiques LPT, art. 23 à 25). Ces catégories de remise définissent **qui est habilité à délivrer le médicament**, si ce médicament doit être **prescrit sur une ordonnance ou non** et si la remise peut être **renouvelée**. La catégorie de remise est indiquée sur l'emballage et dans la monographie correspondante du Compendium.

Il existe 5 catégories de remise :

Catégorie A : Médicaments soumis à ordonnance non renouvelable

doivent être prescrits sur une ordonnance par un médecin et ne peuvent en principe pas être renouvelés, sauf à titre exceptionnel si le médecin autorise expressément un renouvellement (mention et justification à ajouter sur l'ordonnance); ne peuvent en principe être remis que par un pharmacien.

Catégorie B : Médicaments soumis à ordonnance

doivent être prescrits sur une ordonnance par un médecin et peuvent être renouvelés; ne peuvent en principe être remis que par un pharmacien.

Catégorie C : Médicaments remis sur conseil d'une personne exerçant une profession médicale (en principe un pharmacien)

ne peuvent en principe être remis que par un pharmacien; le conseil dispensé est en particulier requis lorsque des limitations essentielles d'emploi ou d'importants effets indésirables des médicaments sont connus ou prévisibles.

Catégorie D : Médicaments remis sur conseil spécialisé

ne peuvent en principe être remis que par un pharmacien ou un droguiste.

Catégorie E : Médicaments remis sans conseil spécialisé

peuvent être remis par quiconque.

Conditions de remboursement

La **liste des spécialités** (LS) est publiée par l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) et concerne les médicaments qui sont **pris en charge par**

l'assurance de base. Ces médicaments sont choisis en fonction de leur efficacité et de leur économicité. Certains de ces médicaments peuvent être assortis d'une **limitation** se rapportant notamment à la **quantité maximale** pouvant être prescrite, à la **durée** du traitement et aux **indications** médicales.

La **liste négative** (LN) est rédigée par les caisses-maladie et contient les médicaments qui ne sont **jamais remboursés**. Les médicaments qui ne sont mentionnés ni dans la LS ni dans la LN sont considérés comme «**hors liste**» et sont pris en charge par certaines **assurances complémentaires**.

Les prescriptions de médicaments hors indications ou non enregistrés ne sont pas toujours remboursées, et les patients doivent être informés de ceci.

Médicaments originaux et génériques

Les **médicaments originaux** sont des préparations dont la substance active a été autorisée par Swissmedic et protégée par un brevet. Seule la firme pharmaceutique ayant développé le médicament peut utiliser le principe actif durant la période couverte par le règlement des brevets.

Après l'expiration du brevet, le principe actif peut être commercialisé par d'autres firmes pharmaceutiques sous forme de **médicaments génériques**. Ces médicaments doivent également être autorisés par Swissmedic, mais avec une procédure peu exigeante. Ils doivent être considérés comme semblables à l'original, parce que possédant un **principe actif**, une **forme galénique** et un **dosage identiques**. Pour être considéré comme interchangeable avec l'original, un générique doit avoir une **courbe de concentration plasmatique superposable** (même concentration maximale C_{max} , même temps pour atteindre la concentration maximale t_{max} , même aire sous la courbe AUC), c'est-à-dire être **bioéquivalent**. En principe, seule la conduite d'essais cliniques impliquant de nombreux patients permettrait de conclure à une **équivalence thérapeutique** (profils d'efficacité et de sécurité d'emploi identiques). Cependant, la **bioéquivalence est jugée suffisante**, compte tenu du coût élevé de telles études et des problèmes éthiques liés à la conduite d'études cliniques n'apportant rien de nouveau. A noter que la bioéquivalence est démontrée le plus souvent **chez le volontaire sain** alors que les génériques sont également utilisés par des patients chez lesquels la pharmacocinétique peut être altérée (insuffisance hépatique avec diminution de l'effet de premier passage, insuffisance cardiaque avec diminution de l'absorption, etc).

Depuis 2001, le pharmacien peut remplacer des préparations originales de la liste des spécialités par des génériques moins chers de cette liste, à moins que le médecin prescripteur n'exige expressément la délivrance d'une préparation originale. Il informe le prescripteur de la préparation qu'il a délivrée (Loi sur l'assurance-maladie LAMal, art. 52a). De plus, le médecin a l'obligation d'informer le patient lorsqu'au moins un générique interchangeable avec la préparation originale figure dans la liste des spécialités (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins OPAS, art. 38).

Pour les médicaments remboursés par l'assurance de base, une quote-part de 10% est demandée au patient (LAMal, art. 64). Depuis 2006, cette quote-part est **augmentée à 20% pour les médicaments originaux** lorsqu'il existe des génériques interchangeables et coûtant au moins 20% moins cher que l'original. Lorsque le médecin exige une préparation originale, pour des raisons médicales, la **quote-part est ramenée à 10%**. Il doit mentionner sur l'ordonnance «non substituable pour raison médicale». La mention «sic» (ainsi) ne peut pas être utilisée (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins OPAS, art. 38).

En pratique, beaucoup de médicaments peuvent être prescrits sous forme de générique. Le fait d'utiliser un **générique dès le début** de la prise en charge pose rarement problème. Par contre, la substitution par un générique **en cours de traitement** doit être parfois considérée avec **prudence**; elle n'est pas exclue, mais doit faire l'objet d'une **évaluation attentive** ou être accompagnée d'un **suivi rapproché** (clinique, biologique, surveillance plasmatique). Les principaux cas qui peuvent rendre la substitution délicate sont entre autres les rares problèmes de bioéquivalence, un manque d'acceptation d'un patient se méfiant des génériques, ou un manque de compréhension d'un patient (par ex. patients âgés qui reçoivent beaucoup de médicaments et peuvent souffrir de troubles cognitifs avec le risque de prendre le générique en poursuivant la prise du médicament original).

Dans certains cas, un original et un générique peuvent être tolérés de manière différente par un même patient, notamment en cas d'allergie à l'un des composants (par ex. colorant) présent dans un médicament, mais absent dans l'autre. Ce point peut être à l'avantage de l'original, ou au contraire du générique, selon les situations. Cependant, ce point n'est généralement pas un critère de choix, compte tenu de son caractère imprévisible et individuel, sauf si des allergènes reconnus sont en présence.

Renouvellements

La dispensation renouvelée de médicaments délivrés sur ordonnance a pour but l'optimisation économique du traitement. La remise de médicaments des catégories B à E peut être renouvelée lorsque le médecin le stipule sur l'ordonnance. La remise de médicaments de catégorie A peut être renouvelée à titre exceptionnel si le médecin l'autorise expressément (avec mention et justification sur l'ordonnance).

Lorsqu'un renouvellement est souhaité par le prescripteur, la **durée du traitement** et/ou le **nombre d'emballages** doivent être spécifiés sur l'ordonnance (par ex. «à renouveler 2 fois» ou «à renouveler pour 10 jours») et pour une **durée maximale de 12 mois**. La mention générale «à renouveler» donne droit à un renouvellement **durant 6 mois**. En l'absence de mention de renouvellement, une nouvelle et unique dispensation par le pharmacien, correspondant au maximum à la taille d'emballage prescrite, est autorisée dans des cas exceptionnels justifiés (avec motif ajouté par le pharmacien sur l'ordonnance); c'est pourquoi, lorsqu'un éventuel renouvellement n'est pas souhaité par le prescripteur, il doit ajouter la mention «**non renouvelable**».

Quelques recommandations pour rédiger l'ordonnance

Une ordonnance correctement libellée devrait comporter les éléments suivants:

1. Nom et adresse du prescripteur.
2. Lieu et date de rédaction de l'ordonnance.
3. Nom et prénom du patient, année de naissance ou âge, poids pour la pédiatrie ou en cas de poids extrême chez l'adulte.
4. Rp (recipe, prenez !): nom du médicament ou idéalement DCI; si une préparation originale est indiquée pour des raisons médicales, ajouter la mention «non substituable pour raison médicale» et non pas «sic».
5. Forme galénique et dosage unitaire; si le dosage n'est pas précisé, le pharmacien délivre en général le dosage le plus faible.
6. Nombre d'emballages, grandeur d'emballage; eo = emballage original; si la grandeur de l'emballage n'est pas précisée, le pharmacien délivre en général l'emballage le plus petit.
7. S (signa, étiquetez !): posologie; faire remarquer les posologies particulières avec un point d'exclamation ou en écrivant le chiffre en toutes lettres.
8. Durée du traitement, renouvellement (par ex. «renouveler 2 fois», «renouveler pour 10 jours» ou «ne pas renouveler»).
9. Les espaces vides sont à éviter (risque de falsification).
10. Signature manuscrite et tampon, ou nom lisible, du prescripteur.

Quelques abréviations courantes :

aa	de chaque, à parts égales	ml	millilitre
ad	jusqu'à	N°	nombre de doses unitaires à délivrer
amp	ampoule	N R	ne pas renouveler
conc	concentré	Ph Helv 8	Pharmacopée helvétique 8
cpr	comprimé	qs	suffisamment
comp	composé	Rp	prenez !
caps	capsule	S	étiquetez ! (posologie)
drg	dragée	sir	sirop
D tal dos	donnez ces doses	supp	suppositoire
eo	emballage original (= le plus petit!)	sine conf	sans emballage original
g	gramme	sine litt	sans notice d'emballage
gtt	goutte	ung	onguent, pommade
M D S	mélangez, délivrez, étiquetez	c à c	cuillère à café (5 ml)
M f	mélangez, préparez	c à d	cuillère à dessert (10 ml)
mg	milligramme	c à s	cuillère à soupe (15 ml)
µg	microgramme	!	attention, dose maximale intentionnellement dépassée

Imprécisions possibles

Absence de dosage: selon l'usage établi, le pharmacien choisit alors le dosage le plus faible, qui ne correspond pas toujours à la dose la plus couramment employée.

Absence d'indication de forme galénique (solution orale, comprimés).

Absence de la quantité à administrer

par ex. 1 cuillère 3 x par jour: s'agit-il d'une cuillère à café, à dessert, à soupe ?

Absence de la taille d'emballage, de la durée du traitement ou de renouvellement: selon l'usage établi, le pharmacien délivre en général l'emballage le plus petit, qui pourrait être insuffisant dans certains cas, surtout lors de délai important jusqu'au prochain rendez-vous avec le patient.

Abréviation utilisée à tort: comp pour comprimé, alors qu'il s'agit de l'abréviation utilisée pour désigner une forme composée.

Prescription hors indication ou pour des médicaments non enregistrés

La prescription hors indication (*off-label*) ou de médicaments non enregistrés (*unlicensed*) est rédigée sur des ordonnances pour des patients ambulatoires.

Le pharmacien d'officine peut être confronté à des **problèmes d'approvisionnement** si le médicament est étranger (non enregistré en Suisse). En général, les médicaments français et allemands sont relativement faciles à obtenir, moyennant un délai de quelques jours, mais les médicaments provenant d'autres pays peuvent être plus difficiles à commander. Certaines officines sont spécialisées dans l'importation de médicaments étrangers et peuvent en général fournir les autres officines.

Le patient peut être confronté à des **problèmes de remboursement**, par sa caisse-maladie, des prescriptions hors indications et non enregistrées en Suisse. En effet, les caisses-maladie n'ont aucune obligation de rembourser de telles prescriptions. En pratique, les prescriptions hors indications sont souvent remboursées, car les caisses-maladie n'ont en général pas accès aux diagnostics et aux indications. Toutefois, il peut arriver que ces informations soient demandées et qu'un remboursement ne soit accordé qu'après discussion avec le médecin-conseil de la caisse-maladie (situation clinique particulière, absence d'autres possibilités, aspect économique, etc.). Les médicaments étrangers (non enregistrés) ne sont en principe pas remboursés, sauf après accord préalable avec le médecin-conseil de la caisse-maladie, notamment lorsqu'il n'existe pas d'alternative en Suisse.

Préparations magistrales

Il peut arriver qu'un patient ait besoin d'un médicament à des **doses autres** que les doses disponibles dans le commerce (pédiatrie, gériatrie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, polymorphisme génétique, interactions médicamenteuses, etc.). Lorsqu'il y a des motifs scientifiques et cliniques à administrer des doses

différentes de celles disponibles et qu'il n'existe pas de forme liquide le permettant, il est possible de prescrire une **préparation magistrale** sur une **ordonnance classique**.

Lors de la prescription, il est essentiel de préciser le ou les **principes actifs** (en DCI), les **doses**, la **posologie**, la **durée du traitement** (y compris d'éventuels renouvellements) et la **quantité totale** (nombre de capsules, volume de solution ou de suspension), puisqu'il n'existe pas d'emballages avec une quantité standard.

Ordonnances pour stupéfiants (principalement opioïdes et amphétamines)

Les modalités de prescription sont définies dans la loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (LStup) et l'ordonnance sur les stupéfiants et les substances psychotropes (OStup). Les médecins ne peuvent prescrire des stupéfiants **qu'aux patients qu'ils ont examinés eux-mêmes**. Pour les patients ambulatoires, les stupéfiants ne peuvent être prescrits que sur les formules d'ordonnances officielles (triple exemplaire) de l'OFSP appelées communément **ordonnances à souche**.

La prescription de stupéfiants doit porter la signature manuscrite du médecin. La quantité de stupéfiants prescrite ne doit pas dépasser le besoin nécessaire à un **traitement d'une durée d'un mois**. Exceptionnellement, cette durée peut être prolongée à trois mois si les circonstances le justifient (ajout d'une mention avec justification sur l'ordonnance). Il est essentiel d'indiquer le **nom**, l'**adresse complète** et l'**âge** du patient, ainsi que le **nombre de comprimés, suppositoires ou ampoules** à délivrer (et non le nombre d'emballages). Le stupéfiant ne peut être **renouvelé qu'au moyen d'une nouvelle ordonnance**. Les deux premiers exemplaires de l'ordonnance sont à remettre par le patient au pharmacien. Le dernier exemplaire reste dans le carnet d'ordonnances à souche.

Aux HUG, les médecins-chef de service peuvent se procurer un carnet à souche en faisant une demande écrite au Médecin Cantonal. Le carnet est ensuite livré par le biais de la Centrale d'Achat. Le médecin-chef de service peut ensuite déléguer à des personnes qualifiées la compétence, sous sa propre responsabilité, d'utiliser et de prescrire des stupéfiants (acte délégué).

4. PHARMACOVIGILANCE

Introduction

Les informations collectées durant les essais précédant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament sont insuffisantes pour prédire tous les effets indésirables possibles. La pharmacovigilance est la surveillance des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché et pendant toute la durée de leur commercialisation. La définition donnée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est la suivante : « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables médicamenteux (EIM) ou de tout autre problème lié aux médicaments ». Par « autre problème lié aux médicaments », on entend par exemple mésusage ou usage abusif, erreur de médication, échec thérapeutique, surdosage aigu ou chronique, effets sur la femme enceinte ou sur l'enfant. De plus, la notion de médicament s'est étendue pour inclure la phytothérapie, la médecine traditionnelle et complémentaire, les produits biologiques et dérivés du sang, les dispositifs médicaux et les vaccins. Les EIM seraient à l'origine de plus de 5% des hospitalisations, globalement.

Il y a lieu de définir un certain nombre de termes :

Effet indésirable médicamenteux: en anglais, « adverse drug reaction ». Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Evènement indésirable: en anglais, « adverse event ». Manifestation clinique nocive survenant au cours d'un traitement médicamenteux sans pour cela qu'il y ait une relation de cause à effet. Il s'agit là d'une coïncidence temporelle sans préjuger de la relation de cause à effet. Par ex. un décès accidentel au cours d'une étude sur une crème contre la mycose des pieds est considéré comme un évènement indésirable.

Effet indésirable grave: est évoqué quand l'effet indésirable est à l'origine de l'une des situations suivantes : décès ou mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité persistante ou invalidité.

Erreur de médication: dysfonctionnement non intentionnel dans le processus de prise en charge thérapeutique conduisant à un préjudice potentiel ou réel pour le patient. Par ex. posologie inadéquate, erreur dans la voie d'administration ou mauvais patient. Une erreur de médication n'aboutit pas obligatoirement à un EIM.

Classification des effets indésirables médicamenteux

Initialement, les EIM étaient classifiés en deux catégories, les EIM dose-dépendants et non dose-dépendants, également appelés A (« augmented ») et B (« bizarre ») respectivement. D'autres catégories se sont ajoutées. La classification des EIM est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 1 : classification des EIM (adapté de Edwards & Aronson, Lancet 2000)

Type de réaction	Mnémomique	Caractéristiques	Exemples
A : dose-dépendant	Augmenté	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquent • Lié à l'action pharmacologique • Prévisible • Mortalité faible 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome sérotoninergique sous ISRS • Effets anticholinergiques des tricycliques
B : non dose-dépendant	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent • Non lié à l'action pharmacologique • Non prévisible • Mortalité élevée 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité aux pénicillines • Porphyrurie aiguë • Hyperthermie maligne
C : dose et temps-dépendant	Chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent • Lié à la dose cumulative 	<ul style="list-style-type: none"> • Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les corticostéroïdes • Dyskinésies tardives sous antipsychotiques
D : temps-dépendant	« Delayed » (retardé)	<ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent • Généralement dose-dépendant • Survient quelques temps après l'utilisation du médicament 	<ul style="list-style-type: none"> • Tératogénicité • Carcinogénicité • Dyskinésie tardive
E : sevrage	« End of use » (arrêt)	<ul style="list-style-type: none"> • Survient peu après l'arrêt du médicament 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de sevrage aux opiacés
F : inefficacité thérapeutique	« Failure » (inefficacité)	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquent • Dose-dépendant • Souvent causé par des interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse sous contraceptif, par exemple en présence d'inducteurs enzymatiques

Aspects cliniques

Le risque de survenue d'un EIM n'est pas le même pour tous les patients. Un certain nombre de facteurs de risque aspécifiques ont été identifiés (Zopf et al., 2008) : sexe féminin, température corporelle élevée, taux bas d'érythrocytes et de thrombocytes et nombre élevé de médicaments (seuil à 10).

Aspects légaux

Depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle Loi sur les produits thérapeutiques le 1^{er} janvier 2002, les médecins et autres professionnels de la santé ont une obligation légale de déclarer les effets indésirables des médicaments. Les critères qui imposent cette déclaration sont les suivants: l'EIM doit être grave, inconnu ou insuffisamment

mentionné dans l'information professionnelle ou revêtir d'une importance clinique particulière (« medically important »). Sont considérés comme EIM graves les cas ayant entraîné, ou susceptibles d'entraîner, le décès, ayant requis ou prolongé une hospitalisation, ayant provoqué un handicap permanent ou sérieux.

Il importe de souligner que la suspicion seule d'une relation causale entre la prescription et la situation clinique observée est suffisante pour donner lieu à une annonce. Un EIM grave devrait être déclaré dans les quinze jours après son identification. Les EIM qui ne présentent pas les critères de gravité doivent être déclarés dans les 60 jours.

Les consommateurs (patients) ont également la possibilité d'annoncer un EIM.

Organisation de la pharmacovigilance

En Suisse, il existe 6 centres régionaux de pharmacovigilance, généralement situés au sein des services de pharmacologie clinique d'hôpitaux universitaires. Ces centres régionaux traitent les annonces d'EIM (évaluation de l'imputabilité) provenant des professionnels de santé et de patients puis les transmettent de façon anonymisée à Swissmedic, qui constitue le Centre national de pharmacovigilance. Le Centre national procède à un dernier contrôle et à une évaluation de l'annonce, avant sa transmission au Centre international de pharmacovigilance de l'OMS, dans une base de données mondiale qui comporte plus de 8 millions d'annonces.

Les industries pharmaceutiques peuvent envoyer directement les annonces d'EIM à Swissmedic. Les industries pharmaceutiques sont par ailleurs informées des EIM signalés à Swissmedic concernant un médicament qu'elles commercialisent.

Imputabilité

L'établissement d'un lien de causalité entre un effet indésirable et la prise d'un ou de plusieurs médicaments est désigné sous le terme d'imputabilité. Il s'agit ainsi d'évaluer le degré de probabilité d'une relation entre effet indésirable et traitement médicamenteux. L'imputabilité est basée sur quatre considérations : la relation chronologique, les données pharmacologiques, la probabilité médicale ou pharmacologique (symptômes, valeurs de laboratoire), présence ou absence d'autres causes. La méthode développée par le Centre de collaboration de l'OMS d'Uppsala (Suède) pour la surveillance internationale des médicaments (UMC) est la suivante :

L'imputabilité est **certaine** lorsqu'il y a un lien chronologique entre l'apparition des symptômes et la prise du médicament, ne pouvant être expliquée par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (déchallenge). L'évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une réadministration si nécessaire (rechallenge).

L'imputabilité est **probable** lorsqu'il y a un lien chronologique, une amélioration des symptômes après l'arrêt du médicament et pas d'autre cause évidente pour expliquer la réaction (maladie intercurrente ou prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique).

L'imputabilité est **possible** lorsqu'il y a un lien chronologique, mais également une autre cause pouvant expliquer la réaction. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

L'imputabilité est **improbable** lorsque la réaction ne remplit pas les critères mentionnés ci-dessus.

L'imputabilité est **conditionnelle**/non classée lorsque l'évènement rapporté comme EIM nécessite plus d'informations pour être imputé ou bien des données supplémentaires sont à l'étude.

L'imputabilité est **non évaluable**/non classée lorsqu'une notification suggérant un EIM ne peut être imputée car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.

Pharmacovigilance en psychiatrie

Généralités

Outre les effets neuropsychiatriques, les médicaments psychotropes peuvent influencer des systèmes physiologiques tels que le système cardiovasculaire (par exemple allongement de l'intervalle QT sous antipsychotique), le système endocrinien (par exemple hyperprolactinémie sous antipsychotique) entre autres. L'annonce d'un EIM est obligatoire d'un point de vue légal si l'EIM répond aux critères de gravité ou qu'il revêt un intérêt médical particulier, ceci même si l'EIM en question est connu.

Exemple de situations qui doivent être annoncées à un centre régional de pharmacovigilance :

- exposition médicamenteuse durant la grossesse
- abus médicamenteux, surdosage volontaire (tentamen) ou involontaire, quelle qu'en soit l'issue (même si aucune conséquence n'est observée). Ce type d'annonce permet d'étayer les informations sur le profil de sécurité d'un médicament
- syndrome de sevrage
- EIM résultant d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques), par exemple QT long avec plusieurs médicaments prolongeant l'intervalle QT, syndrome sérotoninergique résultant d'une interaction

Actualités de pharmacovigilance

Ce paragraphe a pour but d'informer de quelques actualités de pharmacovigilance impliquant des médicaments psychotropes.

QT long et citalopram

Une étude épidémiologique chez plus de 38'000 patients, basée sur l'analyse d'ECG, a mis en évidence un allongement dose-dépendant significatif de l'intervalle QT avec le citalopram, l'escitalopram et l'amitriptyline, ce qui n'a pas été le cas avec les autres antidépresseurs. Avec le citalopram, le QTc était prolongé de 7,8 msec lorsque la

dose était augmentée de 10 à 20 mg/j, et de 10,3 msec lorsqu'elle augmentait de 20 à 40 mg/j. (Castro et al., 2013). Ces données et d'autres ont conduit les autorités de santé à , limiter désormais la dose maximale de citalopram à 40 mg/j chez l'adulte et 20 mg/j chez les patients âgés et ceux présentant une insuffisance hépatique. De plus, l'usage de citalopram a été dorénavant contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et/ou recevant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement du QT.

Antidépresseurs durant la grossesse et hémorragies post-partum

Certaines études ont montré que les ISRS étaient associés à un risque augmenté de saignements, s'expliquant du point de vue du mécanisme par le rôle de la sérotonine dans l'agrégation plaquettaire.

Une augmentation significative du risque de saignements, chez des femmes sous antidépresseurs au moment de l'accouchement, a été mise en évidence dans toutes les études dans lesquelles ce paramètre a été évalué (n=6), sauf une.

En pratique

Les annonces d'EIM émanant du département de santé mentale et de psychiatrie des HUG, ainsi que des psychiatres installés peuvent être annoncées au Centre régional de pharmacovigilance de Genève, en s'adressant à l'Unité de psychopharmacologie clinique (tél : 079/553 63 88).

Références

Castro V.M. et al.: QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 346:f288,2013.

Edwards I.R. & Aronson J.K.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356(9237):1255-1259,2000.

Zopf Y. et al.: Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf.* 31(9):789-798,2008.

5. GLOSSAIRE ET EXPLICATIONS

Antipsychotique dépôt: forme pharmaceutique destinée à l'administration intramusculaire à long terme. Un acide gras est attaché chimiquement (liaison ester) au principe actif. La molécule ainsi synthétisée (pré-médicament) est diluée dans un support huileux. L'injection de cette forme pharmaceutique a pour effet de créer un dépôt huileux dans le muscle dont le pré-médicament sort lentement pour atteindre la circulation générale. Les estérases sanguines scindent le pré-médicament et l'antipsychotique peut ainsi atteindre son site d'action. Récemment, d'autres formes pharmaceutiques ont été développées pour obtenir une libération retardée des antipsychotiques.

Barrière hémato-encéphalique: elle est constituée par les membranes des cellules endothéliales (capillaires) ainsi que de cellules gliales. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est un élément crucial pour les médicaments agissant dans le cerveau. Les molécules lipophiles passent plus facilement la barrière hémato-encéphalique que les molécules hydrophiles. Il existe des exceptions comme le lithium dont la taille est faible (cation) (voir P-glycoprotéine).

Biodisponibilité: fraction de la dose qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. S'établit par comparaison avec l'administration par voie intraveineuse.

Bioéquivalence: deux formes pharmaceutiques sont bioéquivalentes si leur biodisponibilité est identique. Dans ces conditions, la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint, sont identiques. La bioéquivalence est une notion fondamentale pour la substitution de médicaments génériques à des produits de marque. L'efficacité et la sécurité d'emploi des deux formes pharmaceutiques bioéquivalentes sont a priori estimées identiques.

CIM 10: «Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes» de l'Organisation Mondiale de la Santé (anciennement: Classification Internationale des Maladies, CIM). La classification Nord-Américaine pour les maladies mentales est le DSM-V.

Clairance: paramètre pharmacocinétique (exprimé en ml/minute) indiquant la capacité d'épuration de l'organisme d'une substance donnée. Pour la majorité des médicaments psychotropes, qui sont des substances lipophiles, la clairance est essentiellement hépatique: des métabolites plus hydrosolubles sont formés dans le foie et éliminés par les reins. Il existe des exceptions notables dont le lithium et l'amisulpride dont l'élimination dépend avant tout de la fonction rénale et non de la fonction hépatique.

Concentration moyenne à l'état d'équilibre (steady state concentration= C_{ss}): concentration moyenne obtenue lors de prises répétées d'un médicament à une même dose et à un même intervalle posologique. Est atteinte après 4 demi-vies. Une fois l'état d'équilibre atteint, si on garde la même posologie, la concentration plasmatique cesse d'augmenter.

Courbe dose/réponse: graphique qui décrit la réponse thérapeutique en fonction de la dose ou de la concentration plasmatique du médicament. Dans la

plupart des situations en psychopharmacologie, la courbe dose/réponse est mal connue, par manque d'études cliniques. Il existe une courbe dose/réponse pour chaque effet d'un médicament donné, que cet effet soit bénéfique ou indésirable.

Cytochrome P450 (CYP): système enzymatique responsable de nombreuses réactions de biotransformations hépatiques. Il existe plusieurs isoenzymes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4...). Le site internet des HUG présente sous forme d'un tableau les principaux substrats des CYP, ainsi que les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques hépatiques les plus fréquemment rencontrés (<http://pharmacoclin.hug-ge.ch>).

CYP1A2: ce cytochrome est impliqué, entre autres, dans le métabolisme de la clozapine, de l'olanzapine et de la duloxétine.

CYP2C19: ce cytochrome est impliqué dans le métabolisme du diazépam, du citalopram, de l'escitalopram, du moclobémide et, à divers degrés, des antidépresseurs tricycliques.

CYP2D6: ce cytochrome est responsable du métabolisme de nombreux médicaments psychotropes comme les antidépresseurs tricycliques, la paroxétine, la rispéridone et la plupart des antipsychotiques à divers degrés.

CYP3A4: il s'agit du cytochrome le plus fortement exprimé dans le foie. Il métabolise entre autre l'alprazolam et la quétiapine.

Demi-vie d'élimination: temps pour diminuer la concentration plasmatique de moitié.

DSM-V: classification clinique et statistique des troubles mentaux. Le DSM-V a été créé aux Etats-Unis. Le nombre de catégories de troubles mentaux a passé d'une centaine à plus de 400, au cours des émissions successives du DSM. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé est la CIM 10.

Effets thérapeutiques: conséquences de l'administration d'un médicament. En général, l'effet thérapeutique est évalué au niveau clinique, mais il peut également être évalué selon une variable de laboratoire. L'effet thérapeutique n'est pas synonyme d'efficacité, bien que ce terme soit souvent utilisé pour évoquer l'efficacité.

Efficacité: qualité du bénéfice thérapeutique obtenu par le traitement. On peut décrire l'efficacité pour un patient donné, à savoir l'intensité de la réponse au traitement, ou pour une population donnée, en termes de proportion des patients qui montrent une réponse qualifiée d'excellente, bonne ou moyenne, selon les critères quantitatifs pour juger de ces seuils.

Etat stationnaire ou état d'équilibre (steady state): état pharmacocinétique dans lequel les concentrations plasmatiques du principe actif oscillent entre une concentration minimale (mesurée immédiatement avant l'administration d'une nouvelle dose) (C_{min}) et une concentration maximale (C_{max}) de façon stable d'un jour

à l'autre. Cet état est atteint après 4 demi-vies (règle des 4 demi-vies) de la substance spécifique (molécule-mère ou métabolite actif) considérée. Le niveau des concentrations du médicament dépend du lien entre l'intervalle d'administration et la demi-vie du médicament.

Générique: copie d'un médicament original. Le générique doit être bioéquivalent au produit de référence et est destiné à la même voie d'administration que le médicament de marque.

Génotype: il s'agit de la composition en bases et de la séquence d'un gène (par ex. responsable de la synthèse d'une enzyme du métabolisme comme le CYP2D6). Le génotype est déterminé par des méthodes de biologie moléculaire. Il ne change pas au cours de la vie d'un individu.

ICD 10: la Classification Internationale des Maladies en est à sa 10^{ème} version, la CIM 10 ou ICD 10 (*International Classification Diseases*). En Suisse, la règle imposée est de faire le diagnostic en fonction de la CIM 10. La classification du DSM-V a un certain nombre d'avantages sur la CIM 10.

Induction enzymatique: certaines substances sont capables d'augmenter la synthèse de certaines enzymes hépatiques. A titre d'exemple, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont de puissants inducteurs du CYP3A4. Tout médicament essentiellement métabolisé par une enzyme induite subit une augmentation de sa clairance et une diminution de sa concentration plasmatique.

Inhibition enzymatique: certaines substances sont capables de bloquer l'activité de certaines enzymes. Il n'est pas nécessaire que ces inhibiteurs soient un substrat de l'enzyme. Tout médicament essentiellement métabolisé par une enzyme inhibée subit une diminution de sa clairance et une augmentation de sa concentration plasmatique.

Libération prolongée: forme galénique qui libère lentement le principe actif par rapport à une forme à libération immédiate. La libération prolongée permet de différer et de limiter le pic de concentration plasmatique lors de la phase d'absorption (par ex. gastro-intestinale) et/ou de prolonger la présence du médicament dans l'organisme.

Marge thérapeutique: différence entre les courbes dose-réponse pour l'efficacité et pour l'effet indésirable. Plus la marge thérapeutique est large, plus le médicament est sûr d'emploi.

Métabolisateur lent: individu qui présente une activité métabolique réduite d'une ou de plusieurs des isoenzymes du CYP P450 ou d'une autre enzyme.

Métabolisateur rapide: individu qui présente une activité métabolique augmentée d'une ou de plusieurs isoenzymes du CYP P450 ou d'une autre enzyme.

P-glycoprotéine: protéine qui est un transporteur d'efflux. Cette protéine maintient des concentrations tissulaires basses, notamment au niveau cérébral et au

niveau digestif. Il existe un polymorphisme du gène codant cette protéine. Des interactions médicamenteuses peuvent survenir à ce niveau.

Pharmacocinétique: «ce que l'organisme fait au médicament». Elle décrit la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique. Les processus pharmacocinétiques comprennent l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Élimination des principes actifs (ADME). Seuls les éléments cliniquement les plus importants aux niveaux de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination sont indiqués dans le texte et les tableaux.

Pharmacodynamique: «ce que le médicament fait à l'organisme». Etude des relations entre la concentration d'un principe actif et les effets cliniques, bénéfiques ou indésirables qui en résultent. Une autre définition est l'étude des mécanismes d'action pharmacologiques des médicaments.

Phénotype: expression d'une activité enzymatique, par exemple, en fonction des caractéristiques génétiques et environnementales. Contrairement au génotype, le phénotype n'est pas nécessairement une constante au cours de la vie d'un individu. En effet, divers facteurs extrinsèques comme la prise de médicaments, ou intrinsèques comme l'âge ou une maladie hépatique, sont susceptibles de modifier le phénotype.

Phénotypage : exploration de l'activité métabolique au moyen de l'administration d'un substrat type et de la mesure de son rapport métabolique.

Polymorphisme génétique: les variations dans la séquence de l'ADN de gènes codant pour une enzyme responsable du métabolisme de xénobiotiques peuvent conduire à des enzymes différentes quant à leur constante d'affinité pour le substrat (K_m) ou la vitesse maximale de la réaction (V_{max}). Ces variations peuvent aussi entraîner une diminution, voire l'abolition, de la synthèse d'une enzyme spécifique. Lorsque la fréquence d'un gène particulier dans la population est supérieure à 1% pour les sujets homozygotes par rapport au gène le plus fréquent, on parle de polymorphisme génétique.

Promédicament (*prodrug*): substance qui doit être bio-activée dans l'organisme. La substance-mère n'a pas d'activité, celle dernière provient du métabolisme.

Rapport métabolique: rapport entre la concentration de la molécule-mère et celle de son métabolite. Pour la clomipramine, on peut établir un rapport clomipramine/desméthylclomipramine qui est de l'ordre de 0,4 chez un métabolisateur rapide du CYP2D6, mais peut diminuer à 0,1 chez un métabolisateur lent ou lors de la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP2D6 chez un métabolisateur rapide.

Règle des 4 demi-vies: lors de l'administration itérative à dose constante, ou de la perfusion, d'un médicament, il faut attendre 4 demi-vies pour que l'état d'équilibre soit atteint. L'administration intraveineuse (bolus ou perfusion lente) n'accélère pas le temps nécessaire pour que l'état d'équilibre soit atteint. La même règle est valable pour toute modification de la dose. Cette règle est importante pour

la surveillance plasmatique qui nécessite que l'état d'équilibre soit atteint pour que les résultats des analyses puissent être valablement interprétés.

Règle des 7 demi-vies: temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament descende en dessous de 1% de sa valeur initiale.

Syndrome neuroleptique malin: présence d'une fièvre (pouvant aller d'un fébricule à 37,7°C à des états hyperthermiques sévères à 41°C) et d'une rigidité musculaire, et d'au moins 2 des manifestations suivantes: sudations profuses, dysphagie, tremblements, incontinence, fluctuations de l'état de conscience, mutisme, tachycardie, tension artérielle élevée ou labile, leucocytose, élévation de la créatine kinase. Ce syndrome peut survenir avec n'importe quel antipsychotique.

Syndrome sérotoninergique: présence d'au moins 3 des manifestations suivantes: modifications de l'état mental (confusion, hypomanie), agitation, myoclonus, hyperréflexie, sudations, frissons, tremblements, diarrhées, troubles de la coordination, fièvre. Ce syndrome peut se produire avec n'importe quelle substance réhaussant la neurotransmission sérotoninergique.

Syndrome de sevrage (ou d'arrêt): ensemble de manifestations, généralement vécues comme désagréables, qui surviennent lors de l'arrêt brutal, ou d'une diminution de la dose, de certains médicaments ou substances. Les syndromes de sevrage les plus fréquents sont ceux liés à la prise de benzodiazépines, d'alcool, d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la majeure partie des substances d'abus. Les manifestations et leur intensité varient en fonction de la substance ou du médicament, de la durée de la prise et de la posologie, ainsi que de la sensibilité individuelle. Il est donc conseillé de toujours arrêter un médicament psychotrope lentement, par une succession de paliers. Un syndrome de sevrage peut survenir lorsque le patient arrête de lui-même son traitement.

Valeurs usuelles de concentrations: concentrations les plus souvent mesurées aux posologies habituellement prescrites, sans référence à la qualité de la réponse.

Volume (apparent) de distribution: rapport entre la quantité d'un médicament présente dans l'organisme (par ex. en mg) et sa concentration plasmatique (par ex. en mg/litre), dont la dimension est un volume. Les substances lipophiles ont généralement un grand volume de distribution (de 100 à 2'000 litres), indiquant que le médicament se trouve essentiellement dans les tissus et non dans le sang. Un grand volume de distribution est généralement une contre-indication à l'hémodialyse en cas d'intoxication.

Xénobiotique: toute substance étrangère à l'organisme est appelée xénobiotique, du grec xenos = étranger. Les vitamines, les composants de certains aliments et les médicaments de synthèse sont des xénobiotiques.

Zone thérapeutique optimale: on définit ainsi les marges des concentrations plasmatiques mesurées chez des sujets répondant au traitement et présentant peu d'effets indésirables. Il ne s'agit pas d'une courbe concentration/réponse à

proprement parler, car il n'y a pas d'avantage clinique reconnu (meilleure efficacité et/ou effets indésirables moindres) de se situer à la limite inférieure ou supérieure de cette zone.

MEDICAMENTS CITES

Principes actifs retenus par DCI

La liste des médicaments est indiquée par ordre alphabétique de **Dénomination Commune Internationale (DCI)**. Certaines DCI sont vendues sous de nombreux noms de génériques qui ne sont pas cités ici. Seules les formes vendues en Suisse sont citées. Les médicaments avec un astérisque sont ceux qui figurent sur la liste des HUG.

DCI	Nom de marque
acamprosate	CAMPRAL [®]
acide valproïque*	DEPAKINE [®]
alprazolam	XANAX [®]
amisulpride	SOLIAN [®]
amitriptyline*	SAROTEN [®] RETARD
aripiprazole	ABILIFY [®]
asénapine	SYCREST [®]
bipéridène*	AKINETON [®]
bromazépam*	LEXOTANIL [®]
buprénorphine*	TEMGESIC [®]
bupropion	ZYBAN [®] , WELLBUTRIN [®] XR
carbamazépine*	TEGRETOL [®]
chloral, hydrate de*	NERVIFENE [®]
chlorprothixène	TRUXAL [®]
citalopram*	SEROPRAM [®]
clomipramine*	ANAFRANIL [®]
clonazépam*	RIVOTRIL [®]
clorazébate*	TRANXILIUM [®]
clozapine	LEPONEX [®]
diazépam*	VALIUM [®]
dibenzépine	NOVERIL [®] TR
disulfiram*	ANTABUS [®]
donépézil	ARICEPT [®]
doxépine	SINQUANE [®]

duloxétine	CYMBALTA [®]
escitalopram	CIPRALEX [®]
flumazénil*	ANEXATE [®]
flunitrazéпам*	ROHYPNOL [®]
fluoxétine*	FLUCTINE [®]
flupentixol	FLUANXOL [®]
fluphénazine	DAPOTUM [®]
flurazéпам*	DALMADORM [®]
fluvoxamine	FLOXYFRAL [®]
gabapentine*	NEURONTIN [®]
galantamine	REMINYL [®]
hypericum perforatum	JARSIN [®]
halopéridol*	HALDOL [®]
imipramine	TOFRANIL [®]
lamotrigine	LAMICTAL [®]
lévodopa-bensérazide*	MADOPAR [®]
lévomépromazine*	NOZINAN [®]
lithium, sulfate de*	LITHIOFOR [®]
lorazéпам*	TEMESTA [®]
lormétazéпам	NOCTAMID [®]
lurasidone	LATUDA [®]
mémantine	EBIXA [®]
méthadone*	KETALGINE [®]
méthylphénidate*	RITALINE [®] , CONCERTA [®]
miansérine*	TOLVON [®]
midazolam*	DORMICUM [®]
mirtazapine	REMERON [®]
moclobémide*	AURORIX [®]
morphine*	MST CONTINUS [®]
naloxone*	NALOXON ORPHA
naltrexone	NALTREXIN [®]
nicotine	NICORETTE [®] , NICOTINELL [®]
nitrazéпам	MOGADON [®]
nortriptyline	NORTRILEN [®]

olanzapine	ZYPREXA®
opipramol	INSIDON®
orlistat	XENICAL®
oxazépam*	SERESTA®
oxcarbazépine	TRILEPTAL®
palipéridone	INVEGA®, XEPLION®
paracétamol*	DAFALGAN®
paroxétine	DEROXAT®
perphénazine	TRILAFON®
pipampérone	DIPIPERON®
phénytoïne*	PHENHYDAN®
promazine	PRAZINE®
quétiapine	SEROQUEL®
réboxétine	EDRONAX®
rispéridone	RISPERDAL®
rivastigmine	EXELON®
sertindole	SERDOLECT®
sertraline	ZOLOFT®
sibutramine	REDUCTIL®
sildénafil	VIAGRA®
sulpiride	DOGMATIL®
tadalafil	CIALIS®
tizanidine*	SIRDALUD®
topiramate	TOPAMAX®
trazodone	TRITTICO®
triazolam	HALCION®
trimipramine	SURMONTIL®
valproate*	DEPAKINE®
vardénafil	LEVITRA®
varénicline	CHAMPIX®
venlafaxine	EFEXOR® ER
zolpidem*	STILNOX®
zopiclone	IMOVANE®

zuclopenthixol

CLOPIXOL®

Principes actifs retenus par nom de marque

La liste des médicaments est indiquée par ordre alphabétique des noms de marques. Seules les formes vendues en Suisse sont citées. Les noms des formes commerciales de génériques ne sont pas cités car ces formes sont très nombreuses. Ces noms peuvent être trouvés sur www.okgeneriques.ch. Les médicaments avec un astérisque sont ceux qui figurent sur la liste des HUG.

Nom de marque	DCI
ABILIFY®	aripiprazole
AKINETON®	bipéridène*
ANAFRANIL®	clomipramine*
ANEXATE®	flumazénil*
ANTABUS®	disulfiram*
ARICEPT®	donépézil
AURORIX®	moclobémide*
CAMPRAL®	acamprosate
CHAMPIX®	varénicline
CIPRALEX®	escitalopram
CLOPIXOL®	zuclopenthixol
CONCERTA®	méthylphénidate*
CYMBALTA®	duloxétine
DAFALGAN®	paracétamol*
DALMADORM®	flurazépam*
DAPOTUM®	fluphénazine
DEPAKINE®	acide valproïque, valproate*
DEROXAT®	paroxétine
DIPIPERON®	pipampérone
DOGMATIL®	sulpiride
DORMICUM®	midazolam*
EBIXA®	mémantine
EDRONAX®	réboxétine

EFEXOR [®] ER	venlafaxine
EXELON [®]	rivastigmine
FLOXYFRAL [®]	fluvoxamine
FLUANXOL [®]	flupentixol
FLUCTINE [®]	fluoxétine*
HALCION [®]	triazolam
HALDOL [®]	halopéridol*
IMOVANE [®]	zopiclone
INSIDON [®]	opipramol
INVEGA [®]	palipéridone
LATUDA	lurasidone
LAMICTAL [®]	lamotrigine
LEPONEX [®]	clozapine
LEXOTANIL [®]	bromazépam*
LITHIOFOR [®]	lithium, sulfate de*
MADOPAR [®]	lévodopa-bensérazide*
MOGADON [®]	nitrazépam
MST CONTINUS [®]	morphine*
NALOXON ORPHA	naloxone*
NALTREXIN [®]	naltrexone
NEURONTIN [®]	gabapentine*
NOCTAMID [®]	lormétazépam
NORTRILEN [®]	nortriptyline
NOVERIL [®] TR	dibenzépine
NOZINAN [®]	lévomépromazine*
PHENHYDAN	phénytoïne*
PRAZINE [®]	promazine
REMERON [®]	mirtazapine
REMINYL [®]	galantamine
RISPERDAL [®]	rispéridone
RITALINE [®]	méthylphénidate*
RIVOTRIL [®]	clonazépam*
ROHYPNOL [®]	flunitrazépam*
SAROTEN [®] RETARD	amitriptyline*

SERDOLECT [®]	sertindole
SERESTA [®]	oxazépam*
SEROPRAM [®]	citalopram*
SINQUANE [®]	doxépine
SIRDALUD [®]	tizanidine*
STILNOX [®]	zolpidem*
SURMONTIL [®]	trimipramine
SYCREST [®]	asénapine
TEGRETOL [®]	carbamazépine*
TEMESTA [®]	lorazépam*
TEMGESIC [®]	buprénorphine*
TOFRANIL [®]	imipramine
TOLVON [®]	miansérine*
TOPAMAX [®]	topiramate
TRANXILIUM [®]	clorazébate*
TRILEPTAL [®]	oxcarbazépine
TRITTICO [®]	trazodone
TRUXAL [®]	chlorprothixène
VALIUM [®]	diazépam*
WELLBUTRIN [®] XR	bupropion
XANAX [®]	alprazolam
ZOLOFT [®]	sertraline
ZYBAN [®]	bupropion
ZYPREXA [®]	olanzapine

PARTIE II : MEDICAMENTS

1. ANTIDEPRESSEURS	4
Généralités	4
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	6
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.....	11
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	12
Antidépresseurs tricycliques et apparentés	14
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase.....	18
Autres antidépresseurs	19
Recommandations pour la pratique clinique.....	23
2. STABILISATEURS DE L'HUMEUR	27
Généralités	27
Lithium	28
Lamotrigine	32
Valproate	36
Carbamazépine	38
3. ANTIPSYCHOTIQUES	41
Généralités	41
Antipsychotiques typiques.....	49
Antipsychotiques typiques sédatifs	49
Antipsychotiques typiques incisifs	52
Antipsychotiques atypiques.....	54
Recommandations pour la pratique clinique.....	67
4. ANXIOLYTIQUES	71
Généralités	71
Agonistes GABAergiques : benzodiazépines, zolpidem, zopiclone, barbituriques.....	71

Prégabaline.....	78
5. MEDICAMENTS DES ADDICTIONS.....	80
Généralités	80
Acamprosate.....	80
Benzodiazépines.....	81
Buprénorphine	82
Bupropion	83
Clonidine.....	84
Disulfiram.....	84
Méthadone.....	85
Morphine.....	86
Naloxone	86
Naltrexone	86
Nicotine.....	87
Topiramate.....	87
Varénicline	87
Vitamines B.....	88
6. MEDICAMENTS DU TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE.....	89
Méthyphénidate	89
Atomoxétine.....	92
7. MEDICAMENTS DES DEMENCES.....	94
Généralités	94
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)	94
Donézépil.....	94
Galantamine	95
Rivastigmine	95
Antagoniste des récepteurs glutamatergiques (NMDA).....	97

Mémantine.....	97
Recommandation pour la prescription.....	98

1. ANTIDEPRESSEURS

Généralités

Pendant plusieurs décennies, les seuls antidépresseurs disponibles ont été les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase.

Au milieu des années 1980, la situation a évolué avec la mise progressive sur le marché de nouvelles classes d'antidépresseurs: les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine-oxydase. Tous les antidépresseurs n'ont pas la même efficacité chez tous les patients, mais globalement, leur efficacité est similaire. L'efficacité dépend notamment de la sévérité de la maladie, des troubles comorbides, de la réponse antérieure aux traitements et de différences interindividuelles encore mal connues.

Les études cliniques indiquent que, dans des cohortes homogènes et sélectionnées (comme cela se pratique dans ce type d'études), ces classes de médicaments auraient une efficacité similaire pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs et que seul le profil des effets indésirables serait différent.

En tout état de cause, il convient, avant de conclure à une non réponse à un antidépresseur et de changer de classe thérapeutique, de s'assurer que le patient a été traité pendant une durée adéquate avec une dose adéquate (confirmée par une concentration plasmatique adéquate).

Vu les nombreuses classes de médicaments antidépresseurs existant sur le marché, il est nécessaire de recourir à une nomenclature standardisée.

Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** (ISRS) sont appelés "selective serotonin reuptake inhibitors" en anglais (SSRI).

Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline** (ISRN) sont appelés "selective noradrenergic reuptake inhibitors" en anglais (SNRI ou selective NRI).

Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** (IRSN) sont semblables aux antidépresseurs tricycliques quant au mode d'action thérapeutique, mais plus sélectifs quant aux actions sur les divers récepteurs cités plus bas. Le terme anglais est "serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors" (SNRI).

Les **antidépresseurs tricycliques** (ATC) sont les médicaments les plus anciens. Ce sont les seuls qui sont regroupés sous un nom rappelant leur formule chimique. Ce sont des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, 2 actions considérées comme jouant un rôle majeur dans leur effet

thérapeutique. Ils sont aussi dotés d'une action cliniquement importante sur les récepteurs cholinergiques muscariniques, α 1-adrénergiques et histaminergiques H1. Le terme anglais est "tricyclic antidepressants" (TCA). En français, on utilise souvent le sigle TCA au lieu de ATC.

Les **inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase** (IMAO) ont en anglais le sigle MAOI, pour "monoamine-oxidase inhibitors". Ils ne sont plus en vente en Suisse. Les inhibiteurs réversibles de la monoamine-oxydase A (IRMA) s'intitulent RIMA en anglais pour "reversible inhibitors of monoamine-oxidase A".

D'autres antidépresseurs ont des modes d'action différents et des antidépresseurs sont en cours de développement, mais ils n'ont pas encore donné le nom à une classe spécifique de médicaments. Ces principes actifs sont donc regroupés dans ce guide sous la rubrique « autres antidépresseurs ».

UN PEU D'HISTOIRE

En 1950, Domenjoz de la firme J.R. Geigy à Bâle, demande à R. Kuhn, psychiatre travaillant en Suisse alémanique, d'essayer un antihistaminique comme hypnotique. Le produit, dont le code est G22150, paraît avoir quelques effets «antipsychotiques». L'expérience de la chlorpromazine, un antipsychotique de première génération, à partir de 1952 rappelle à Kuhn l'antihistaminique essayé antérieurement. Kuhn écrit alors à Domenjoz pour lui faire part des analogies qu'il a décelées entre le produit G22150 et la chlorpromazine.

Le G22150 possède des effets collatéraux gênants. En accord avec Domenjoz, une molécule apparentée, le G22355 est confiée à Kuhn. Avec ténacité, Kuhn traite environ 300 cas de psychoses différentes avec des résultats inférieurs à ceux de la chlorpromazine. En 1956, il décide, avant d'établir un bilan final, d'évaluer l'activité du produit dans des dépressions «endogènes», avec la conviction qu'il est possible de trouver un médicament actif pour le traitement de cette maladie. Après les trois premiers cas, Kuhn est persuadé que l'imipramine (G22355) a une action antidépressive. Le 6 septembre 1957, au 2^{ème} Congrès International de Psychiatrie à Zurich, Kuhn rapporte ses résultats qui sont publiés dans le Journal Suisse de Médecine (1957) consacré au Congrès. Comme le mentionne Kuhn «Notre premier papier fut reçu avec quelque intérêt et une grande quantité de scepticisme».

L'embarras chez Geigy était grand devant les résultats contradictoires au sujet de l'imipramine car la direction «voulait ranger le produit dans l'armoire des produits oubliés». La confiance que vouait Domenjoz à la conscience méticuleuse, à l'expérience clinique, à la rigueur et au «flair de Kuhn» sauva probablement l'imipramine et, par voie de conséquence, tous les antidépresseurs tricycliques qui suivirent. (D'après E. Zarifian & H. Loo)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Au total, 6 ISRS sont commercialisés en Suisse, à savoir citalopram, escitalopram (S-citalopram), fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline. L'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (forme racémate).

Efficacité

Globalement, l'efficacité des ISRS dans les épisodes dépressifs majeurs a été trouvée semblable à celle des ATC lorsqu'ils ont été comparés dans des essais cliniques. Néanmoins, deux nuances doivent être apportées. Lorsqu'on considère des dépressions sévères, en particulier avec un syndrome mélancolique (syndrome somatique de la CIM-10, peut-être surtout s'il s'agit d'adultes d'âge moyen), les ATC ont un certain degré de supériorité clinique. C'est probablement le cas aussi pour la venlafaxine à dose élevée. Lorsqu'on considère des dépressions de sévérité légère ou modérée, les ISRS ont l'avantage d'être mieux tolérés que les ATC et donc responsables de moins d'abandons de traitement.

En revanche, il existe des différences majeures quant au profil d'effets indésirables, à la toxicité et à la sécurité d'emploi des ATC et des ISRS.

La notion de «sélectivité» doit être relativisée. En effet, les profils d'action et d'effets indésirables des ATC et des ISRS apparaissent relativement semblables dans les grands essais cliniques, car l'analyse des résultats porte essentiellement sur des cohortes de patients par des méthodes statistiques. Or, l'expérience pratique suggère que des patients peuvent ne pas répondre à un ISRS et montrer une réponse favorable à un autre. Il en va de même pour les effets indésirables. Les causes de ces différences résident peut-être dans le fait que, en plus de leur action sur la recapture de la sérotonine, les ISRS ont tous, à l'exception du **citalopram** (et de l'**escitalopram**), d'autres actions pharmacologiques qui apparaissent à des concentrations plus élevées que celles nécessaires pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine.

Pour la **fluvoxamine**, ce phénomène se limite à une interaction avec les récepteurs sigma, mais on ne sait pas si cela a une influence clinique.

Pour la **sertraline**, une inhibition de la recapture de la dopamine, qui a peut-être une action favorable sur les fonctions cognitives, s'ajoute à l'interaction avec les récepteurs sigma.

La **fluoxétine** inhibe modérément la recapture de la noradrénaline et a une action agoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} dont on ne sait pas quelles sont les conséquences cliniques. On relèvera cependant que, pour les cliniciens, la fluoxétine est l'antidépresseur avec lequel il est le plus facile de perdre du poids.

La **paroxétine** est de tous les ISRS celui qui inhibe le plus la recapture de la noradrénaline; elle est également le seul ISRS à inhiber la NO-synthétase et à avoir

un effet anticholinergique modéré à marqué. Il est possible que cette dernière action participe aussi au risque modérément plus élevé de manifestations de sevrage à l'arrêt du traitement (syndrome de sevrage). Par ailleurs, les cliniciens reconnaissent que la paroxétine est plus sédatrice que les autres ISRS.

La question de l'existence d'une différence d'efficacité entre le **citalopram** et son énantiomère, l'**escitalopram**, reste ouverte. Le relais pris par l'escitalopram au moment où le brevet du citalopram arrivait à expiration peut passer pour une opération commerciale. Alternativement, l'absence de l'énantiomère le moins actif protégerait d'une compétition pharmacodynamique contre-productive. Des études cliniques suggèrent un léger avantage de l'escitalopram sur le citalopram.

Pharmacocinétique

Les **enzymes du métabolisme**: on observe de grandes différences entre les ISRS quant à la demi-vie d'élimination et aux enzymes impliquées. Schématiquement, la **fluoxétine**, la norfluoxétine, le N-desméthylcitalopram et la **paroxétine** sont des substrats du CYP2D6. Le **citalopram** est un substrat du CYP2C19.

L'**absorption gastro-intestinale** est globalement bonne pour ces médicaments.

Le **volume de distribution** est élevé, ce qui indique que le principe actif se trouve essentiellement dans les tissus et non dans le plasma.

L'**excrétion rénale** est négligeable et l'élimination de ces médicaments intervient essentiellement par **métabolisme hépatique**. A l'exception de la norfluoxétine, les métabolites n'ont pas d'importance clinique, soit que leur activité est faible ou leur concentration négligeable.

La **demi-vie apparente d'élimination** est variable d'un ISRS à l'autre et selon qu'on l'évalue en administration unique ou en doses répétées:

	Dose unique	Doses multiples
paroxétine	12 h	↗ 24 h
fluvoxamine	15 h	↗ 24 h
sertraline	24 h	
escitalopram	30 h	
citalopram	36 h	
fluoxétine	2 jours	↗↗ 6 jours
norfluoxétine	7 jours	↗↗ 7-15 jours

Les ISRS ont été étudiés d'une manière approfondie chez les patients âgés et chez ceux souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale. Etant essentiellement éliminés par le foie, il était prévisible que leur comportement serait modifié chez les patients souffrant d'une maladie hépatique ou d'une baisse de l'activité des enzymes hépatiques que l'on rencontre fréquemment chez la personne âgée. Une diminution de la dose doit d'emblée être prévue en cas d'insuffisance hépatique. A l'exception de la paroxétine pour laquelle elle est obligatoire, cette diminution est facultative pour les autres ISRS, mais le traitement doit être bien suivi et contrôlé en cas d'insuffisance rénale ou d'âge avancé (plus de 75 ans).

Effets indésirables

Dans l'ensemble, les ISRS sont bien tolérés comparativement aux ATC. En fait, l'objet recherché lors de leur développement était précisément de trouver des molécules ayant un mode d'action pharmacologique plus sélectif que les ATC afin de minimiser, voire d'éviter, par exemple les effets anticholinergiques qui sont souvent à l'origine d'un arrêt du traitement avec les ATC. Les ISRS ne sont cependant pas dépourvus d'effets indésirables. Les plus fréquents sont:

Système digestif: nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, anorexie.

Système nerveux central: somnolence, vertiges, céphalées, nervosité, insomnie, agitation, anxiété.

Certains effets indésirables, tels qu'agitation, anxiété, nausées et diarrhée, diminuent et disparaissent souvent après une diminution de la posologie. Cependant, ils ont aussi tendance à disparaître spontanément après 2 à 3 semaines, sans réduction de la posologie.

Comme toutes les substances qui augmentent l'activité sérotoninergique centrale, les ISRS peuvent induire un syndrome sérotoninergique, avec des manifestations telles que diarrhée, tremblements, hyperréflexie, myoclonies, clonus oculaire, agitation, confusion, sudations, hyperthermie et rigidité musculaire, pouvant aller jusqu'au coma et au décès.

Lors de traitements à long terme, il n'est pas rare d'observer un dysfonctionnement sexuel. Cet effet indésirable est souvent mal supporté par le patient à partir du moment où la dépression va mieux.

Lors de l'arrêt brutal du traitement, on peut observer un syndrome de sevrage qui se manifeste notamment par des sensations de choc électrique, des troubles du sommeil, des sudations et des vertiges. Ce syndrome a été rarement décrit avec la **fluoxétine**, probablement à cause de sa très longue demi-vie qui assure une élimination lente de l'organisme. Pour les nouvelles molécules, le syndrome de sevrage est surtout présent avec la paroxétine et la venlafaxine. Une rechute dépressive peut aussi faire partie des manifestations de sevrage ainsi que, moins souvent, un état maniaque ou hypomane.

Très rarement, les ISRS peuvent être associés à l'émergence ou à l'aggravation d'une idéation ou d'un comportement suicidaires. Le patient doit être informé de ces risques et, le cas échéant, incité à contacter aussitôt son médecin ou, à défaut, un service d'urgence.

Interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse la mieux étudiée est l'inhibition du CYP2D6 par la **fluoxétine**, la norfluoxétine et la **paroxétine**, qui peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par le CYP2D6, dont les ATC. L'association ISRS-ATC est parfois utilisée dans le traitement de dépressions résistantes; dans ces conditions, la mesure de la concentration plasmatique de l'ATC est de rigueur. Une diminution préalable de la dose de l'ATC est indispensable si l'ISRS est la fluoxétine, la fluvoxamine ou la paroxétine.

La **fluvoxamine** est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et puissant du CYP1A2. Ce dernier effet est responsable de l'interaction avec la clozapine et la méthadone qui sont métabolisées par cette enzyme.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications médicales absolues particulières pour les ISRS.

Intoxications aiguës

En cas de surdosage, nausées, troubles de l'accommodation et excitation ont été notés, entre autres. Dans l'ensemble, on n'observe pas de troubles du rythme cardiaque et le dénouement n'est généralement pas fatal lorsqu'il n'y a pas d'autres facteurs de risque (toxiques, etc.). Parmi les cas de surdosage à visée suicidaire avec les ISRS, le citalopram est celui qui a été associé avec la plus importante prolongation du QTc. Malgré la sécurité d'emploi des ISRS, un patient pour lequel on suspecte un surdosage doit être adressé à un service d'urgences.

Posologies

La dose quotidienne efficace de base est d'un comprimé par jour pour tous les ISRS. Elle peut être précédée pendant quelques jours par une demi-dose. Une relation dose- ou concentration plasmatique-réponse n'a pas pu être mise en évidence. Toutefois, certains patients semblent répondre à une augmentation de la dose jusqu'à 2 ou 3 comprimés par jour, voire 4 pour la sertraline.

Dose quotidienne de base:

citalopram	20 mg	escitalopram	10 mg	fluvoxamine	100 mg
fluoxétine	20 mg	paroxétine	20 mg	sertraline	50 mg

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

Le seul inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (ISRN) disponible sur le marché suisse est la **réboxétine**.

La réboxétine est métabolisée par le CYP3A4 en divers métabolites. Elle est aussi un inhibiteur modéré de la même enzyme. La demi-vie de la molécule-mère est d'environ 12 heures. Les concentrations plasmatiques de réboxétine sont plus élevées chez les patients âgés et chez ceux souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Les principaux effets indésirables sont:

Systeme digestif: sécheresse buccale, constipation, nausées.

Systeme nerveux central: insomnie, nervosité, agitation, vertiges.

Autres effets indésirables: sudations, dysurie ou miction retardée. Chez les patients âgés, des troubles du rythme cardiaque, principalement une tachycardie et des troubles de la conduction, ont été observés.

La posologie usuelle de réboxétine est de 8 mg/j; en pratique, l'éventail va de 2 à 10 mg/j.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Pour palier aux inconvénients des ATC, tout en gardant leur mode d'action, une nouvelle classe d'antidépresseurs a été développée. Il s'agit de molécules qui exercent une action d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Les effets indésirables les plus fréquents sont semblables à ceux des ISRS et des ISRN:

Systeme digestif: sécheresse buccale, nausées, constipation, diarrhée.

Systeme nerveux central: somnolence, vertiges, insomnie, nervosité.

Autres effets indésirables: céphalées, asthénie, sudations, troubles sexuels.

En revanche, les effets sur le système cardiovasculaire sont peu fréquents à l'exception d'une élévation de la tension artérielle dose-dépendante et d'un risque de troubles du rythme cardiaque lors d'intoxications.

Venlafaxine

La **venlafaxine** et son métabolite actif principal, la O-desméthylvenlafaxine, inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il s'agit donc d'un médicament qui allierait les modes d'action des ISRS et des ISRN sans avoir certains inconvénients des ATC (notamment les effets indésirables anticholinergiques et adrénolytiques).

La venlafaxine est métabolisée par le foie en O-desméthylvenlafaxine par le CYP2D6. Chez les métaboliseurs extensifs, la demi-vie de la molécule-mère est de 5 heures et celle de son métabolite de 11 heures. Il existe une forme galénique à libération lente qui est généralement mieux tolérée en raison de variations moins amples des concentrations plasmatiques. Une modification de la posologie est nécessaire chez les personnes âgées et les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère. Un arrêt brutal du traitement, ou même l'oubli d'une prise, peut être suivi de manifestations de sevrage. Un surdosage nécessite une hospitalisation aux soins intensifs.

La venlafaxine pourrait avoir une courbe dose/réponse sur un intervalle de 75 à 375 mg/j. Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par le fait qu'à dose modérée (jusqu'à 150 mg/j), l'action inhibitrice de la recapture de la noradrénaline n'est pas ou peu présente et l'action inhibitrice de la recapture de la sérotonine domine. Ce n'est qu'à partir de doses plus élevées (≥ 150 mg/j) que la venlafaxine inhibe aussi la recapture de la noradrénaline; c'est d'ailleurs aussi à ces doses-là que la venlafaxine montre un certain degré de plus grande efficacité et de plus grande rapidité d'action que les ISRS.

Duloxétine

La **duloxétine** est le deuxième IRSN introduit sur le marché suisse. L'effet inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ne semble pas, à la différence de la venlafaxine, dose-dépendant. Il n'est pas établi si cette différence a des conséquences cliniques.

Le métabolisme hépatique de la duloxétine implique le CYP1A2, d'où de possibles interactions avec les inhibiteurs (par exemple la fluvoxamine) ou les inducteurs (par exemple les goudrons du tabac) de cette enzyme. Le CYP2D6 joue aussi un rôle dans le métabolisme de la duloxétine qui peut elle-même inhiber modérément le métabolisme des substrats du CYP2D6. L'effet des inhibiteurs du CYP2D6 sur le métabolisme de la duloxétine est modéré. Par ailleurs, la duloxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques, ce qui est de nature à modifier les concentrations plasmatiques d'autres médicaments également fortement liés.

La demi-vie d'élimination moyenne est de 12 heures (intervalle de 8 à 17 heures). La posologie habituelle est de 60 mg/j. Elle peut être augmentée en cas de réponse insuffisante jusqu'à 120 mg/j.

Antidépresseurs tricycliques et apparentés

Principaux ATC commercialisés en Suisse:

amitriptyline	Saroten [®] Retard
clomipramine	Anafranil [®]
doxépine	Sinquane [®]
imipramine	Tofranil [®]
nortriptyline	Nortrilen [®]
trimipramine	Surmontil [®] et génériques

Mode d'action et indications

Les ATC sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces actions seraient à la base de leur effet antidépresseur. In vitro, une certaine sélectivité pour l'inhibition de la recapture de ces 2 neurotransmetteurs peut être mise en évidence.

Sélectivité pour la noradrénaline: **nortriptyline, desméthylclomipramine.**

Sélectivité pour la sérotonine: **clomipramine.**

Pas de nette sélectivité: **amitriptyline, imipramine.**

Cette sélectivité est cependant relative, ce d'autant qu'après l'administration de **clomipramine**, on trouve dans le sang aussi bien la molécule-mère que son métabolite actif, la **desméthylclomipramine**. Il en va de même pour les autres couples molécule-mère/métabolite actif:

amitriptyline/nortriptyline
imipramine/désipramine
trimipramine/desméthyltrimipramine.

Les ATC ont aussi des actions: a) α adrénergiques, b) anticholinergiques, c) antihistaminergiques, d) antisérotinergiques et e) stabilisatrices de membrane. Les ATC agissent tous sur un ensemble de neurotransmetteurs. Il convient de retenir que la différence la plus importante pour la clinique, dans le cadre du traitement des troubles dépressifs, est leur action plus ou moins sédatrice (plus: amitriptyline, trimipramine; moins: nortriptyline). Cette propriété est souvent un facteur de décision pour une association avec une médication sédatrice au début d'un traitement.

Sur le plan de l'efficacité pour le traitement de la dépression, les études cliniques indiquent que ces médicaments ont une efficacité globalement semblable, même si certains patients semblent mieux répondre à un principe actif plutôt qu'à un autre.

En cas de non réponse à un ATC, il est contre-indiqué, voire dangereux, d'augmenter la dose de médicament si la surveillance plasmatique indique que les concentrations en principe actif se trouvent déjà dans la zone thérapeutique optimale.

Il est difficile de mettre en évidence une relation entre la posologie et l'efficacité clinique. En revanche, une relation entre la concentration plasmatique en principe actif et le bénéfice thérapeutique ou les effets indésirables a été établie pour ces médicaments, dans le traitement de la dépression majeure. Il a donc été possible de déterminer une zone d'efficacité thérapeutique pour cette classe de médicaments. Cette zone est relativement étroite comparée à la variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Cette propriété représente une indication pour la surveillance plasmatique.

Pharmacocinétique

L'**absorption gastro-intestinale** des ATC est bonne et régulière chez la majorité des patients, mais le métabolisme de premier passage hépatique est important et variable d'un individu à l'autre (30 à 70%). Pour la **clomipramine**, l'**imipramine** et l'**amitriptyline**, le principal métabolite formé lors du premier passage est le métabolite déméthylé qui participe aussi à l'effet pharmacologique. L'effet de premier passage hépatique n'a donc qu'une incidence marginale sur le plan clinique.

La **distribution tissulaire** des ATC est importante, puisque le volume apparent de distribution varie de 500 à 2'500 litres suivant les médicaments. Ce chiffre très élevé indique que le principe actif est distribué largement dans l'organisme et que seule une faible fraction se trouve dans le plasma. Cette propriété rend inutile le recours à l'hémodialyse lors d'intoxications massives.

L'**excrétion rénale** de la molécule-mère est peu importante, mais l'élimination urinaire de certains métabolites inactifs est importante. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose d'ATC pour des raisons pharmacocinétiques lors d'insuffisance rénale; il convient cependant de ne pas oublier que ces patients sont souvent particulièrement sensibles aux médicaments agissant sur le système nerveux central.

Le **métabolisme hépatique** est diminué chez la personne âgée, les patients cirrhotiques et ceux porteurs d'une déficience génétique pour le CYP2D6. Il peut s'en suivre une accumulation importante des ATC en principe actif. Cette déficience génétique (métabolisateurs lents) se manifeste chez environ 10% de la population caucasienne. A l'opposé, 10% de la population caucasienne est qualifiée de métaboliseur ultra-rapide pour le CYP2D6. Chez ces sujets, on assiste à une production plus importante de métabolite actif, dont la répercussion clinique n'est pas toujours marquée.

Les ATC ont des demi-vies propres, mais on peut considérer en pratique qu'elle est en moyenne de 24 heures pour tous. Ainsi, une mesure de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre se fera au minimum après 4 jours, sauf pour la clomipramine dont l'état d'équilibre n'est atteint qu'après 2 à 3 semaines à dose fixe.**Effets indésirables**

Les effets indésirables constituent le principal problème rencontré lors d'un traitement avec les ATC. Ils sont une cause importante de non observance ou d'arrêt du traitement. Une information du patient sur les effets indésirables est donc

essentielle avant l'instauration d'une thérapie médicamenteuse de la dépression, d'autant plus que les effets bénéfiques ne sont souvent ressentis qu'au bout de 2 à 3 semaines.

Système digestif: sécheresse buccale, constipation.

Système nerveux central: somnolence, troubles du sommeil, tremblements*, convulsions, myoclonies, troubles cognitifs*, état confusionnel* (*par action anticholinergique centrale), abaissement du seuil épileptogène. Un syndrome sérotoninergique est possible avec les ATC qui inhibent le recaptage de la sérotonine, comme avec les ISRS.

Système cardio-vasculaire: hypotension orthostatique, tachycardie, troubles du rythme et de la conduction cardiaques.

Autres effets indésirables: sudations, bouffées de chaleur, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, prise pondérale, troubles sexuels.

Arrêt d'un traitement: un syndrome de sevrage peut s'observer avec les ATC en cas d'arrêt brutal d'un traitement prolongé; il est lié à un rebond cholinergique (tableau pseudo-grippal avec nausées, crampes musculaires, céphalées et parfois agitation).

Interactions médicamenteuses

L'hydroxylation des ATC peut être inhibée par certains antipsychotiques, notamment les phénothiazines et d'autres inhibiteurs du CYP2D6 comme la **fluoxétine** et la **paroxétine**, ce qui peut conduire à des concentrations plasmatiques excessives d'ATC. L'hydroxylation des ATC peut être bloquée par des inhibiteurs du CYP1A2 comme la fluvoxamine. L'alcool et les psychotropes en général potentialisent les effets indésirables des ATC et ces derniers peuvent diminuer la tolérance à l'alcool.

Contre-indications

Parmi les contre-indications les plus fréquentes, il faut citer: troubles du rythme cardiaque, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque, glaucome à angle étroit, adénome de la prostate.

Intoxications aiguës

L'absorption d'une dose de 1'000 mg d'ATC entraîne des conséquences graves et une dose de 2'000 mg est potentiellement fatale. Les manifestations cliniques principales sont: hypotension, effets anticholinergiques, hyperthermie, troubles du rythme cardiaque, dépression respiratoire, crises convulsives, coma. La suspicion fondée d'une intoxication avec des ATC nécessite l'admission du patient dans une unité de soins intensifs.

Introduction d'un traitement

L'introduction d'un traitement avec un ATC doit toujours être progressive pour surveiller la survenue des effets indésirables et éviter qu'ils ne se manifestent d'une façon trop marquée.

Un ATC est généralement instauré par voie orale mais, dans certaines situations, le traitement peut être débuté par une série de perfusions ou par voie intramusculaire (situations de refus de traitement). La voie d'administration n'influence pas le temps nécessaire pour que l'état d'équilibre soit atteint. Dans les 2 cas (voie orale ou parentérale), il faut attendre entre 4 à 5 demi-vies d'élimination pour que cet état d'équilibre soit atteint.

Une posologie de clomipramine de 150 mg/j est généralement adéquate, mais des posologies variant de 25 mg/j chez des métaboliseurs lents à 250 mg/j chez des métaboliseurs ultra-rapides peuvent être nécessaires. Une augmentation de la posologie au-delà de 150 mg/j ne devrait pas être entreprise avant une mesure préalable de la concentration plasmatique. Pour la voie intramusculaire, la posologie est de 75 mg/j.

Lorsque le patient ne répond pas au traitement ou qu'il présente des effets indésirables avec une posologie usuelle, il est utile de demander une mesure de la concentration plasmatique.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Inhibiteurs irréversibles (IMAO)

Les IMAO qui ont une action irréversible sur les deux formes A et B de la monoamine-oxydase, tels que l'**isocarboxazide**, la **phénelzine** et la **tranylcypromine**, sont des antidépresseurs efficaces. Malheureusement, leur utilisation clinique est rendue difficile par le fait que la consommation d'aliments et de boissons riches en tyramine (fromages, chocolat, levures, bière, vin...) peut entraîner de très graves complications par suite d'une élévation rapide et persistante de la tension artérielle. De plus, ce risque d'interaction persiste jusqu'à > 15 jours après l'arrêt du traitement. D'autres interactions médicamenteuses dangereuses rendent aussi leur maniement délicat (opiacés, vasoconstricteurs, ATC). Les IMAO ne sont plus sur le marché suisse, mais il peut arriver que des patients étrangers soient traités avec l'un ou l'autre de ces antidépresseurs. Dans de rares cas, il peut être jugé nécessaire de recourir à ces médicaments pour des dépressions résistantes (surtout dans des formes anxieuses, phobiques, avec humeur réactive).

Inhibiteur réversible (IRMA)

La découverte de nouvelles molécules, se distinguant des IMAO par leur sélectivité et la réversibilité de leur action, a relancé l'intérêt pour ce type d'antidépresseurs. Ainsi en est-il du **moclobémide**, inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase de type A (qui métabolise principalement la noradrénaline et la sérotonine). De plus, vu la réversibilité de l'inhibition de l'enzyme, le moclobémide ne provoque pas d'interaction dangereuse en présence d'aliments riches en tyramine. Le moclobémide est par ailleurs dépourvu d'effets anticholinergiques et il n'est pas hépatotoxique comme le sont les IMAO. Le moclobémide n'a pas de propriétés sédatives et il ne potentialise pas l'effet de l'alcool. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des nausées et divers troubles gastro-intestinaux, une certaine nervosité et une insomnie. Ces derniers effets indésirables peuvent être limités en évitant une prise vespérale.

Le moclobémide a une marge thérapeutique large et une demi-vie d'élimination relativement courte (2 à 4 heures). La surveillance plasmatique n'est donc indiquée que dans des situations particulières comme la suspicion de non-compliance ou une non-réponse. Dans ces conditions, il est impératif d'indiquer avec précision l'heure et la dose de la dernière prise de moclobémide ainsi que l'heure du prélèvement sanguin, faute de quoi le résultat ne peut être interprété.

Selon le Compendium Suisse des Médicaments, la posologie initiale recommandée est de 300 mg/j, généralement répartis en 2 à 3 prises quotidiennes et ingérés après les repas. Lors de dépressions graves, la posologie peut être augmentée à 600 voire 900 mg/j.

Autres antidépresseurs

Mirtazapine

La **mirtazapine** est un antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques pré-synaptiques (et peut-être aussi post-synaptiques). Elle conduit par cette action à une augmentation de la libération de sérotonine et de noradrénaline car ces récepteurs, présents sur les terminaisons axonales des neurones sérotoninergiques (hétérorécepteurs) et des neurones noradrénergiques (autorécepteurs), lorsqu'ils sont stimulés, réduisent la libération respectivement de sérotonine et de noradrénaline. Par ailleurs, la mirtazapine (à la différence de la miansérine) ne bloque pas les récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques situés sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques et qui permettent à la noradrénaline de stimuler la libération de sérotonine; c'est probablement principalement par cette voie que la mirtazapine augmente la libération de sérotonine. L'augmentation de la libération de ces 2 neurotransmetteurs repose donc sur un mécanisme différent de l'inhibition de la recapture pré-synaptique (présente avec les ATC, les ISRS, les ISRN et les IRSN). La mirtazapine exerce aussi une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et 5-HT₃ post-synaptiques, ce qui réduirait d'une part les risques d'anxiété/nervosité et, d'autre part, les risques de troubles digestifs et sexuels liés à la stimulation par la sérotonine respectivement de ces deux types de récepteurs. L'absence d'action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} post-synaptiques pourrait représenter un avantage par rapport à l'effet antidépresseur.

La mirtazapine a également une action antagoniste sur les récepteurs histaminergiques H₁, ce qui stimule l'appétit, favorise une prise pondérale et entraîne une sédation. Toutefois, cela ne justifie peut-être pas une introduction progressive de la mirtazapine: en pratique, les patients supportent bien une dose initiale de 30 mg/j. La dose quotidienne, en une prise au coucher, peut être augmentée à 45 mg/j en cas de non réponse. Outre la somnolence, la sédation, la stimulation de l'appétit et la prise pondérale, les effets indésirables comprennent également une sécheresse buccale.

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine est de 20 à 40 heures; son métabolisme dépend du CYP2D6 et du CYP3A4, et dans une moindre mesure du CYP1A2. Parmi ses métabolites, seule la desméthylmirtazapine a une action pharmacologique, qui est 3 à 4 fois plus faible que celle de la molécule-mère. La mirtazapine n'est pas responsable d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

Miansérine

La commercialisation de la **miansérine** a précédé de longue date celle de la mirtazapine dont elle se distingue seulement par son action antagoniste sur les récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques et, par conséquent, par un profil moins sérotoninergique. Cette impression clinique est renforcée par le fait que, à ce jour, la miansérine n'a pas été impliquée dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique, contrairement à la mirtazapine. La demi-vie d'élimination de la

miansérine est de 15 à 20 heures; son métabolisme dépend du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP3A4, d'où des interactions possibles avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces enzymes. On ne dispose pas d'études cliniques comparatives de l'efficacité antidépressive de la miansérine versus la mirtazapine. Un risque rare (>0,1%), mais bien décrit dans les études cliniques, de lymphopénie avec agranulocytose poussera à recommander aux patients de consulter en cas de fièvre ou mal de gorge.

Trazodone

La **trazodone** est un antidépresseur dont le mécanisme d'action est complexe (à la fois faible inhibiteur de la recapture de la sérotonine et bloqueur des récepteurs 5-HT₂ et H₁). Son métabolisme est sous contrôle du CYP2D6 et du CYP3A4. L'un de ses métabolites, la méta-chlorophénylpipérazine (m-CPP), est un agoniste sérotoninergique et pourrait jouer un rôle dans le mécanisme d'action de la trazodone, tout en pouvant avoir lui-même un effet anxiogène. L'effet sédatif est très important, mais de durée brève (demi-vie d'élimination d'environ 7 heures), ce qui rend son utilisation aisée dans le traitement des troubles du sommeil au cours de la dépression, souvent en association avec un autre antidépresseur, car l'efficacité antidépressive de la trazodone est moyenne (commencer avec 25 mg au coucher et augmenter par étape jusqu'à 300 mg au coucher si besoin). Les effets indésirables sont principalement une hypotension orthostatique modérée (action α 1-adrénolytique) et un risque, exceptionnel mais bien décrit, de priapisme.

Bupropion

Le **bupropion** a d'abord été admis sur le marché suisse comme traitement adjuvant de la dépendance à la nicotine, avant d'être admis pour le traitement des épisodes dépressifs.

Il agit en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. De là découlent le profil clinique assez psychostimulant et des effets indésirables tels qu'insomnie, anorexie et, exceptionnellement, exacerbation psychotique. Le profil dopaminergique le contre-indique donc dans les schizophrénies paranoïdes, mais peut le rendre intéressant en cas de déficit de l'attention/hyperactivité ou de symptômes résiduels de dépression de type asthénie. Par ailleurs, sur le plan des effets indésirables, il faut être attentif aussi à un effet marqué d'abaissement du seuil épiléptogène. La tolérance cardiaque et sexuelle est bonne.

La demi-vie d'élimination du bupropion est d'environ 20 heures. Son métabolisme dépend du CYP2B6; il est aussi inhibiteur du CYP2D6 (attention donc aux nombreuses possibilités d'interaction).

La posologie habituelle est de 150 mg/j en début de traitement et peut être augmentée si besoin à 300 mg/j. Le bupropion est commercialisé sous une forme galénique à libération prolongée. Une seule prise quotidienne est suffisante, habituellement le matin en raison de l'action plutôt stimulante.

Hypericum perforatum

UN PEU D'HISTOIRE

Dans la Grèce antique, on suspendait le millepertuis au-dessus de statues de divinités, afin de les protéger des mauvais esprits grâce à son odeur nauséabonde. L'étymologie du mot «hypericum» vient du grec «uperikon» qui veut dire «au-dessus de l'image». La plante est déjà citée dans les ouvrages de Dioscoride, Pline l'Ancien et Galien qui la recommandaient pour le traitement de la sciatique. Cette plante vivace à fleurs jaunes porte aussi le nom populaire «d'herbe de la Saint-Jean» (St John's wort en anglais). En effet, pour que la plante déploie pleinement ses effets protecteurs, elle devait être cueillie le jour de la Saint-Jean (le 24 juin). Elle a joué un rôle très important dans les superstitions moyenâgeuses où l'on attribuait à son odeur le pouvoir de chasser les démons et d'écarter les maléfices.

Au XVI^{ème} siècle, le médecin bâlois Paracelse l'utilisait pour le traitement de diverses affections cutanées. Cette indication est encore valable de nos jours, sous forme d'huile. Dès 1920, un effet phototoxique a été rapporté pour le millepertuis. Le bétail, en particulier les bêtes à robe claire, dont le fourrage contenait *Hypericum perforatum*, développait une photosensibilité lors de l'exposition au soleil. L'effet antidépresseur du millepertuis a été découvert par hasard. Le millepertuis contient entre autres de l'hypericine, un pigment rouge. Des extraits de millepertuis et d'hypericine, administrés à des doses inférieures aux doses phototoxiques, provoquaient une modification du comportement chez le rat avec, en particulier, une augmentation de l'appétit et de la mobilité et une fatigabilité moindre. (D'après K. Hofstettman)

En matière de phytothérapie, l'*Hypericum perforatum* ou millepertuis (ou herbe de la Saint-Jean, en anglais St John's wort) a des propriétés antidépresseuses supérieures à celles du placebo dans des dépressions modérées. Son principe actif n'est pas clairement établi (comme pour beaucoup d'extraits végétaux) et l'action passe probablement par les systèmes monoaminergiques centraux. Vendu en Suisse à la fois sans ordonnance et avec ordonnance sous formes de très nombreuses spécialités, c'est un produit bien toléré, à utiliser pour les patients qui sont réticents à prendre des médicaments «non naturels».

Il faut faire attention toutefois à un puissant effet inducteur sur le CYP3A4 avec risque d'accélération de l'élimination de médicaments comme la ciclosporine ou les contraceptifs oraux. Des cas de rejets de greffe, et même de décès, ont été observés. Ces observations rappellent que tous les produits naturels ne sont pas nécessairement "doux".

Agomélatine

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs à mélatonine MT1 et MT2, et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}. L'agomélatine n'a pas d'affinité pour les récepteurs adrénergiques, dopaminergiques, GABAergiques, muscariniques ou histaminergiques.

D'après plusieurs méta-analyses, (Guaiana et al., 2013, Ambresin et Gunn, 2014), l'agomélatine n'est pas plus efficace que les autres antidépresseurs pour le traitement de la dépression majeure.

Dans les études comparatives, la tolérance semblait meilleure que pour la paroxétine quant aux effets indésirables sexuels, ainsi que pour la venlafaxine quant aux vertiges. Le risque d'élévation des transaminases hépatiques nécessite des prises de sang au moins une fois par mois les 6 premiers mois de traitement.

La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures et la posologie standard est de 25 mg le soir, qui peut être augmentée à 50 mg en cas de réponse insuffisante.

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations qui suivent sont générales, à adapter de cas en cas. Le traitement d'un état dépressif léger ou modéré, sans comorbidités, conduit en milieu ambulatoire, ne pose pas les mêmes problèmes thérapeutiques que le traitement en milieu hospitalier d'un état dépressif sévère avec comorbidités et résistance au traitement.

Les choix thérapeutiques sont à moduler en fonction de nombreux facteurs tels que l'âge du patient, les comorbidités somatiques et psychiques, l'expérience de traitements antérieurs, le contexte psychosocial de la survenue de l'état dépressif et les modalités évolutives de l'épisode dépressif notamment.

Accompagnement psychothérapeutique

L'accompagnement psychothérapeutique associé à au traitement psychopharmacologique est indispensable, ne serait-ce que pour soutenir le patient et pour pouvoir s'appuyer sur une évaluation fine des changements cliniques. Pour les formes spécifiques de psychothérapies que l'on peut associer au traitement médicamenteux, il convient de se référer à d'autres sources que ce guide.

Utilisation sélective des antidépresseurs

Il est conseillé de ne pas prescrire toute la gamme des antidépresseurs, mais d'acquérir avec quelques-uns d'entre eux une expérience clinique approfondie, ainsi qu'une bonne connaissance de la littérature scientifique concernant ces molécules.

Dépression modérée ou sévère sans «syndrome somatique/mélancolique»

Chez un patient qui présente une dépression (sans comorbidité), modérée ou sévère, sans syndrome somatique/mélancolique ou ralentissement psychomoteur, et si l'on n'a pas d'information sur une réponse à un traitement antidépresseur antérieur, on peut considérer que tous les antidépresseurs se valent en première intention (à part la réboxétine qui semble moins efficace (Cipriani et al., 2009)). Pour les dépressions d'intensité légère, les recommandations officielles diffèrent et l'efficacité des antidépresseurs est controversée, leur bénéfice thérapeutique n'ayant été montré que pour les dépressions modérées et sévères.

Dépression sévère avec «syndrome somatique/mélancolique»

En cas de dépression sévère avec syndrome somatique/mélancolique ou ralentissement psychomoteur, on propose généralement en première intention un IRSN tel que la **venlafaxine** ou la **duloxétine**, ou un ATC.

Décours de la dépression sans modification après 2 à 3 semaines

En l'absence de nouveaux facteurs de stress depuis le début du traitement, si, après 2 semaines, l'état clinique n'a pas changé (c'est-à-dire qu'il n'y a pas au moins 20% d'amélioration par rapport au score de départ sur l'échelle de dépression de type MADRS ou HAMD), on peut augmenter la dose de l'antidépresseur (en notant toutefois que cette approche n'a pas été prouvée comme utile pour beaucoup d'antidépresseurs). Un début de réponse au traitement avec une diminution d'au moins 20% des scores de dépression est un prédicteur important de réponse ultérieure et d'atteinte d'une rémission.

Si, après 2 ou 3 semaines avec la nouvelle posologie, il n'y a toujours pas d'amélioration, il faut changer d'antidépresseur pour un antidépresseur d'une autre classe ou de la même classe.

Non réponse et observance

En cas de non réponse au traitement ou d'une réponse partielle qui reste stable, il faut penser à vérifier la compliance au traitement antidépresseur: en parler avec le patient, l'écouter, lui montrer qu'on le comprend, mais ne pas le croire systématiquement au sujet de sa compliance et mesurer les concentrations plasmatiques en principes actifs. Selon les cas, la recherche d'un particularisme génétique par l'établissement du phénotype et/ou du génotype concernant les enzymes du métabolisme peut être justifiée.

Résistance au traitement

En cas de résistance au traitement, il faut modifier l'intervention thérapeutique. En revanche, si le patient continue de progresser favorablement, il convient de poursuivre le même traitement.

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont proposées en cas de résistance au traitement.

Changement pour un antidépresseur d'une autre classe ou de la même classe.

Combinaison d'antidépresseurs à mécanismes d'action différents (mais attention aux interactions !).

Stratégies d'augmentation, telles qu'adjonction de lithium à l'antidépresseur ou d'un antipsychotique atypique comme la **quétiapine** ou l'**aripiprazole**.

Adjonction d'hormones thyroïdiennes comme la lévothyroxine (T4) à doses supraphysiologiques.

Electro-convulsivo-thérapie (pas disponible à Genève).

Stimulation magnétique transcrânienne.

Potentialisation par le lithium

On peut utiliser la potentialisation par le lithium en cas de résistance au traitement antidépresseur. Il faut viser une lithémie entre 0,5 et 0,8 mmol/l. En cas de réponse favorable, le lithium doit être poursuivi en association avec l'antidépresseur pour la durée qu'on aurait retenue pour le traitement de consolidation par l'antidépresseur (au moins pendant 6 mois).

Virage mixte

Il faut se méfier du fait que, chez certains patients, derrière la résistance au traitement ou une rechute précoce après amélioration initiale, peut se cacher un virage mixte et en particulier mixte-dépressif (avec un syndrome dépressif caractérisé au premier plan par la tension, l'irritabilité et la dysphorie, et au second plan une tachypsychie subjective et éventuellement d'autres symptômes maniaques). Dans ce cas, il faut, selon l'intensité de la symptomatologie maniaque, réduire ou arrêter l'antidépresseur et introduire un stabilisateur de l'humeur, voire un antipsychotique à visée antimaniaque, tout en étant très attentif à rétablir rapidement le sommeil.

Objectif: rémission complète

Il convient de chercher la rémission complète (par exemple score MADRS ≤ 8 , score HAMD-17 ≤ 7), sans symptômes résiduels, sinon le risque de récurrence à court terme est élevé. Il ne faut pas se contenter d'une «demi-amélioration», ni considérer systématiquement que la symptomatologie persistante relève d'un trouble de personnalité ou d'éléments contextuels et qu'il est donc inutile de maintenir les efforts dans la mise au point du traitement pharmacologique.

Association d'un antipsychotique

L'association d'un antipsychotique à un antidépresseur au cours du traitement d'une dépression est justifiée dans trois situations:

- 1) risque suicidaire élevé
- 2) dépression avec caractéristiques psychotiques
- 3) résistance au traitement antidépresseur.

La prescription devrait être, en première intention, celle d'un antipsychotique atypique.

Pour les dépressions avec caractéristiques psychotiques, le traitement peut le plus souvent être limité à quelques semaines après la rémission de la dépression.

Troubles du sommeil sévères

En cas de troubles du sommeil sévères au cours d'une dépression, utiliser les antidépresseurs les plus sédatifs de chaque classe:

paroxétine pour les ISRS
amitriptyline ou **trimipramine** pour les ATC et apparentés
mirtazapine, **miansérine** ou **trazodone** pour les autres antidépresseurs.

En cas de mauvaise réponse des troubles du sommeil à des hypnotiques (type zolpidem ou zopiclone), il est possible d'associer au premier antidépresseur de la trazodone (50 à 200 mg/j) ou de la miansérine (15 à 30 mg/j).

Résistance au traitement: facteurs somatiques et abus de substances

Il faut vérifier dès le premier niveau de résistance au traitement que le patient n'a pas une hypothyroïdie infraclinique (vérification à faire d'emblée si le patient est hospitalisé). A tous les temps de l'évaluation diagnostique, il faut penser aussi aux contributeurs organiques de la dépression tels qu'hypercalcémie, déficit en folates, insuffisance surrénalienne, syndrome d'apnées du sommeil. Penser aussi au rôle éventuel d'un abus de substances.

Références

Ambresin G. & Gunn J.: Does agomelatine have a place in the treatment of depression? BMJ 348:g2157,2014.

Cipriani A. et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 373(9665):746-758,2009.

Guaiana G. et al.: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database Syst. Rev. 12:CD008851,2013.

2. STABILISATEURS DE L'HUMEUR

Généralités

Les médicaments enregistrés en Suisse comme stabilisateurs de l'humeur pour le traitement des troubles bipolaires sont le lithium, la lamotrigine, le valproate, la carbamazépine et certains antipsychotiques atypiques.

Des effets stabilisateurs de l'humeur ne sont pas démontrés pour le topiramate ni pour la gabapentine.

Médication	Dépression	Manie	Prévention des récidives
Lithium	++	++	++
Valproate	?	++	+
Lamotrigine	?	-	++
Carbamazépine	+	++	+
Gabapentine	?	-	-
Topiramate	?	-	?
Aripiprazole	-	++	++
Olanzapine	++	++	++
Risperidone	+	++	?
Quétiapine	++	++	++
Lurasidone	++	?	?
Asénapine	?	++	++

++ = données basées sur au moins une étude randomisée en doubleaveugle, avec placebo et en monothérapie
+ = données basées sur au moins une étude randomisée, en comparant avec une autre médication ou après remplacement du traitement avec un placebo.
? = pas de données disponibles à partir d'études randomisées ou résultats controversés
- = résultat négatifs d'après étude(s) contrôlée(s), D'après Aubry et al. Psychopharmacologie des troubles bipolaires. Médecine & Hygiène, 2013.

Lithium

UN PEU D'HISTOIRE

Les sels de lithium ont été utilisés comme traitement de la goutte au cours du XIX^{ème} siècle. A la même époque, le bromure de lithium a été prescrit en tant que sédatif (notamment chez les patients maniaques) et en tant qu'anticonvulsivant. Par la suite, les sels de lithium ont été peu utilisés jusqu'à la fin des années 1940, lorsque le chlorure de lithium a été employé comme substitut du sel de cuisine chez des patients cardiaques ou atteints d'autres pathologies chroniques. Cet emploi malencontreux a été à l'origine d'intoxications graves, parfois mortelles, ainsi que d'une mauvaise réputation des sels de lithium au sein de la profession médicale.

J.F.J. Cade, en Australie, alors qu'il cherchait des substances azotées toxiques dans les urines de malades mentaux afin de les expérimenter chez des cobayes, administra des sels de lithium à ces animaux pour essayer d'augmenter la solubilité des urates. Le carbonate de lithium provoqua une léthargie chez les cobayes et, prenant le risque du saut dans l'inconnu, non sans avoir essayé lui-même le lithium, Cade administra alors le carbonate de lithium à des patients très agités ou maniaques. Il publia en 1949 le fait que ce traitement semblait avoir un effet spécifique dans la manie.

Cette publication donna un nouvel envol à l'utilisation du lithium dans la manie. L'introduction systématique de la surveillance plasmatique a considérablement amélioré la fiabilité des traitements avec les sels de lithium.

Le lithium est le premier stabilisateur de l'humeur à avoir été utilisé pour les troubles bipolaires. Sa prescription bénéficie à ce jour d'un recul de plusieurs décennies. Son mode d'action est complexe mais l'inhibition de la glycogène synthase kinase 3 (GSK3) jouerait un rôle majeur.

Indications

Le lithium reste actuellement le traitement de premier choix pour la prévention des rechutes dans les troubles bipolaires, avec une meilleure efficacité pour la prévention des épisodes maniaques. Il a également l'indication de Swissmedic pour le traitement des phases hypo/maniaques.

Pharmacocinétique

Absorption: le lithium est bien absorbé.

Élimination: le lithium étant un cation, son élimination de l'organisme dépend avant tout du rein. Elle est liée à celle du sodium, que le rein ne différencie pas du lithium. La clairance rénale du lithium est d'environ 25 ml/min dans des conditions normales. Sa demi-vie d'élimination est de 15 à 25 heures.

Insuffisance rénale: l'excrétion urinaire de lithium est diminuée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Personnes âgées: la clairance du lithium est diminuée en fonction de la baisse de la clairance de la créatinine.

Effets indésirables

Le lithium entraîne relativement peu d'effets indésirables sévères lorsqu'il est correctement utilisé, c'est-à-dire lorsque la concentration plasmatique se situe dans la zone thérapeutique optimale, à savoir 0,6 à 0,8 meq/l (=mmol/l) pour la majorité des patients.

Neuromusculaires: des tremblements rapides et fins des mains sont fréquemment observés; ils répondent souvent à une réduction de la posologie ou à l'adjonction d'un β -bloquant tel que le propranolol.

Gastro-intestinaux: nausées, diarrhée. Les formes galéniques de lithium à libération prolongée sont généralement mieux tolérées.

Endocriniens et prise pondérale: le risque d'hypothyroïdie est plus marqué pour les femmes âgées de plus de 40 ans. Une prise de poids est fréquente et difficile à contrôler, car elle résulte souvent d'une augmentation de l'appétit.

Rénaux: la **polyurie** peut entraîner une **polydipsie**. Cet effet indésirable fréquent peut être corrigé, lorsqu'il est sévère, par un diurétique. Un traitement diurétique, utile lors de diabète insipide néphrogène, conduit à une diminution marquée de la polyurie et de la soif. La **néphrite tubulo-interstitielle** est une complication rare.

Cardiovasculaires: rares aux lithémies recommandées. Anomalies de l'ECG telles que bloc de conduction et anomalie de la repolarisation.

Dermatologiques: de type et d'intensité variables (acné, psoriasis, alopecie).

Interactions médicamenteuses

Les diurétiques de type thiazide, le régime sans sel et le jeûne diminuent la clairance rénale du lithium, ce qui peut conduire à une intoxication. Un effet contraire peut être observé avec les diurétiques de type xanthines. Ainsi, une forte consommation de café ou de thé augmente l'excrétion urinaire de lithium.

Par ailleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais pas les salicylés, ni le paracétamol, diminuent l'excrétion du lithium. Ainsi, tout patient traité simultanément avec lithium et AINS doit faire l'objet d'un suivi attentif. L'automédication avec des AINS doit impérativement être évitée. Les AINS agissant sur la COX-2 interagissent également avec le lithium.

D'autres médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine semblent diminuer l'élimination du lithium. Toute comédication ou situation susceptible de modifier la physiologie rénale doit inciter à une surveillance particulière de la lithémie.

Contre-indications

Le lithium est contre-indiqué pendant le premier trimestre de grossesse (augmentation du risque de malformations cardiovasculaires). Toutefois, en cas de trouble bipolaire sévère, il peut être préférable de maintenir le traitement même au cours des 3 premiers mois de grossesse. L'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, les maladies thyroïdiennes, la déplétion sodée sont des contre-indications importantes. Toutefois, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre le lithium chez un patient souffrant d'une hypothyroïdie substituée.

Intoxications aiguës

Une intoxication au lithium peut se manifester par une somnolence, un état confusionnel, des tremblements, une dysarthrie, des secousses musculaires, des crises convulsives, des troubles cardiovasculaires ou un coma. La suspicion d'une intoxication au lithium nécessite une admission dans une unité de soins intensifs. Les effets indésirables neuromusculaires et gastro-intestinaux sont souvent les signes annonciateurs d'une intoxication au lithium. Une insuffisance rénale peut se développer. L'hémodialyse peut être indiquée lors de lithémies à 2,5 meq/l, ou même 2,0 meq/l si les effets indésirables sont importants.

Précautions d'utilisation

Il est indispensable de faire un bilan somatique (TSH, urée et créatinine sérique, formule sanguine simple, sodium, potassium et calcium sériques) avant l'instauration du lithium. Un ECG doit être réalisé chez les patients de plus de 45 ans et chez ceux qui ont des antécédents cardiovasculaires. Un bilan thyroïdien et rénal doit être effectué au moins une fois par an, voire tous les 6 mois, en cours de traitement et chaque fois que le médecin suspecte une modification de ces fonctions.

Le lithium doit être introduit graduellement et la posologie ajustée en fonction de la lithémie. La dose d'entretien se situe généralement entre 990 et 1'320 mg/j (=18 à 24 mmol Li) de sulfate de lithium (soit 1,5 à 2 comprimés de Lithiofor®) ou l'équivalent en mmol de Li pour d'autres sels. En début de traitement, le schéma posologique suivant est possible:

Jour	Comprimés	Dose en mg (sulfate)	Dose en meq ou mmol
1	1/2	330	6
2	1/2	330	6
3	1/2 + 1/2	660	12
4	1/2 + 1/2	660	12
5	1/2 + 1	990	18
6	1/2 + 1	990	18
7	1/2 + 1	990	18
8	1/2 + 1	990	18
9	lithémie et ajustement de la posologie		

Le contenu en lithium des divers sels

Sel (nom commercial®)	sel (mg)*	lithium (mmol)**
sulfate (Lithiofor®)	660	12
acétate (Quilonorm®)	536	8.1
carbonate (Quilonorm® retard)	450	12.2
carbonate (Priadel retard®)	400	10.8
citrate (Litarex®)	564	6

* Contenu en sel de lithium en mg par comprimé.

** Contenu en lithium en mmol (ou mVal, ou meq, ce qui est identique) par comprimé.

Lamotrigine

UN PEU D'HISTOIRE

La lamotrigine est un antiépileptique approuvé par la FDA en 1994 dans l'indication de crises partielles. Les études cliniques conduites par D. Smith et ses collaborateurs en 1993 dans le traitement de l'épilepsie ont mis en évidence une amélioration de l'humeur et de l'impression de bien-être général. Ces effets sur l'humeur ont stimulé la réalisation d'essais cliniques dans cette indication. Par ailleurs, l'efficacité déjà établie d'autres anticonvulsivants comme stabilisateurs de l'humeur (valproate et carbamazépine) ont encouragé ces travaux. La première utilisation de la lamotrigine dans les troubles bipolaires a été rapportée en 1994 par R. Weisler et collaborateurs. (D'après J.-M. Aubry et al)

La lamotrigine est un antiépileptique utilisé depuis les années 1990 comme traitement d'association pour les crises partielles.

Indications

En 2004, la lamotrigine a obtenu l'indication de Swissmedic pour la prévention des épisodes dépressifs chez les patients souffrant de troubles bipolaires. La lamotrigine n'est pas reconnue pour le traitement des épisodes dépressifs aigus, car les résultats des études dans cette indication sont controversés et l'effet antidépresseur est considéré comme modeste d'après les données à disposition. Il n'y a pas d'évidence solide concernant l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement ou la prévention des phases maniaques. De plus, la nécessité d'augmenter très progressivement la posologie limite considérablement son utilité lors d'un épisode maniaque.

Pharmacocinétique

Après administration orale, la lamotrigine est bien absorbée, sans être influencée par la prise de nourriture. Elle est métabolisée essentiellement par glucuroconjugaison, et ne fait donc pas intervenir les cytochromes P450. La demi-vie d'élimination de la lamotrigine, qui est de 25 à 30 heures, est prolongée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, pouvant aller jusqu'à 110 heures chez ceux avec une insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Dermatologiques: la lamotrigine induit des éruptions cutanées de type morbilliforme et maculopapulaire chez 5 à 10% des patients. Il s'agit le plus souvent de formes légères de réactions d'hypersensibilité retardée (type IV), traitées symptomatiquement. Toute apparition de manifestation cutanée au cours des premières semaines de traitement nécessite une consultation rapide afin d'estimer le degré de sévérité. La fréquence d'effets indésirables graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) est de l'ordre de 0,3% chez les patients adultes. Ceux-ci surviennent le plus souvent durant les 8 premières semaines de

traitement et l'incidence peut être réduite en débutant le traitement avec de faibles doses de lamotrigine et en augmentant progressivement la posologie. Le syndrome de Stevens-Johnson se manifeste par une fièvre élevée, une ulcération des muqueuses et des ampoules cutanées. La nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) se présente de la même manière que le syndrome de Stevens-Johnson, mais est associée à une mortalité dans 25 à 30% des cas. La progression peut être rapide, en quelques jours, résultant en un érythème étendu et un détachement de la peau. Les caractéristiques suivantes indiquent que l'éruption peut être liée à la lamotrigine et dangereuse: confluente et étendue, purpurique, douloureuse, implication prédominante du cou, du torse et/ou de la région oculaire, des lèvres, de la bouche ou autre surface du visage. La présence de fièvre, d'une pharyngite, d'une sensation de malaise, d'adénopathies et d'une formule sanguine anormale sont également des signes à prendre très au sérieux.

Neurologiques: comparativement aux autres antiépileptiques, la lamotrigine induit peu de troubles cognitifs, et n'est que modérément sédative. Chez les patients âgés, une agitation est quelquefois observée. Dans des études contrôlées, une monothérapie de lamotrigine induit fréquemment des céphalées (20%), une asthénie (16%), une somnolence (8%) ainsi qu'une insomnie (6%). Ces effets indésirables ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

Oculaires: la lamotrigine peut provoquer une diplopie, une vision trouble ainsi qu'un nystagmus.

Prise pondérale: une prise de poids est rarement rapportée sous lamotrigine. Après 8 mois de traitement, une prise pondérale moyenne de 0,6 kg a été notée chez des patients épileptiques sous lamotrigine, comparativement à 5,8 kg chez ceux sous valproate.

Interactions médicamenteuses

La **carbamazépine** (CBZ) est un inducteur enzymatique hépatique qui augmente la clairance de la lamotrigine; une réduction de la concentration plasmatique de lamotrigine de l'ordre de 40 à plus de 50% peut être observée lors de la prise concomitante de CBZ. Lorsque la CBZ est introduite, la demi-vie de la lamotrigine diminue de 2 heures par 100 mg de CBZ. Un dosage plasmatique de lamotrigine est vivement recommandé sous cette combinaison médicamenteuse.

Le métabolisme de la lamotrigine est également induit par l'**oxcarbazépine**. Les concentrations plasmatiques de lamotrigine peuvent diminuer en moyenne de 30% lors de la prise concomitante d'oxcarbazépine.

La **phénytoïne** est un inducteur enzymatique hépatique qui augmente la clairance de la lamotrigine. La demi-vie de la lamotrigine est réduite à environ 15 heures. Les doses de lamotrigine nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique recherché seront donc plus élevées.

Le **phénobarbital** est un inducteur enzymatique hépatique qui augmente la clairance de la lamotrigine. La demi-vie de la lamotrigine est réduite à environ 15 heures, et les concentrations plasmatiques diminuées de 40%.

Le métabolisme de la lamotrigine est accéléré en présence de **ritonavir**.

Lorsque le **valproate** est introduit chez des patients sous lamotrigine, la demi-vie d'élimination de cette dernière est augmentée de 24 à 40-60 heures. Cette interaction ne serait que peu dépendante de la dose et de la concentration plasmatique de valproate; elle est particulièrement importante chez les patients sous valproate chez lesquels la lamotrigine doit être introduite; dans ce cas, le risque d'effet indésirable cutané est alors particulièrement élevé, et il est impératif d'utiliser des doses de lamotrigine plus basses.

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques décrites entre le **lithium** et la lamotrigine.

L'efficacité des contraceptifs oraux ne semble pas être diminuée par la lamotrigine.

Introduction d'un traitement

En raison du risque d'apparition d'une éruption cutanée (5-10% des patients), pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson (0,1% des patients), il est impératif de suivre les recommandations de titration pour l'instauration du traitement.

Titration de la lamotrigine en monothérapie et en association avec un inhibiteur ou un inducteur enzymatique hépatique

semaines	lamotrigine (mg/j)	lamotrigine + valproate (mg/j)	lamotrigine + carbamazépine (mg/j)
1 + 2	25	25 1j/2	50
3 + 4	50	25	2 x 50
5	100	50	2 x 100
6	200	100	2 x 150
7	200	100	2 x 200
8	200	100	2 x 200
dose maximale recommandée	300	100	400

Il semble qu'il n'y ait pas d'avantage à augmenter la posologie de lamotrigine au-dessus de 200 mg/j pour la majorité des patients.

La lamotrigine étant parfois associée à des troubles du sommeil, il est préférable de l'administrer le matin.

Suivi du traitement

Les concentrations plasmatiques efficaces de lamotrigine dans le traitement des troubles bipolaires ne sont pas déterminées précisément. Une mesure de la concentration plasmatique est indiquée uniquement en cas d'effets indésirables, de traitement médicamenteux concomitant pouvant interagir avec la lamotrigine ou de suspicion de non compliance.

Valproate

UN PEU D'HISTOIRE

L'acide valproïque ou valproate de sodium a été synthétisé par Burton en 1881, mais ce n'est qu'en 1963 que son activité antiépileptique a été reconnue par H. Meunier et ses collaborateurs. En 1966, P.A. Lambert et son équipe ont rapporté son efficacité comme stabilisateur de l'humeur.

Indications

Le valproate est accepté par Swissmedic pour le traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de troubles bipolaires, où il a l'avantage de pouvoir être administré d'emblée à une dose thérapeutique (20 mg/kg/j). Il a aussi l'indication comme traitement de maintien pour prévenir les rechutes lors de troubles bipolaires.

Pharmacocinétique

Après administration orale, le valproate est bien absorbé (biodisponibilité d'environ 90%). Dans le sang, le principe actif du valproate se trouve sous forme d'acide valproïque qui est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et en faible partie sous forme inchangée par les reins. La demi-vie d'élimination est de 5 à 20 heures.

Effets indésirables

Hématologiques: thrombocytopénie (probablement d'origine auto-immune).

Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, prise de poids parfois importante, toxicité hépatique, pancréatite aiguë.

Neurologiques: tremblements fins des extrémités, sédation.

Autres: augmentation de l'ammonium sanguin, alopécie (dose-dépendante), syndrome des ovaires polykystiques.

Interactions médicamenteuses

Le valproate est un inhibiteur du CYP2C9 et de la glucuroconjugaison. Parmi les nombreuses interactions décrites, avec les substrats de ces enzymes, on peut noter par exemple:

La concentration plasmatique de lamotrigine est augmentée par le valproate.

Par ailleurs, le valproate subit également des interactions, par exemple: La carbamazépine diminue la concentration plasmatique de valproate de 20%.

La fluoxétine augmente la concentration plasmatique de valproate.

Le valproate n'interfère pas avec le métabolisme des contraceptifs oraux.

Précautions d'utilisation

Avant de prescrire le valproate, il faut faire un bilan hématologique (formule sanguine simple, thrombocytes) et hépatique (ASAT, ALAT), ainsi qu'un test de grossesse, le cas échéant. Une mesure du poids corporel est également indiquée.

La prescription de valproate est contre-indiquée pendant la grossesse, l'augmentation du risque tératogène étant avérée (spina bifida, malformations cardiaques).

Une augmentation graduelle de la posologie de valproate sur une semaine environ permet de réduire l'incidence des effets indésirables gastriques. La posologie quotidienne est établie en fonction de l'âge et du poids du patient. Il est aussi nécessaire de tenir compte de la sensibilité individuelle très variable pour le valproate. On considère chez l'adulte que 20 mg/kg/j représente une dose moyenne.

Les concentrations plasmatiques de valproate seront mesurées après deux semaines de traitement. Elles devraient être vérifiées plus étroitement chez les patients présentant des effets indésirables, ou traités avec des médicaments interférant avec le métabolisme du valproate. En cas de suspicion de surdosage, il faut demander le dosage du valproate libre, qui n'est pas systématiquement effectué.

Les concentrations plasmatiques efficaces de valproate dans le traitement des troubles bipolaires ne sont pas déterminées précisément, mais on considère que des concentrations de l'ordre de 50 à 100 µg/ml (=350 à 700 µmol/litre) sont généralement efficaces.

Un bilan hématologique et hépatique est à prévoir tous les 3 à 4 mois pendant la première année de traitement. Ces contrôles pourront être espacés ultérieurement. Chez les femmes en âge de procréer, il faut rechercher la présence d'anomalies du cycle menstruel, d'hirsutisme et/ou d'alopécie. Ces manifestations peuvent révéler la présence d'un hyperandrogénisme lors de syndrome des ovaires polykystiques (une mesure de la testostérone libre peut éventuellement être prévue).

Carbamazépine

UN PEU D'HISTOIRE

La CBZ a été synthétisée par Morel en 1953 chez Geigy à Bâle. Le spectre d'action antiépileptique de la CBZ a été décrit en 1963 par W. Theobald et H.A. Kunz, année de sa commercialisation en Suisse et en France sous le nom de Tégrétol®. La première description de l'efficacité de la CBZ pour le trouble bipolaire est due au psychiatre japonais Takezaki. Toutefois, l'intérêt de la CBZ comme stabilisateur de l'humeur n'est devenu manifeste qu'après les premières études aux USA publiées par J.C. Ballenger et R.M. Post en 1980. (D'après J.-M. Aubry et al)

Indications

Malgré une indication pour le traitement de la manie aiguë et le traitement de maintien, la **carbamazépine** (CBZ) n'est plus que principalement utilisée pour le traitement de maintien, comme deuxième choix.

Pharmacocinétique

Le **métabolisme hépatique** de la CBZ est important et conduit à la formation d'un métabolite pharmacologiquement actif par le CYP3A4.

L'**excrétion rénale** de la molécule-mère comme du métabolite actif est peu importante.

Effets indésirables

Neurologiques: mouvements anormaux, ataxie.

Psychiatriques: hallucinations, confusion, comportement agressif.

Dermatologiques: éruption de sévérité variable mais pouvant être très grave, photosensibilité, alopecie ou hirsutisme.

Hématologiques: leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, carence en acide folique.

Gastro-intestinaux: perturbation importante des enzymes hépatiques.

Cardiovasculaires: troubles de la conduction cardiaque.

Endocriniens et métaboliques: hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Uro-génitaux: néphrite interstitielle, insuffisance rénale, troubles sexuels, impuissance.

Un traitement ne doit être instauré qu'après une mesure des tests hépatiques et une fonction rénale, ainsi qu'un bilan hématologique. Par ailleurs, le patient doit être rendu attentif à toute manifestation indésirable qu'il est susceptible d'observer telle que des problèmes cutanés.

Interactions médicamenteuses

Induction enzymatique hépatique par la carbamazépine

La CBZ est un inducteur enzymatique hépatique puissant du CYP3A4; elle est donc susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments.

Intoxications aiguës

En cas de surdosage par la CBZ, on observe généralement les signes cliniques suivants: dépression du système nerveux central, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, tachycardie, hypotension ou hypertension artérielle, troubles de la conduction cardiaque, vomissements, rétention urinaire.

Introduction d'un traitement

Après introduction progressive, les doses journalières de CBZ se situent habituellement entre 400 et 600 mg en deux ou trois prises; des doses supérieures peuvent parfois être nécessaires. Les patients qui ne répondent pas à des doses de CBZ de 1'000 mg/j ont peu de chances de répondre favorablement à des doses supérieures, mais courent un risque certain de présenter des effets indésirables toxiques.

Oxcarbazépine

L'oxcarbazépine est très proche structurellement de la CBZ. Plusieurs études ouvertes ont été publiées sur l'utilisation de l'oxcarbazépine en monothérapie ou en association avec d'autres stabilisateurs de l'humeur dans les troubles bipolaires. Dans une seule étude en double aveugle, l'adjonction d'oxcarbazépine au lithium n'était pas significativement supérieure à celle de placebo en termes d'efficacité prophylactique sur 1 an. Son efficacité comme stabilisateur de l'humeur reste donc à démontrer. Actuellement, l'oxcarbazépine est réservée aux patients avec un trouble de l'humeur qui ne répond pas aux traitements standard. Globalement, elle a le même profil d'effets indésirables que la CBZ.

Références

Hasler G, Preisig M, Müller T, Kawohl W, Seifritz E, Holsboer-Trachsler E, Aubry JM, Greil W. Troubles bipolaires: mises à jour 2015. Forum Med Suisse 2015;15(20/21):486-94.

Aubry JM, Ferrero F, Schaad N. Psychopharmacologie des troubles bipolaires. Chêne-Bourg : Médecine et Hygiène, 2013.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15(1):1-44.

3. ANTIPSYCHOTIQUES

Généralités

UN PEU D'HISTOIRE

A portée de vue du Mont Everest, entre la rivière Ganges et les premiers contreforts de l'Himalaya, pousse un petit buisson grim pant que les indiens utilisaient comme antidote contre les morsures de serpents et autres problèmes de santé. Cette plante a été nommée par le botaniste français Charles Plumier (XVIII^{ème}) Rauvolfia serpentina en honneur du botaniste Leonard Rauwolf qui vécut à Augsbourg au XVI^{ème} siècle et qui n'avait probablement jamais entendu parler de ce buisson ! Le terme de serpentina pourrait provenir de sa réputation relative aux morsures de serpents ou de la forme serpentine de ses racines. L'utilisation de la racine de la Rauvolfia date de bien longtemps. Des manuscrits de 2 millénaires avant J.C. font déjà mention de ses propriétés thérapeutiques dans le cadre de la médecine ayurvédique. Au cours des siècles, son utilisation en médecine traditionnelle indienne était appréciée pour son effet apaisant chez les personnes souffrant du «mal de la lune» ou «lunatiques».

En 1931, deux chimistes indiens isolèrent un certain nombre de substances de la racine de la Rauvolfia. Un article, paru presque simultanément dans le Indian Medical Journal, confirma l'effet hypnotique d'un tel extrait, mais aussi son effet spectaculaire dans l'hypertension. Comme beaucoup de découvertes venant de pays moins favorisés, cette publication fut quasiment ignorée des scientifiques occidentaux.

En 1949, le chimiste E. Schittler de CIBA à Bâle, ayant lu un article par R.J. Vakil dans le British Heart Journal, procéda à l'extraction d'une substance pure qu'il nomma réserpine. La substance fut rapidement enregistrée sous le nom de Serpasil[®] pour le traitement de l'hypertension. En 1954, Kline décrivit les résultats spectaculaires qu'il avait obtenus avec un extrait de racine de Rauvolfia ou avec l'extrait purifié chez des patients souffrant de troubles schizophréniques ou bipolaires. Les effets antipsychotiques relativement faibles de la réserpine, associés à des effets indésirables sévères de type sédation, hypotension, diarrhées, anergie, dépression de l'humeur entraînèrent son remplacement par des molécules de synthèse. En 1952 est publiée la première étude clinique de la chlorpromazine dans la schizophrénie. La chlorpromazine n'est plus commercialisée en Suisse mais l'est encore en France.

Le terme « neuroleptique » a été employé initialement par deux médecins français Jean Delay et Pierre Deniker dans les années 1950. Le mot tire son origine des radicaux « neuro- » (qui a trait aux nerfs) et « -leptique » (qui affecte en calmant, dérivé du grec « saisir »). À l'époque, les termes aujourd'hui obsolètes de « neuroplégique », « ataraxique » ou « tranquillisant majeur » étaient aussi utilisés. Le terme antipsychotique (qui date aussi des années 1950) fait référence plus précisément aux effets de ces médicaments sur les troubles psychotiques. Il s'est notamment justifié par le souhait de se distancer d'un terme connoté : le syndrome extrapyramidal, dit aussi syndrome neuroleptique, surtout après l'introduction de la clozapine.

Classification des antipsychotiques

Les antipsychotiques peuvent être classés selon leur structure chimique (benzamides, butyrophénones, dibenzothiazépines, phénothiazines, thioxanthènes), leurs cibles pharmacologiques ou encore leur configuration d'effets cliniques. Cette dernière classification, sur la base des effets cliniques, distingue les antipsychotiques typiques (aussi appelés de première génération, classiques, conventionnels, traditionnels ou standard) et les antipsychotiques atypiques (ou de deuxième génération). « L'atypie » dans ce contexte se caractérise cliniquement essentiellement par un risque modéré d'effets indésirables extrapyramidaux par rapport aux antipsychotiques typiques. Les antipsychotiques typiques sont par ailleurs souvent catégorisés en incisifs ou sédatifs en fonction de leurs effets cliniques prépondérants.

Le prototype des antipsychotiques typiques incisifs est l'*halopéridol*, celui des antipsychotiques typiques sédatifs la *lévomépromazine*, et celui des antipsychotiques atypiques la *clozapine*.

Ce guide focalisera plus sur les antipsychotiques atypiques plus couramment utilisés. Plusieurs nomenclatures ont été proposées pour le groupe des antipsychotiques récents; la World Psychiatric Association et la Fédération Française de Psychiatrie recommandent de les nommer *antipsychotiques de deuxième génération*. Les antipsychotiques récents, qui sont qualifiés d'atypiques, sont: la *rispéridone*, l'*olanzapine*, l'*amisulpride*, la *quétiapine*, le *sertindole* l'*aripiprazole*, le *palipéridone*, l'*asénapine* et la *lurasidone* auxquels il convient d'ajouter le plus ancien, la *clozapine*. Tous les antipsychotiques atypiques ont montré un effet antipsychotique au moins comparable aux antipsychotiques typiques. La majorité des méta-analyses publiées sur ce thème arrivent à la conclusion que la clozapine se démarque de manière significative des autres antipsychotiques en ce qui concerne l'efficacité clinique.

Mode d'action des antipsychotiques

La compréhension actuelle de la biologie de la schizophrénie indique très clairement l'implication d'une panoplie de systèmes neurotransmetteurs. Toutefois il reste que, encore aujourd'hui, l'ensemble des médicaments antipsychotiques commercialement disponibles agit à la base par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D₂. L'hypothèse d'une hyperactivité globale du système dopaminergique dans la schizophrénie est aujourd'hui considérée trop simple. Les hypothèses actuelles portent sur un déséquilibre des voies dopaminergiques vers le lobe frontal (voie méso-corticale) et vers les centres sous-corticaux (voie méso- limbique). Une hyperactivité des voies méso- limbiques serait à l'origine d'une symptomatologie psychotique positive (hallucinations, idées délirantes, désorganisation de la pensée), et une hypoactivité des voies méso-corticales serait à l'origine des symptômes psychotiques négatifs (abrasion affective, alogie, aboulie). Les anomalies méso- limbiques pourraient notamment impliquer des déficits dans un système dopaminergique de pondération (*saliency* selon le terme anglais) des informations relatives aux stimuli externes et internes. Cette perturbation de la pondération, donc de la hiérarchisation, des informations expliquerait les problèmes

de communication, d'interprétation, et de capacité à organiser ses pensées et comportements que présente le patient psychotique. Alors que les antipsychotiques typiques bloquent autant la voie méso-corticale que la voie méso- limbique, les antipsychotiques atypiques induisent un blocage différentiel des voies dopaminergiques (notamment en raison de leurs actions antisérotoninergiques 5-HT_{2A}) qui pourrait s'avérer utile par rapport à l'hypothétique déséquilibre entre l'activité diminuée du lobe frontal et celle augmentée du système limbique.

Pour de nombreux antipsychotiques, comme pour d'autres psychotropes, il ne semble pas exister de relation linéaire entre la concentration plasmatique de l'antipsychotique et la qualité de l'effet thérapeutique.

Effets indésirables des antipsychotiques

Les effets indésirables des médicaments antipsychotiques se comprennent pour l'essentiel par l'antagonisme, présent ou non et plus ou moins marqué selon la molécule, au niveau de différents systèmes de neurotransmetteurs ou mécanismes périphériques.

Les effets indésirables des antipsychotiques peuvent donc être classés selon les mécanismes impliqués: antidopaminergiques, antisérotoninergiques, anticholinergiques, antihistaminergiques, antiadrénergiques, ainsi que des mécanismes métaboliques, hépatiques, cardiovasculaires, endocriniens et hématologiques n'impliquant pas directement des systèmes de neurotransmetteurs.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables des antipsychotiques dépendent de la posologie pour la majorité (mais pas tous). Ainsi, un antipsychotique comme la lévomépromazine peut induire un parkinsonisme si la posologie est élevée, alors que cela est rarement observé aux posologies faibles.

Effets indésirables antidopaminergiques

Les effets indésirables antidopaminergiques centraux se médient pour l'essentiel par antagonisme D₂ et comprennent les syndromes extrapyramidaux, le syndrome neuroleptique malin, l'hyperprolactinémie et des dysfonctions cognitives et affectives. Durant la phase initiale de prescription d'un antipsychotique avec forte affinité au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂ (par ex. l'halopéridol), une surveillance régulière du patient est nécessaire, ainsi que durant la phase d'augmentation ou de réduction de la posologie.

Les syndromes extrapyramidaux comprennent la dystonie aiguë, l'akathisie, le syndrome parkinsonien et les dyskinésies tardives. La **dystonie aiguë** avec spasmes de la musculature striée, parfois douloureux, est en général une urgence. En particulier, le spasme de la musculature laryngée peut mener à une détresse respiratoire.

L'akathisie est ressentie comme une agitation physique, une incapacité de rester tranquille ou assis. L'akathisie se manifeste par une impatience des jambes, des mouvements constants des pieds, des balancements, des piétinements, ou encore des changements de position répétés. C'est une expérience pénible,

généralement accompagnée d'une angoisse. Les formes légères sont souvent confondues avec une anxiété et les formes sévères avec l'agitation liée à la psychose elle-même. La distinction entre agitation et akathisie est cruciale, car si l'agitation vraie peut nécessiter une augmentation de la posologie de l'antipsychotique, l'akathisie doit, au contraire, entraîner une réduction de la dose. Un autre diagnostic différentiel est le syndrome des jambes sans repos. Il peut survenir le soir au coucher le plus souvent, et induit une insomnie. Les médicaments antidopaminergiques peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome des jambes sans repos et d'un syndrome des mouvements périodiques des membres.

Le syndrome parkinsonien (ou parkinsonisme) ressemble au tableau clinique de la maladie de Parkinson et se manifeste par une akinésie (ou bradykinésie), une rigidité avec hypertonie de la musculature striée et des tremblements. Un des premiers signes de ce syndrome est le changement de l'écriture avec perte de fluidité et micrographisme.

Les dyskinésies tardives sont des effets indésirables extrapyramidaux invalidants et stigmatisants. Elles sont généralement caractérisées par des mouvements anormaux de la langue ou des muscles de la mastication (mouvements *oro-bucco-linguaux*). Il existe aussi des formes atteignant le tronc et menant à un handicap de la marche. Les formes graves ressemblent à un trouble choréo-athétosique. L'incidence des dyskinésies tardives durant le traitement avec des antipsychotiques typiques est d'au moins 5% par an. Tous les antipsychotiques peuvent potentiellement provoquer des dyskinésies tardives. Le risque augmente avec l'affinité du médicament pour les récepteurs D₂, la dose cumulée et la durée du traitement. Des dyskinésies persistantes ont rarement été décrites après seulement quelques jours de traitement.

Le risque est plus élevé chez la femme, la personne âgée et chez des patients atteints d'un trouble cérébral organique, d'un trouble de l'humeur ou d'une toxicomanie. Des cas spontanés et sporadiques, sans traitement antipsychotique, ont été signalés avec d'autres médicaments psychotropes (par ex. antiémétiques, antidépresseurs, antiépileptiques et lithium).

La fréquence des effets indésirables extrapyramidaux diffère selon les classes des antipsychotiques : l'halopéridol ainsi que la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol induisent fréquemment un syndrome extrapyramidal, en particulier des dyskinésies tardives. La lévomépromazine, le chlorprothixène, la promazine et la pipampérone induisent moins souvent un syndrome extrapyramidal. Parmi les antipsychotiques atypiques, la clozapine induit peu d'effets indésirables extrapyramidaux. La rispéridone, la lurasidone, le palipéridone, l'asénapine et l'amisulpride peuvent induire des effets indésirables extrapyramidaux; cela est plus rare sous olanzapine, sertindole, aripiprazole (sauf en ce qui concerne l'akathisie, relativement fréquente) ou quétiapine.

Le syndrome neuroleptique malin est un effet indésirable rare, potentiellement mortel. Il se présente sous forme d'une rigidité musculaire généralisée, d'une instabilité du système nerveux autonome (pâleur, pouls et tension artérielle labiles, irrégularités respiratoires, hyperthermie), d'une leucocytose et d'une augmentation parfois massive de la créatine-kinase (CK). Le diagnostic différentiel (catatonie,

encéphalite, etc.) peut être difficile. Un syndrome neuroleptique malin a été décrit avec tous les antipsychotiques.

L'hyperprolactinémie sous antipsychotiques est le résultat d'antagonisme des voies dopaminergiques tubéro-infundibulaires. L'augmentation de la prolactinémie lors de traitement chronique se rencontre surtout sous rispéridone, palipéridone et amisulpride, mais également sous halopéridol et quelques autres antipsychotiques. La clozapine ne semble pas associée à une augmentation de la prolactinémie. Les risques reconnus sont une aménorrhée, une galactorrhée, une inhibition de la sexualité et plus rarement une gynécomastie. A long terme, on peut craindre une ostéoporose, surtout lors d'aménorrhée. Un risque d'induire un prolactinome ou un cancer du sein n'est pas démontré. Lors de tumeur préexistante à la prescription, il serait préférable de choisir un antipsychotique n'augmentant pas la prolactinémie.

Les dysfonctions cognitives antidopaminergiques se manifestent par des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. On peut aussi observer une anhédonie et une aboulie, notamment plus fréquentes avec l'halopéridol, la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol.

Effets indésirables antisérotoninergiques

Alors que certaines propriétés antisérotoninergiques (anti-5-HT_{2A} notamment) des antipsychotiques semblent mitiger les effets indésirables extrapyramidaux, ces mêmes récepteurs peuvent être impliqués dans des dysfonctions sexuelles. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} joue un rôle majeur dans l'augmentation de l'appétit.

Effets indésirables anticholinergiques

L'état confusionnel (delirium) et les crises épileptiques sont dus en partie à une action anticholinergique centrale. Le risque est plus élevé en cas de comorbidité physique ainsi qu'avec les antipsychotiques typiques sédatifs et la clozapine. Certains antipsychotiques sont prescrits lors d'états confusionnels, par exemple l'halopéridol; ils agissent probablement en contrôlant les manifestations de la confusion, et non pas en restituant un fonctionnement cérébral physiologique. Le blocage des systèmes cholinergiques centraux mène aussi à des dysfonctions cognitives, en particulier des troubles de la mémoire.

Les effets anticholinergiques centraux contribuent aussi à une sédation. La sédation est un des effets indésirables menant le plus souvent à un arrêt de médication par le patient. Si la sédation caractérise évidemment plus les antipsychotiques typiques sédatifs qu'incisifs, parmi les antipsychotiques atypiques, une sédation est plus souvent notée sous clozapine, quétiapine et olanzapine.

L'antagonisme des récepteurs cholinergiques périphériques induit des changements cardiovasculaires, oculaires, gastro-intestinaux et uro-génitaux. Les risques majeurs graves sont une arythmie cardiaque, un glaucome aigu, un iléus ou une rétention urinaire.

L'halopéridol, la fluphénazine, la pipampérone et le flupentixol induisent peu d'effets anticholinergiques périphériques, peu de tachycardie sinusale et peu d'hypotension. La chlorpromazine, la lévomépromazine, le chlorprothixène et la promazine induisent comparativement plus d'effets anticholinergiques, de tachycardie sinusale et d'hypotension. La lévomépromazine serait particulièrement sédatrice. La clozapine est le plus anticholinergique de tous les antipsychotiques; elle induit aussi une hypotension orthostatique.

Effets indésirables antihistaminergiques

Les effets antihistaminergiques (par antagonisme des récepteurs H₁) se manifestent essentiellement par une sédation et une prise pondérale.

Effets indésirables antiadrénergiques

L'antagonisme des récepteurs adrénergiques par les antipsychotiques agit notamment au niveau périphérique pour induire des effets cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique, les vertiges et peut potentialiser les effets hypotenseurs d'autres médicaments.

Effets indésirables métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques

La prise pondérale sous antipsychotiques n'est pas uniquement en fonction d'antagonisme 5-HT_{2C} et H₁ et implique aussi des systèmes périphériques. Ses conséquences métaboliques peuvent représenter des effets indésirables sévères. On la rencontre surtout avec la clozapine, l'olanzapine et la lévomépromazine. L'halopéridol, la lurasidone (selon quelques études) et l'aripiprazole font prendre peu de poids.

Tous les antipsychotiques peuvent prolonger l'intervalle QTc. Dans le groupe des molécules le faisant plus fréquemment figurent la lévomépromazine, le sertindole et l'halopéridol. L'aripiprazole pourrait raccourcir l'intervalle QTc.

Une leucopénie et une agranulocytose peuvent survenir avec la clozapine, plus rarement avec les autres antipsychotiques typiques et atypiques.

Effets rebonds

L'arrêt brusque des antipsychotiques peut induire des effets « rebonds » en lien avec la levée rapide d'antagonisme de certains systèmes neurotransmetteurs. Ainsi l'arrêt brusque de tout antipsychotique peut potentiellement induire des symptômes psychotiques ou maniaques par libération de systèmes dopaminergiques. La dyskinésie de sevrage peut aussi être révélée par ce mécanisme. Les dyskinésies de sevrage se manifestent parfois lors d'une baisse de la posologie ou d'un changement pour un antipsychotique avec moins d'affinité pour les récepteurs D₂. L'évolution est variable, mais il semble qu'au bout de deux ans d'arrêt du traitement, la moitié des patients ne présentent plus de dyskinésies tardives. Au-delà de cette limite, les dyskinésies sont habituellement irréversibles; on parle alors de dyskinésies tardives persistantes.

Les effets rebonds impliquant les récepteurs cholinergiques (risque surtout avec arrêt de la clozapine ou certains antipsychotiques typiques sédatifs) incluent des effets centraux (confusion, insomnies) et périphériques (bradycardie, hypotension, sudations).

Intoxications aiguës

Avec la majorité des antipsychotiques, un surdosage peut se présenter sous forme de tachycardie, agitation, agressivité, dysarthrie, sédation, obnubilation, hypertension ou hypotension et de signes extrapyramidaux. Il nécessite un traitement dans une unité de soins intensifs avec contrôle électrocardiographique et des fonctions respiratoires.

Puissance et équivalence des antipsychotiques

Lors du développement clinique des premiers antipsychotiques, c'est-à-dire durant les années 1950 et 1960, la question de la courbe dose/réponse pour les effets bénéfiques sur les symptômes psychotiques a été posée. Le consensus fut qu'une dose de chlorpromazine entre 300 et 600 mg/j était nécessaire pour le traitement d'une décompensation aiguë. Il était possible d'évaluer la puissance des autres antipsychotiques par référence à la chlorpromazine (c'est-à-dire en équivalents de chlorpromazine) et, plus tard, à l'halopéridol.

Puissances et équivalents de chlorpromazine

Antipsychotiques typiques (DCI)	Propositions
chlorpromazine	100 mg
chlorprothixène	50 - 100 mg
clotiapine	20 - 33,5 mg
flupentixol	2 mg
fluphénazine	1,5 - 2 mg
halopéridol	2 mg
lévomépromazine	100 - 200 mg
perphénazine	6,5 - 20 mg
pimozide	1 - 2 mg
pipampérone	16,5 - 50 mg
promazine	100 - 200 mg
sulpiride	200 - 330 mg
tiapride	65 - 200 mg
zuclopenthixol	16,5 - 25 mg
Antipsychotiques atypiques (DCI)	
amisulpride	200 - 400 mg
aripiprazole	7,5 - 10 mg
asénapine	5 mg
clozapine	50 - 100 mg
lurasidone	20 mg
olanzapine	5 - 7,5 mg

palipéridone	3 - 5 mg
quétiapine	200 - 300 mg
rispéridone	2 mg
sertindole	4 - 8 mg

Selon le tableau ci-dessus, 2 mg d'halopéridol équivalent approximativement à 100 mg de chlorpromazine. Des marges pour ces équivalences, c'est-à-dire des données concernant la puissance, sont indiquées pour les autres antipsychotiques. Il importe de souligner que ces chiffres ne concernent que des effets antipsychotiques, et pas le risque d'induire des effets indésirables comme une sédation ou une hypotension; par exemple, ces deux risques sont plus grands avec 250 mg de chlorpromazine qu'avec 5 mg d'halopéridol.

Antipsychotiques typiques

Antipsychotiques typiques sédatifs

UN PEU D'HISTOIRE

Chlorpromazine

Les phénothiazines furent synthétisées en Europe à la fin du XIX^{ème} siècle au cours du développement des teintures d'aniline comme le bleu de méthylène. A la fin des années 1930, les propriétés antihistaminiques et sédatives d'un dérivé phénothiazinique, la prométhazine, furent mises en évidence. Les essais de traitement d'états d'agitation en psychiatrie par la prométhazine et d'autres antihistaminiques, dans les années 1940, eurent peu de succès. La prométhazine fut commercialisée comme antihistaminique par Rhône-Poulenc sous le nom de Phenergan[®].

Après la découverte de la capacité de prolongation du temps de sommeil barbiturique (chez le rat), la prométhazine fut introduite en anesthésie en tant que potentialisateur et stabilisateur des fonctions autonomes. Cette découverte stimula la recherche d'autres dérivés phénothiaziniques possédant des propriétés de potentialisation des anesthésiques. C'est ainsi qu'en 1949-1950, la chlorpromazine pu être synthétisée par Charpentier. Peu après, Laborit et son équipe décrivent les capacités de potentialisation anesthésique et d'induction d'«hibernation artificielle» de ce composé. Henri Laborit, un chercheur en neurosciences, qui a également écrit des livres de philosophie, a travaillé comme chercheur en anesthésiologie pour la marine française. Il explorait la possibilité de réaliser une protection de l'organisme non pas par l'hypothermie, mais par des méthodes pharmacologiques durant les interventions chirurgicales. Cela l'a mené à découvrir la chlorpromazine, enregistrée par Rhône-Poulenc sous le nom de Largactil[®] du fait du très grand nombre de modes d'action pharmacologique, avec antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques, adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminergiques. La chlorpromazine par elle-même n'entraîne pas une anesthésie, mais diminue l'éveil et la motilité, avec une tendance à l'endormissement. Un peu plus tard, ces actions centrales prirent le nom d'ataraxiques ou neuroleptiques.

C'est à Paris que débutèrent les premiers essais, par Paraire et Sigwald, de traitement des maladies mentales par la chlorpromazine en 1951-début 1952. C'est en 1952 également que Delay et Deniker acquièrent la conviction que la chlorpromazine n'était pas active uniquement sur l'agitation et l'anxiété, mais aussi sur des symptômes psychotiques divers. Puis en 1954, Lehmann et Hanrahan à Montréal, puis Winkelman à Philadelphie, communiquèrent les premiers résultats en Amérique du Nord, de traitement par la chlorpromazine d'états maniaques, d'excitation psychomotrice et de troubles schizophréniques. Les études cliniques révélèrent que la chlorpromazine était efficace dans divers troubles psychotiques.

Les antipsychotiques typiques sédatifs disponibles en Suisse sont indiqués ci-dessous. Ces antipsychotiques anciens sont rarement prescrits aujourd'hui lors du traitement de maintien des **troubles schizophréniques**, à l'exception du zuclopenthixol.

Antipsychotiques typiques sédatifs

DCI *	Demi-vie (heures)	Dosage (mg/j)
chlorprothixène	15	25 à 50
clotiapine	4 à 8	20 à 80
lévomépromazine**	15 à 30	25 à 50
pipampérone	8	40 à 120
promazine**	2 à 35	25 à 200
zuclopenthixol**	10 à 30	2 à 75

* Dénomination Commune Internationale

** Existe sous une forme injectable

Indications

- Troubles psychotiques
- Agitation psychotique
 - Angoisse liée à une psychose, voire angoisse sévère
 - Troubles du sommeil liés à des troubles psychotiques

Il est à noter que le Compendium donne une liste d'autres indications, devenues obsolètes, pour la plupart des antipsychotiques typiques sédatifs, par exemple «attaques de panique, crise d'éthylisme, schizophrénie pseudo-névrotique, syndrome de dépersonnalisation névrotique ou encore troubles du sommeil d'étiologie diverse».

La **promazine** est utilisée dans le traitement de l'agitation ou de l'angoisse sévère liée à une psychose. La forme injectable n'est plus commercialisée en Suisse, mais existe encore en Italie, avec des ampoules de 50 mg pour usage intraveineux ou intramusculaire.

Le **zuclopenthixol** est utilisé dans des situations d'agitation. Il existe sous une forme injectable (Clopixon® Acutard), dont la posologie est de 50 à 150 mg. Le pic de concentration plasmatique étant atteint 24 à 48 heures après l'injection intramusculaire, l'effet maximal est ainsi retardé. C'est pourquoi, pour avoir un effet immédiat, il faut ajouter une autre substance agissant plus rapidement (risques de dystonie aiguë et d'arrêt respiratoire). Trois jours après l'injection, la concentration

plasmatique est encore à environ 1/3 de la valeur maximale. La dose maximale de Clopixol® Acutard est de 450 mg sur une période d'une semaine.

Mode d'action

Les antipsychotiques typiques sédatifs sont des antagonistes puissants de nombreux récepteurs autres que les récepteurs dopaminergiques D₂ pour lesquels leur affinité est moindre que celle des antipsychotiques typiques incisifs; ils sont anticholinergiques, antihistaminergiques et antiadrénergiques.

Effets indésirables

La *chlorpromazine* et la *lévomépromazine* induisent des effets indésirables anticholinergiques importants, contrairement à la *pipampérone* induit.

Antipsychotiques typiques incisifs

UN PEU D'HISTOIRE

Halopéridol

L'halopéridol a été développé par Paul Janssen. L'observation de stéréotypies motrices chez les coureurs cyclistes qui abusaient d'amphétamines a mené Paul Janssen à rechercher une substance qui antagonise ces effets, puis à découvrir et à commercialiser dès 1962 le premier antipsychotique incisif, l'halopéridol (Haldol®).

Les antipsychotiques typiques incisifs disponibles en Suisse sont indiqués ci-dessous.

Antipsychotiques typiques incisifs

DCI *	Demi-vie (heures)	Dosage (mg/j)
halopéridol**	24	0,5 à 10
flupentixol**	35	0,5 à 15

* Dénomination Commune Internationale

** Existe sous une forme dépôt

Indications

- **Troubles psychotiques aigus et traitement d'entretien**
- **Agitation psychotique**
- **Episode maniaque aigu**
- **Etat confusionnel, état d'agitation** lors de troubles mentaux organiques (ou de sevrage alcoolique ne répondant pas aux benzodiazépines)
- **Hyperkinésies** (tics nerveux, chorée de Huntington ou de Sydenham, syndrome de Gilles de la Tourette)

Les antipsychotiques typiques incisifs ne sont plus guère prescrits lors de nausées et vomissements graves, ni comme adjuvant aux analgésiques en cas de douleurs.

Mode d'action

Les antipsychotiques typiques incisifs sont des antagonistes puissants des récepteurs D₂ avec, pour la plupart d'entre eux, peu d'autres actions pharmacologiques.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants sont les syndromes extrapyramidaux, l'anhédonie (ou symptômes négatifs secondaires), les dysfonctions cognitives et l'augmentation de la prolactinémie. Le risque élevé de dyskinésies tardives limite ces prescriptions.

Antipsychotiques atypiques

Antipsychotiques atypiques

DCI *	dose initiale (mg/j)	dose cible (mg/j)	dose maximale (mg/j)
amisulpride	50 à 100	300	800
aripiprazole	5 à 10	10 à 20	30
asénapine	10	10 à 20	20
clozapine	12,5-25	50 à 300	900
lurasidone	40	40-80	160
olanzapine	2,5 à 5	10 à 20	25
palipéridone	3	6	12
quétiapine	25 à 50	300 à 600	800
rispéridone	0,5 à 1	1 à 4	6
sertindole	4	12 à 20	20

* Dénomination Commune Internationale

Clozapine

La clozapine est le représentant le plus ancien de la classe des antipsychotiques atypiques et garde une place à part à cause de sa bonne efficacité lors de schizophrénie résistante.

Indications

- **Schizophrénie résistante** au traitement
- **Effets indésirables neurologiques et incontrôlables** sous forme de réactions extrapyramidales ou de dyskinésies tardives

Selon plusieurs auteurs, la clozapine serait l'antipsychotique le plus efficace.

Des données de la littérature soutiendraient aussi l'utilisation de la clozapine dans la psychose débutante (malgré les risques d'effets indésirables, ceci en raison de l'efficacité supérieure), ainsi que dans certains troubles de l'humeur.

Il est aussi à noter que la clozapine semble avoir un effet statistiquement significatif pour réduire les risques de suicide dans les psychoses.

Mode d'action

La clozapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ (faible), sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, cholinergiques muscariniques, histaminergiques H₁ et adrénergiques α₁.

Pharmacocinétique

La clozapine est **métabolisée par le foie** (principalement le CYP1A2) en deux métabolites, la N-desméthylclozapine faiblement active, et la clozapine N-oxide pharmacologiquement inactive.

La **demi-vie** terminale de la clozapine est en moyenne de 12 heures.

La pharmacocinétique de la clozapine chez des volontaires sains porteurs d'un déficit du CYP2C19 ou du CYP2D6, appelés métaboliseurs lents, est sans particularité.

Effets indésirables

La clozapine induit peu d'effets indésirables extrapyramidaux, rarement une agranulocytose et plus souvent un **syndrome métabolique**.

Hématologie

On peut observer les modifications suivantes de la formule sanguine (voir le Compendium pour la version complète des recommandations de surveillance hématologique):

- Leucopénie (moins de 3,5 G/L)
- Neutropénie (moins de 1,5 G/L)
- Agranulocytose (moins 0,5 G/L)

Au cours des 18 premières semaines de traitement, en cas de numération leucocytaire entre 3,0 et 3,5 G/L et/ou de neutrophiles entre 1,5 et 2,0 G/L, la formule sanguine doit être contrôlée au moins deux fois par semaine. Le traitement doit être interrompu en cas de numération leucocytaire à moins de 3,0 G/L et/ou de neutrophiles à moins de 1,5 G/L, et il faut contrôler quotidiennement la formule sanguine. Après 18 semaines de traitement, les critères pour demander une formule sanguine deux fois par semaine sont des leucocytes entre 2,5 et 3,0 G/L et/ou des neutrophiles entre 1,0 et 1,5 G/L et les critères d'arrêt sont des leucocytes inférieurs à 2,5 G/L et/ou des neutrophiles inférieurs à 1,0 G/L.

Si les leucocytes chutent au-dessous de 2,0 G/L ou si les neutrophiles diminuent à moins de 1,0 G/L, la clozapine doit être définitivement stoppée. Une reprise du traitement est proscrite dans ces conditions.

Une **leucocytose** est assez fréquente sous clozapine (jusqu'à 20% des patients). Elle est a priori sans conséquence clinique. Une **éosinophilie** (plus de 0,5 G/L) est possible, ainsi qu'une **thrombocytopénie** (moins de 150 G/L).

Système nerveux central

La clozapine augmente de façon dose-dépendante le **risque de crise épileptique** et peut, chez des patients prédisposés, déclencher un épisode tonico-clonique de type grand mal.

La clozapine peut déclencher un **état confusionnel** (delirium) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie, de certaines associations médicamenteuses, de lésions cérébrales, ainsi que chez les personnes âgées. L'arrêt de la clozapine est indispensable et une hospitalisation peut s'avérer nécessaire.

Une **sialorrhée** est fréquente. La prescription d'un anticholinergique peut s'avérer utile, et ce de façon paradoxale puisque la clozapine est un antagoniste cholinergique muscarinique puissant. Cette prescription doit se faire en tenant compte des contre-indications aux anticholinergiques (risque d'état confusionnel, de rétention urinaire ou fécale, etc.).

Effets anticholinergiques périphériques

La clozapine peut déclencher une **tachycardie supraventriculaire** dose-dépendante (pouls à plus de 100/min). Pour cette raison, la fréquence cardiaque doit être surveillée quotidiennement durant les premiers jours de traitement ou en cas d'augmentation de la posologie. Une tachycardie persistante peut être traitée par de l'aténolol 25 à 50 mg/j, après contrôle électrocardiographique.

Une **hypotension orthostatique** est fréquente surtout en début de traitement, mais peut persister (moins que la tachycardie sinusale qui persiste le plus souvent).

Effets métaboliques

La prise pondérale, associée ou non à un diabète, est un des effets indésirables fréquents. Des conseils diététiques et concernant le mode de vie doivent être donnés au patient et à son entourage. Il faut contrôler le poids et les paramètres métaboliques (glucose à jeun, triglycérides, cholestérol) avant et régulièrement pendant un traitement de clozapine.

Interactions

- **Tabac.** L'induction enzymatique du CYP1A2 par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée du tabac entraîne une réduction de la concentration plasmatique de clozapine. Une augmentation importante de cette concentration (de 2 à 3 fois) est possible lors de l'arrêt brutal du tabagisme. La posologie de clozapine devrait être diminuée chez les patients qui interrompent leur tabagisme, même s'ils reçoivent une substitution de nicotine.

- **Antiépileptiques.** Il est conseillé de prescrire un traitement antiépileptique chez les patients ayant des antécédents épileptiques. Le médicament de choix est le valproate, avec contrôle de la concentration plasmatique de clozapine. La carbamazépine ne doit pas être associée à la clozapine en raison du risque de dyscrasie sanguine.

- **Hypnotiques/anxiolytiques.** Il existe un risque d'hypotension grave et de dépression respiratoire lors de l'association avec une benzodiazépine.

- **Antidépresseurs tricycliques.** L'association d'antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline) implique un risque augmenté d'effets indésirables anticholinergiques, d'état confusionnel, de crises épileptiques et d'agranulocytose.
- **Autres antidépresseurs.** La concentration plasmatique de clozapine est augmentée de façon marquée par la fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 qui est la voie métabolique principale de la clozapine. Cette interaction est modérée ou nulle avec le citalopram, et variable avec les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- **Antipsychotiques.** Le risque d'agranulocytose est augmenté et l'association avec une butyrophénone, telle que l'halopéridol, est préférable à celle avec des phénothiazines sédatives.
- **Anti-inflammatoires.** L'acide acétylsalicylique est l'anti-inflammatoire à conseiller en association avec la clozapine, les autres augmentant le risque d'agranulocytose.

Posologie

Il est conseillé d'administrer la clozapine à une **dose initiale** de 12,5 mg. Si cette dose est bien tolérée (contrôle de la tension artérielle et du pouls, contrôle de la vigilance et de l'orientation), on peut redonner le premier jour 12,5 mg, après 4 à 6 heures. Des doses plus importantes le premier jour ne devraient être administrées que sous surveillance clinique étroite.

Pendant la **phase aiguë** de la maladie, une dose de 200 à 450 mg/j est le plus souvent suffisante. Des doses de 600 mg/j ne sont que rarement nécessaires; toutefois, des posologies jusqu'à 900 mg/j voire plus peuvent être prescrites à titre exceptionnel à des patients hospitalisés et après avoir impérativement obtenu le résultat de la surveillance plasmatique. Une concentration plasmatique de la molécule-mère entre 250 et 400 ng/ml devrait être prévue a priori pour la majorité des patients lors de schizophrénie résistante.

Après rémission des symptômes psychotiques productifs et après une phase de stabilisation, il est d'usage de diminuer progressivement la dose quotidienne jusqu'à une posologie d'entretien de 150 à 300 mg/j, surtout si le patient présente une sédation. La dose minimale efficace devrait être recherchée pour chaque patient, même si cela s'avère difficile.

La dose la plus élevée peut être donnée le soir pour un effet sédatif.

Lorsque le médecin rédige une ordonnance de clozapine, il doit y apposer la mention «**CFS**» (contrôle de la formule sanguine) et il doit suivre les résultats de ces examens.

Rispéridone

Indications

- **Schizophrénies et autres troubles psychotiques**, y compris traitement d'entretien
- **Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire**, en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur ou des benzodiazépines
- **Symptômes psychotiques ou agressivité lors de démences**
- **Certains troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent** ou l'adulte ayant un **retard mental ou autisme**

Mode d'action

La rispéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, histaminergiques H₁ (faible) et adrénergiques α₁.

Pharmacocinétique

La rispéridone est **métabolisée par le foie** en un métabolite actif, la 9-hydroxyrispéridone (9-OH-R), qui a une puissance comparable à celle de la molécule-mère en termes de blocage des récepteurs D₂. Le CYP2D6 constitue la voie métabolique majeure de la rispéridone.

La **demi-vie** de la rispéridone est en moyenne de 3 heures pour la molécule-mère et de 24 heures pour la 9-OH-R. Les polymorphismes génétiques du CYP2D6 influent sur la métabolisation de la rispéridone (plus spécifiquement sur le rapport plasmatique entre rispéridone et 9-OH-R). Cependant il ne semble pas y avoir de différence cliniquement pertinente entre les métaboliseurs rapides et lents.

Effets indésirables

Dès la posologie de 2 à 3 mg/j chez les patients adultes, et des doses moins élevées chez les patients jeunes ou âgés, on peut noter un parkinsonisme. La rispéridone peut induire une anhédonie, des difficultés de concentration, une augmentation de la prolactine, une hypotension orthostatique et une prise pondérale.

Interactions

Les inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 peuvent (ou non) être associés à une augmentation de la concentration plasmatique totale de rispéridone (molécule-mère + 9-OH-R).

Posologie

Chez l'adulte, le traitement peut être débuté avec 2 mg/j de rispéridone, en envisageant une augmentation jusqu'à 6 mg/j en cas de non réponse initiale.

Olanzapine

Indications

- **Schizophrénie** et **autres troubles psychotiques**, y compris le traitement d'entretien
- **Agitation** et **troubles du comportement** chez les patients souffrant de schizophrénie ou d'un épisode maniaque (pour la forme i.m.)
- **Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire**, en monothérapie ou en association avec le lithium ou le valproate
- **Prophylaxie des récurrences** chez les patients souffrant de trouble bipolaire dont l'épisode maniaque aigu a répondu à l'olanzapine (limité à 12 mois)

Aux Etats-Unis, une formulation médicamenteuse associant l'olanzapine et la fluoxétine est indiquée pour les épisodes dépressifs pharmaco-résistants.

Mode d'action

L'olanzapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ essentiellement, ainsi que D₁, D₃ et D₄, sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, cholinergiques muscariniques, histaminergiques H₁ et adrénergiques α₁.

Pharmacocinétique

L'olanzapine est **métabolisée par le foie** par glucuronidation (voie principale), en N-desméthylolanzapine par le CYP1A2 et en 2-hydroxy-méthyl-olanzapine par le CYP2D6.

La **demi-vie d'élimination** de l'olanzapine est d'environ 30 heures chez l'homme jeune. Elle est augmentée à 50 heures chez l'homme âgé. Elle semble être augmentée de 30% chez les femmes par rapport aux hommes sous la même dose.

Effets indésirables

Le principal effet indésirable de l'olanzapine est une prise pondérale importante avec risques d'hyperglycémie et/ou de diabète et d'hyperlipidémie. Dès la posologie de 10 à 15 mg/j chez les patients adultes, ou moins chez les patients âgés, on peut noter un parkinsonisme, donc la perte d'un des avantages des antipsychotiques atypiques. L'olanzapine peut aussi induire une hypotension orthostatique et des effets anticholinergiques (sécheresse bucale, constipation).

Interactions

L'olanzapine étant partiellement métabolisée par les CYP1A2 et 2D6, il existe un risque d'interactions pharmacocinétiques avec le tabac (inducteur du CYP1A2) et la fluvoxamine (inhibiteur du CYP1A2) et avec les inhibiteurs du CYP2D6 (halopéridol ou fluoxétine, par exemple), mais la glucuronidation jouant un rôle important dans le métabolisme de l'olanzapine, la répercussion clinique de ces interactions est limitée.

Posologie

Le traitement peut être débuté avec 5 à 10 mg/j d'olanzapine, en une prise le soir. En cas de non réponse ou de réponse partielle, une augmentation de la dose à 15 ou 20 mg/j peut être envisagée.

Amisulpride

L'amisulpride est une benzamide structurellement et pharmacologiquement proche du sulpiride.

Indications

- **Schizophrénie et autres troubles psychotiques**, y compris le traitement d'entretien

Mode d'action

L'amisulpride est principalement un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃.

Pharmacocinétique

L'amisulpride est **éliminé en grande partie sous forme inchangée par le rein**. Il n'est métabolisé par le foie que de façon mineure.

La **demi-vie d'élimination** est de l'ordre de 12 heures. L'âge avancé et une insuffisance rénale diminuent la clairance de l'amisulpride et peuvent nécessiter une adaptation posologique.

Effets indésirables

L'augmentation de la prolactinémie est très fréquente, avec aménorrhée secondaire associée. On peut observer des symptômes extrapyramidaux aux posologies élevées.

Interactions

Le Compendium comporte une longue liste d'interactions avec les antiarythmiques et d'autres médicaments prescrits en cardiologie, en évoquant le risque de torsades de pointe ou de bradycardie. Il n'est pas confirmé que l'amisulpride fasse courir un plus grand risque de cardiotoxicité que les autres antipsychotiques, pour lesquels ces interactions ne sont pas citées.

Posologie

Des doses de 100 mg/j sont à utiliser initialement, à titrer selon la clinique. En cas de non réponse ou de réponse partielle, une augmentation de la dose jusqu'à 1'200 mg/j peut être envisagée, selon la littérature (la limite indiquée en Suisse étant de

800 mg/j). L'amisulpride peut être administré en une prise quotidienne pour des doses allant jusqu'à 300 mg/j; des doses supérieures devraient être administrées en 2 prises.

Quétiapine

Indications

- **Schizophrénie et autres troubles psychotiques**, y compris le traitement d'entretien
 - **Episodes maniaques du trouble bipolaire**, en monothérapie (durant 12 semaines) ou en association avec le lithium ou le valproate (durant 3 à 6 semaines)
 - **Episodes dépressifs du trouble bipolaire**
 - **Prévention de la récurrence du trouble bipolaire**
- **NB : le Seroquel XR® est indiqué pour le traitement d'augmentation du trouble dépressif unipolaire, après échec d'un traitement antidépresseur en monothérapie.**

Mode d'action

La quétiapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, cholinergiques muscariniques, histaminergique H₁ et adrénergiques α₁. Son métabolite actif a aussi une activité 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, ainsi que sur le transporteur pré-synaptique de noradrénaline (soit une activité SNRI)

Pharmacocinétique

La quétiapine est **métabolisée par le foie** par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par le CYP2D6, en 2 métabolites.

La demi-vie d'élimination de la quétiapine est de l'ordre de 7 heures, ce qui nécessite 2 prises quotidiennes.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants sont la somnolence et l'hypotension orthostatique (rarement une sécheresse buccale, ou une constipation). La somnolence est habituellement moins problématique lors d'utilisation de la formulation retard (Seroquel XR®), qui doit être administrée en une prise le soir.

Le risque de prolongement du QTc par la quétiapine est considéré modéré parmi les autres antipsychotiques selon la littérature récente.

Interactions

Les médicaments inhibant le CYP3A4 et le jus de pamplemousse augmentent la concentration plasmatique de quétiapine. Les médicaments inducteurs du CYP3A4 diminuent sa concentration plasmatique.

Posologie

Il existe un risque d'hypotension significatif à l'initiation du traitement. Chez l'adulte, le traitement de quétiapine peut être débuté avec 50 mg le premier jour, 100 mg le deuxième jour, 200 mg le troisième jour et 300 mg le quatrième jour. A partir du cinquième jour, la dose quotidienne recommandée est de 300 mg à 450 mg/j. Sous forme retard (Seroquel XR®), la dose initiale est en général de 300 mg/j qui peut être augmentée par paliers de 300 mg chaque jour si nécessaire.

Sertindole

Indications

- **Schizophrénie**, en cas de réponse thérapeutique insuffisante et/ou une intolérance à au moins un autre antipsychotique

Mode d'action

Le sertindole est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, et adrénergiques α₁.

Pharmacocinétique

Le sertindole est **métabolisé par le foie** par le CYP2D6 et le CYP3A4.
La demi-vie d'élimination du sertindole est en moyenne de 3 jours.

Effets indésirables

A cause de l'allongement du QTc, le sertindole a été retiré du marché en 1998, un an après son introduction. Il est à nouveau commercialisé, après décision des autorités européennes depuis 2005, et de Swissmedic depuis fin 2006. Le sertindole peut induire une hypotension orthostatique en début de traitement.

Interactions

Les inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 peuvent être associés à une augmentation de la concentration plasmatique de sertindole; cette dernière est diminuée par les inducteurs du CYP3A4.

Posologie

La dose initiale est de 4 mg/j et peut être augmentée jusqu'à 20 mg/j au maximum.

Aripiprazole

Indications

- **Stabilisation et prévention d'épisodes maniaques aigus du trouble bipolaire de type I**
- **Schizophrénie**

L'aripiprazole est un des rares antipsychotiques à avoir une indication acceptée en Suisse pour les adolescents (à partir de 13 ans)

Mode d'action

L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5-HT_{1A} et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}.

Pharmacocinétique

L'aripiprazole est **métabolisé par le foie** par le CYP2D6 et le CYP3A4.

La demi-vie d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs extensifs, et de 150 heures chez les métaboliseurs lents, du CYP2D6.

Effets indésirables

L'aripiprazole peut induire de l'agitation et de l'insomnie en début de traitement, ainsi qu'une aggravation des idées délirantes. Une hypotension orthostatique et des nausées sont possibles. L'aripiprazole n'augmente pas significativement la prolactinémie ni le QTc. Il n'a pas d'effets anticholinergiques et n'induit que rarement une prise pondérale.

Interactions

Les inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 peuvent être associés à une augmentation de la concentration plasmatique d'aripiprazole; cette dernière est diminuée par les inducteurs du CYP3A4.

Posologie

Le traitement peut être introduit avec 5 à 10 mg/j d'aripiprazole. La dose quotidienne maximale autorisée est de 30 mg.

Palipéridone

Indications

- **Schizophrénie**

Mode d'action

La palipéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, histaminergiques H₁ et adrénérgiques α₁.

Pharmacocinétique

La palipéridone, qui est le métabolite actif de la rispéridone, à savoir la 9-hydroxyrispéridone, n'est pas métabolisée de manière importante par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450.

La **demi-vie** d'élimination de la palipéridone se situe autour de 23 heures.

Effets indésirables

Troubles extrapyramidaux, vertiges, sédation, tachycardie, hyperprolactinémie, hypotension orthostatique, hypersalivation et prise pondérale sont des effets indésirables fréquents de la palipéridone.

Interactions

La palipéridone étant surtout métabolisé par le rein avec peu de contribution des isoenzymes du cytochrome hépatique P450, des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement significatives semblent improbables.

Posologie

Chez l'adulte, le traitement peut être débuté avec 3 mg/j de palipéridone, et augmenté jusqu'à un maximum de 12 mg/j.

Asénapine

Indications

- **Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire de type I**

L'indication de l'asénapine pour la schizophrénie est reconnue aux Etats-Unis mais pas par Swissmedic.

Mode d'action

L'asénapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5-HT_{2A}, (et aussi D₃, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, et adrénergiques α₂).

Pharmacocinétique

L'asénapine est métabolisée essentiellement par le CYP1A2, et dans une moindre mesure par le CYP2D6 et le CYP3A4.

La **demi-vie** d'élimination de l'asénapine se situe autour de 24 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'asénapine sont des effets extrapyramidaux (dystonie, dyskinésie, parkinsonisme ou akathisie), une sédation, une agitation, des vertiges, une prise de poids ainsi qu'une dysgueusie.

Interactions

Parmi les interactions décrites, celle avec la fluvoxamine (inhibiteur puissant du CYP1A2) est cliniquement importante et doit amener à une adaptation posologique de l'asénapine. Le tabac, inducteur du CYP1A2, peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique d'asénapine.

Posologie

Chez l'adulte, la dose d'asénapine recommandée est de 10 mg deux fois par jour, cette dose pouvant être diminuée à 5 mg deux fois par jour.

Lurasidone

Indications

- **Schizophrénie**

Certaines données soutiendraient l'utilisation de la lurasidone pour les épisodes maniaques et/ou dépressifs dans le contexte de troubles bipolaires; l'indication dans

la dépression bipolaire est reconnue aux Etats-Unis mais ces indications ne sont pas reconnues par Swissmedic.

Mode d'action

La lurasidone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2 , sérotoninergiques $5-HT_{2A}$, et aussi $5-HT_{1A}$, $5-HT_7$, et adrénergiques α_2 .

Pharmacocinétique

La lurasidone est essentiellement métabolisée par le CYP3A4.

La **demi-vie** d'élimination de la lurasidone se situe autour de 18 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec la lurasidone sont des effets extrapyramidaux, une sédation, une agitation, ainsi qu'une diminution de l'appétit.

Interactions

La lurasidone est à éviter en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole et le diltiazem ou des inducteurs du CYP3A4 tels que larifampicine).

Posologie

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est de 40 mg par jour en une fois. Cette dose peut être augmentée jusqu'à 160 mg/j. La lurasidone se distingue par la nécessité d'être prise avec un repas (d'au moins 350 calories) sous peine d'une mauvaise absorption.

Recommandations pour la pratique clinique

Prévention lors de la phase prodromique

La prescription d'un antipsychotique dans la phase de transition entre la phase prodromique et la phase psychotique est une question qui exige encore des études complémentaires afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de cette stratégie de prévention. Sur la base des données disponibles, on peut proposer si nécessaire une utilisation de médicaments ciblés sur des symptômes non spécifiques à la psychose.

Traitement d'un premier épisode de psychose de type schizophrénique

Selon un consensus international, le premier épisode d'une psychose nonaffective est à traiter avec des antipsychotiques atypiques. Les doses sont en général plus basses que pour les patients ayant présenté plusieurs épisodes.

La durée du traitement initial, après rémission des symptômes positifs durant les 6 à 8 premières semaines, est de 1 à 2 ans, mais doit être guidée par l'évolution clinique.

Traitement d'un épisode récurrent de psychose de type schizophrénique

La règle est de réinstaurer l'antipsychotique qui avait induit la rémission durant le dernier épisode, s'il y a eu une interruption du traitement. Souvent, on arrive à une rémission avec le même antipsychotique, mais le dosage peut nécessiter une adaptation vers le haut.

Si un nouvel épisode survient sans interruption de traitement et avec une bonne observance, le traitement doit être réévalué (surveillance plasmatique, changement ou adjonction d'un médicament). Il faut toujours aussi exclure des effets des drogues (par ex. cannabis ou cocaïne).

Traitement lors de réponse partielle ou de résistance au traitement

Dans le cas d'une réponse partielle de la psychose ou d'une nonréponse, 2 stratégies sont envisageables: l'utilisation de la clozapine en monothérapie ou la combinaison de deux antipsychotiques.

Clozapine en monothérapie

La décision d'introduire la clozapine peut être prise après un ou deux essais avec un antipsychotique atypique, d'une durée suffisante et à un dosage suffisant (confirmé par une surveillance plasmatique). Parfois, une amélioration clinique substantielle peut survenir jusqu'à une année, voire davantage, après l'introduction de la clozapine lors de troubles schizophréniques résistants.

Combinaison de deux antipsychotiques

Au cas où le traitement de clozapine n'est pas associé à une réponse clinique satisfaisante, une combinaison avec un autre antipsychotique est envisageable. Sur le plan de la configuration des modes d'action, il est raisonnable de choisir la rispéridone, l'amisulpride ou l'aripiprazole, voire l'halopéridol, en association avec la clozapine. L'efficacité de l'association d'antipsychotiques a été peu étudiée. Elle semble faible.

Utilisation des formes dépôts

Cave: un traitement avec un antipsychotique ne devrait jamais être débuté avec une forme dépôt.

Pour le passage d'un antipsychotique sous forme orale à une forme dépôt, il faut tenir compte à la fois de l'effet de premier passage hépatique et du nombre de jours séparant les injections. Une demi-vie pratique de 3 semaines peut être utilisée pour la forme dépôt des antipsychotiques typiques, ce qui implique que l'état d'équilibre est atteint après environ 3 mois. De manière générale, pour tenir compte des différences interindividuelles de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, la première dose d'un antipsychotique typique sous forme dépôt devrait être de 75% seulement de la posologie calculée, afin de minimiser les effets indésirables potentiels.

La forme **dépôt de l'halopéridol** est administrée à raison de 50 à 300 mg toutes les 4 semaines. Chez l'adulte, la dose d'halopéridol dépôt peut se calculer en multipliant la dose orale quotidienne par un facteur de 20. Ainsi, une posologie d'halopéridol de 5 mg/j par voie orale correspond à 100 mg sous forme dépôt.

La forme **dépôt du flupentixol** est administrée à raison de 20 à 40 mg toutes les 2 semaines. Le flupentixol dépôt constitue un cas particulier, car la forme orale est un mélange 1:1 de deux isomères, le cis(Z)- flupentixol (actif) et le trans(E)-flupentixol (inactif), tandis que la forme dépôt ne contient que l'isomère actif. Ainsi une posologie de flupentixol de 10 mg/j par voie orale correspond à 25 mg sous forme dépôt. Chez l'adulte, la dose de flupentixol dépôt peut se calculer en multipliant la dose orale quotidienne par un facteur de 5.

La forme **dépôt du zuclopenthixol** est administrée à raison de 100 à 400 mg toutes les 2 semaines. Chez l'adulte, la dose de zuclopenthixol dépôt peut se calculer en multipliant la dose orale quotidienne par un facteur de 5. Ainsi, une posologie de zuclopenthixol de 10 mg/j par voie orale correspond à 50 mg sous forme dépôt.

La forme **dépôt de la rispéridone** se présente sous forme de flacons de 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg. Elle ne doit être mélangée à aucune autre solution. Dans une première phase après l'administration, seule une petite quantité du principe actif est libérée (moins de 1% de la dose). La libération du principe actif a lieu après une phase de latence de 3 semaines et la concentration plasmatique reste constante jusqu'à 4 à 6

semaines après la dernière injection. L'administration doit être répétée toutes les 2 semaines. On peut considérer que 2 à 3 mg/j de rispéridone par voie orale correspondent à 25 mg, plus de 3 mg/j à 5 mg/j à 37,5 mg et plus de 5 mg/j à 50 mg de la forme dépôt.

La forme **dépôt de la palipéridone** se présente sous forme de seringues pré-remplies contenant 25, 50, 75, 100 ou 150 mg. Le schéma thérapeutique comporte une dose initiale de 150 mg, suivie d'une dose de 100 mg après une semaine, les deux administrées dans le muscle deltoïde. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 75 mg. Après la deuxième dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier

La forme **dépôt d'aripiprazole** est disponible en Suisse depuis fin 2014. Il existe sous forme de flacons contenant 300 ou 400 mg et est à administrer mensuellement.

Une mesure de la concentration plasmatique peut être utile chez certains patients chez lesquels le traitement est difficile à équilibrer. Le prélèvement sanguin se fait 7 jours après l'injection et/ou immédiatement avant la nouvelle injection de l'antipsychotique dépôt. La mesure de ces deux concentrations permet d'évaluer l'importance de la fluctuation entre les concentrations maximales et minimales.

Traitement des effets indésirables des antipsychotiques

Effets indésirables antidopaminergiques

Une **dystonie aiguë** peut être aggravée par une tension émotionnelle forte (angoisse), raison pour laquelle la combinaison de l'antipsychotique avec un anxiolytique (benzodiazépine) est parfois conseillée durant les premiers jours d'un état psychotique aigu. Pour le traitement d'une dystonie aiguë, il faut donner un anticholinergique tel que le bipéridène, par voie parentérale si la musculature pharyngo-laryngée est impliquée (risques de fausses routes et/ou d'arrêt respiratoire).

Pour le traitement d'une **akathisie**, une réduction de la dose de l'antipsychotique ou un changement de molécule est indiqué. Les benzodiazépines apportent parfois un soulagement. La prescription d'un β -bloquant lipophile tel que le propranolol peut être envisagée.

Pour le traitement du **syndrome parkinsonien** (ou **parkinsonisme**), une réduction de la dose de l'antipsychotique ou un changement de molécule est indiqué. La prescription d'un anticholinergique tel que le bipéridène est possible pour une durée limitée.

Le traitement des **dyskinésies tardives** pose beaucoup de problèmes, même s'il existe un pourcentage de rémission spontanée. En cas d'irréversibilité ou de risque de péjoration, l'introduction de la clozapine est indiquée. L'utilisation régulière de l'**échelle Abnormal Involuntary Movement Scale** (AIMS) durant un traitement avec des antipsychotiques est recommandée.

Le **syndrome neuroleptique malin** nécessite un arrêt immédiat du traitement antipsychotique et le transfert du patient dans une unité de soins intensifs.

Il n'y a pas de traitement efficace des **dysfonctions cognitives**.

Effets indésirables anticholinergiques muscariniques, antihistaminergiques et antiadrénergiques centraux

L'état confusionnel (delirium) et les **crises comitiales** nécessitent une réduction de la dose de l'antipsychotique ou un changement de molécule. Le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques a comme risques majeurs une tachycardie, un glaucome, un iléus, une constipation ou une rétention urinaire, situations qui ont chacune leurs règles de traitement. Les **dysfonctions cognitives** sont surtout dues à l'action anticholinergique, mais les stimulants des systèmes cholinergiques se sont révélés inefficaces.

Examens lors d'un traitement antipsychotique

Avant la première prescription d'un antipsychotique, il est nécessaire de faire une anamnèse par rapport aux antécédents de maladies neurologiques et de diabète. Il faut mesurer le poids et la taille, la tension artérielle et la fréquence cardiaque et réaliser un examen neurologique pour exclure un parkinsonisme.

Le bilan initial comporte aussi un ECG, une formule sanguine complète, une glycémie à jeun, un profil lipidique et les transaminases.

La mesure du poids corporel est à répéter chaque mois en début de traitement afin de ne pas laisser s'installer une prise de poids massive. Lors d'un traitement à long terme, les examens mentionnés ci-dessus sont à répéter selon l'évolution clinique et les valeurs des examens paracliniques.

Références

Hasan A. et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J. Biol. Psychiat. 13(5):318-378,2012.

Hasan A. et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, prt 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J. Biol. Psychiat. 14(1):2-44,2013.

Leucht S. et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382(9896):951-962,2013.

Stahl S.M. et al.: "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. CNS Spectr. 18(3):150-162,2013.

4. ANXIOLYTIQUES

Généralités

UN PEU D'HISTOIRE

Depuis l'Antiquité, des boissons alcoolisées et des potions contenant du laudanum et diverses plantes ont été utilisées pour induire le sommeil. Au milieu du XIXème siècle, le bromure a été le premier produit à être introduit spécifiquement en tant que sédatif et, rapidement, en tant qu'hypnotique. Les sels de brome ont joui d'une telle faveur comme sédatifs que les conséquences toxiques, le bromisme, ont été très fréquentes. L'hydrate de chloral, le paralaldéhyde, l'uréthane et le sulfonalone ont été utilisés avant l'introduction du barbital en 1903 et du phénobarbital (Luminal®) en 1912. Leur succès a été à l'origine de la synthèse et de l'expérimentation de plus de 2'500 barbituriques, parmi lesquels environ 50 ont été commercialisés. Les barbituriques ont tellement dominé la scène que, avant 1960, moins d'une douzaine d'autres sédatifs et hypnotiques ont été commercialisés avec succès. Parmi les substances non dérivées de l'acide barbiturique, on peut citer la thalidomide, qui a atteint une triste célébrité et qui a été proposée à la fin des années 1950 en tant que somnifère apparemment bien actif et dépourvu de toxicité aiguë.

Le faible écart entre les propriétés sédatives, hypnotiques et anesthésiques d'une part, et anticonvulsivantes d'autre part, observé avec le phénobarbital a conduit à rechercher des produits possédant des effets plus sélectifs au niveau du système nerveux. C'est la raison pour laquelle des antiépileptiques relativement peu sédatifs, tels que la phénytoïne et la triméthadione, ont été développés à la fin des années 1930 et au début des années 1940. L'apparition de la chlorpromazine et du méprobamate au début des années 1950, avec leur effet permettant «d'apprivoiser» les animaux de laboratoire, et le développement de méthodes de plus en plus sophistiquées pour évaluer les effets comportementaux des médicaments ont permis en 1957 la synthèse du chlordiazépoxide (Librium®) par L.H. Sternbach de F. Hoffmann-La Roche à Bâle et la découverte de son profil d'action par L.O. Randall. En 1961, l'introduction du chlordiazépoxide en pratique clinique a inauguré l'ère des benzodiazépines; trois ans après apparaît le diazépam (Valium®), puis l'oxazépam (Seresta®) et le nitrazépam (Mogadon®). Depuis lors, plus de 3'000 molécules ont été synthétisées, plus de 120 ont été testées quant à leur activité biologique, et environ 35 sont utilisées en thérapeutique dans le monde. Les benzodiazépines ont très rapidement remplacé les barbituriques et le méprobamate, et sont finalement, dès 1970, les médicaments les plus prescrits. (D'après Hobbs et al)

Agonistes GABAergiques : benzodiazépines, zolpidem, zopiclone, barbituriques

Mécanisme d'action

Les benzodiazépines (BZD) sont des agonistes GABAergiques qui agissent comme modulateurs allostériques positifs en se liant au récepteur GABA-A. Il s'agit d'un récepteur du type canal à chlore. Le site de liaison des BZD se situe sur le récepteur GABA-A, mais est distinct de celui du GABA (acide gamma-amino-butérique). En l'absence de GABA, les BZD n'ont aucun effet sur le récepteur. En revanche, en combinaison, le GABA et les BZD permettent d'augmenter la conductance au chlore au-delà de la limite naturelle imposée au GABA. Cette activité pharmacologique explique les 6 propriétés des BZD, à savoir leur effet sédatif, hypnotique, anxiolytique, anticonvulsivant, myorelaxant et amnésiant.

Il existe un antagoniste à l'action des BZD, le flumazénil.

Le **zolpidem** est une imidazopyridine à action hypnotique, indiquée uniquement dans les troubles du sommeil. Sans parenté chimique avec les BZD, le zolpidem se fixe également sur le récepteur GABA-A, préférentiellement ceux qui possèdent une sous-unité $\alpha 1$. Il est donc fonctionnellement un modulateur allostérique GABAergique et en possède potentiellement les mêmes effets et effets indésirables.

Le **zopiclone** est un hypnotique du groupe des cyclopyrrolones ayant également une forte affinité pour le récepteur GABA-A. Les limitations d'emploi sont similaires à celles des BZD.

Sauf dans quelques situations particulières, dont l'épilepsie, l'administration de **barbituriques, également des modulateurs allostériques du récepteur GABA-A**, n'est plus recommandée compte tenu de leur marge thérapeutique trop étroite.

En clinique, les BZD sont utilisées comme sédatifs/hypnotiques et anxiolytiques, mais également comme inducteurs de l'anesthésie, pour la sédation lors d'examen invasifs ou d'interventions de petite chirurgie, comme antiépileptiques et parfois comme myorelaxants.

Leur bonne tolérabilité et le nombre limité d'interactions pharmacocinétiques en font une comédication de choix chaque fois qu'un effet sédatif et/ou anxiolytique rapide est recherché. Cependant, au cours des dernières années, une prise de conscience plus générale des problèmes de dépendance aux BZD a entraîné une restriction de leur utilisation. Malgré tout, 50% des patients adressés à une structure intra- ou extra-hospitalière psychiatrique à Genève consommeraient des BZD avant leur admission.

Effets indésirables et surdosages

Il s'agit généralement d'effets indésirables pharmacologiques (type A), c'est-à-dire d'un surcroît d'**effets pharmacologiques**: somnolence, fatigue, faiblesse musculaire, ataxie, vertiges, troubles de la coordination, amnésie antérograde (de fixation).

L'**amnésie antérograde** peut en principe survenir avec toutes les BZD, mais elle est plus fréquente à des doses élevées, avec des BZD à courte demi-vie et à forte lipophilicité (passage rapide au niveau de la barrière hémato encéphalique), lors des premières prises et chez des sujets souffrant déjà de troubles mnésiques. L'amnésie antérograde est systématique aux doses utilisées en anesthésiologie.

Les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles, et présentent parfois des effets paradoxaux sous forme d'états d'excitation avec désinhibition, parfois avec confusion. Ces effets ne sont rencontrés que très rarement chez l'adulte.

Les **effets indésirables graves** comprennent la dépression respiratoire et le coma. Ces effets sont rares et surviennent en présence de facteurs de risques tels que surdosage ou prise de multiples BZD, prise concomitante d'autres substances

inhibant le système nerveux central (alcool ou opioïdes) ou comorbidités respiratoires (broncho-pneumopathie chronique obstructive, apnée centrale, insuffisance cardiaque décompensée).

Le **flumazénil** n'est utilisé que dans les situations d'urgence pour le diagnostic d'un coma lorsqu'une BZD est suspectée.

Tous ces effets indésirables sont également observables sous zolpidem et zopiclone particulièrement en surdosages.

Pharmacodépendance et toxicomanie

Un phénomène de tolérance, c'est-à-dire l'épuisement de l'effet recherché et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir cet effet, est bien décrit et fréquemment observé, particulièrement dans les troubles du sommeil.

Une dépendance pharmacologique s'installe également avec un risque de sevrage, se manifestant par agitation, excitation, tremblements, convulsions, et/ou insomnie, et/ou anxiété. Il convient donc de diminuer progressivement la dose journalière lors d'un arrêt de traitement. Il ne semble pas exister à ce propos de différence qualitative entre BZD à longue ou à courte demi-vie, si ce n'est que, pour ces dernières, les manifestations de sevrage apparaissent plus précocement, et sont souvent plus intenses parce que moins étalées dans le temps.

Un phénomène de dépendance « psychologique » n'est pas rare chez les patients anxieux, dans le sens où les BZD deviennent le recours privilégié lors des moments d'anxiété.

La toxicomanie aux BZD comme seules substances est relativement peu fréquente. Ces médicaments sont néanmoins souvent recherchés par des toxicomanes en état de manque d'autres substances pour pallier aux manifestations de sevrage.

Les phénomènes de tolérance, de dépendance et le potentiel addictif sont les mêmes pour le zolpidem et le zopiclone.

Les BZD font partie des substances partiellement soustraites au contrôle des stupéfiants. Elles se prescrivent sur une ordonnance standard pour une durée d'un mois, renouvelable pour 6 mois sur la base d'une justification médicale.

A Genève, la directive sur la prise en charge médicamenteuse des personnes toxicodépendantes de la Direction générale de la santé (DGS) de juillet 2013 stipule que seuls l'oxazépam, le clorazépate et le clonazépam peuvent être prescrits à des fins de traitement d'une toxicodépendance aux benzodiazépines.

Les médecins qui souhaitent prendre en charge des personnes toxicodépendantes en ambulatoire doivent demander une autorisation au médecin cantonal et annoncer tout traitement de stupéfiants pour une dépendance au moyen d'un formulaire de contrôle des addictions.

Pharmacocinétique

Le métabolisme des BZD, du zolpidem et du zopiclone est essentiellement hépatique, donnant naissance par oxydation à des composés actifs, qui sont ensuite

dans leur grande majorité éliminés par le rein sous forme glucuroconjugée inactive. L'**oxazépam** et le **lorazépam** subissent essentiellement une glucuroconjugaison et n'ont pas de métabolites actifs.

Il est fréquent de classer les BZD en fonction de leur demi-vie d'élimination. Certaines BZD ont des métabolites actifs dont la demi-vie d'élimination est plus longue que celle de la molécule-mère; certains métabolites ont d'ailleurs été commercialisés. Ainsi, le **clorazépate** ($t_{1/2}$ = quelques minutes), qui est un promédicament, a pour métabolites le N-desméthyldiazépam ou **nordiazépam** ($t_{1/2}$ = 30-150 h) et l'**oxazépam** ($t_{1/2}$ = 8 h).

La demi-vie d'élimination des BZD ne reflète pas nécessairement la durée de leur effet clinique. En effet, la facilité du principe actif à pénétrer dans le système nerveux central et à en ressortir pour se distribuer dans le tissu adipeux joue aussi un rôle important dans ce contexte. Il semble donc que la lipophilicité de ces médicaments est un facteur déterminant la durée de leur action.

Dans les tableaux, la demi-vie indiquée est une valeur moyenne. Il ne faut pas oublier que de fortes variations interindividuelles peuvent être observées, en particulier chez les personnes âgées. Il en va de même pour les métabolites actifs.

Les formes galéniques oro-dispersibles, dites « Expidet », facilitent la dissolution des comprimés, mais n'accélèrent pas la vitesse d'absorption digestive.

Interactions

Dans l'ensemble, les **interactions de type pharmacocinétique** sont rares. Il existe quelques exceptions, plus particulièrement avec le **midazolam** qui est métabolisé par le CYP3A4 et dont la clairance hépatique est diminuée en présence d'inhibiteurs de cette isoenzyme.

Une **interaction pharmacodynamique** entre les BZD et d'autres substances diminuant la vigilance et l'attention est souvent observée. Il faut faire particulièrement attention à l'alcool, qui accentue leur effet, puisqu'il est partiellement gabaergique. Il existe une discussion dans la littérature sur un risque d'hypotension et de collapsus cardiovasculaire dû à l'administration simultanée de BZD et de clozapine. Les cas décrits dans la littérature ne permettent souvent pas d'être conclusif sur la part réciproque des 2 médicaments en présence, à savoir que la clozapine est hypotensive et tachycardisante en soi et que les benzodiazépines étaient prises à hautes doses (équivalent de 10 mg de clonazépam). La coadministration de clozapine et de BZD peut se concevoir, en pratique clinique. Cependant, les signes vitaux sont à surveiller quotidiennement et cette coprescription devrait se limiter au milieu hospitalier et pour le traitement d'états aigus.

Puissance et équivalences des benzodiazépines

Puissance et équivalences des benzodiazépines

DCI	Propositions
Alprazolam	1 mg
Bromazépam	6 mg
chlordiazépoxyde	20 - 50 mg
Clobazam	20 - 40 mg
Clonazépam	1 mg
Clorazépate	15 mg
Diazépam	5 - 10 mg
Lorazépam	2 mg
Oxazépam	20 - 40 mg
Prazépam	20 mg
Flunitrazépam	0,5 - 1 mg
Flurazépam	15 - 30 mg
Lormétazépam	2 mg
Nitrazépam	5 - 10 mg
Témazépam	20 - 40 mg
Triazolam	0,5 - 1 mg

Le tableau ci-dessus résume l'avis de plusieurs auteurs quant aux équivalences de posologie (donc à la puissance) des benzodiazépines. Ces valeurs restent approximatives, mais elles sont utiles pour le clinicien.

Indications et choix de médicaments

Pour mémoire, l'indication d'un médicament correspond à l'autorisation de mise sur le marché délivrée, en Suisse, par Swissmedic. Elle définit le cadre pour la prise en charge par l'assurance maladie de base.

Troubles anxieux : trouble anxieux généralisé (TAG), phobie sociale, trouble panique, trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

La place des BZD dans le traitement des troubles anxieux a diminué durant la dernière décennie, au profit de la prescription des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, actuellement prescrits en première intention dans le TAG, la phobie sociale et le TOC, lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé.

Compte tenu des phénomènes de tolérance et de dépendance, la place des BZD devrait être limitée aux phases d'anxiété aiguë. La prescription ne devrait pas dépasser 3 mois, sans réévaluation. Les BZD étant des molécules relativement anciennes, les indications mentionnées par Swissmedic, qui n'ont pas été réévaluées, ne correspondent plus aux catégories diagnostiques utilisées aujourd'hui.

L'alprazolam, le bromazépam, le chlordiazépoxyde, le clorazépate, le clobazam, le prazépam et le diazépam ont l'indication « anxiolytique ».

A noter que l'alprazolam est la BZD sur laquelle on dispose du plus grand nombre de données dans le trouble panique et qu'il en a l'indication spécifique en Suisse.

Exemple de molécules

DCI	Posologie	t _{1/2}
alprazolam	0,25 - 6 mg/j	15 h
bromazépam	1,5 - 36 mg/j	20 h
clorazépate	5 - 200 mg/j	30h
oxazépam	30 - 120 mg/j	8 h
lorazépam	1-7,5 mg/j	12-16h

* Le **clorazépate** est un promédicament; la demi-vie d'élimination de son principal métabolite actif, le N-desméthyldiazépam, varie entre 30 et 150 heures.

Etats d'agitation

Les BZD peuvent être utilisées pour le traitement de l'agitation **dans le cadre de troubles de la personnalité, d'états maniaques ou d'épisodes aigus de schizophrénie**. Il ne s'agit donc pas de traiter le trouble de fond, mais d'en corriger temporairement certaines manifestations.

DCI	Posologie	t _{1/2}
clorazépate *	10 - 200 mg/j	30 h
clonazépam **	1 - 20 mg/j	30 h
lorazépam	2 - 10 mg/j	15 h

* Le **clorazépate** est un promédicament; la demi-vie d'élimination de son principal métabolite actif, le N-desméthyl diazépam, varie entre 30 et 150 heures.

** Le **clonazépam** est enregistré en Suisse comme antiépileptique. Il est cependant parfois utilisé dans les états maniaques par voie orale ou sous forme d'injection intramusculaire.

Troubles du sommeil

Avant toute prescription d'un somnifère, il faut rechercher un trouble du sommeil comorbide (maladie psychiatrique ou physique sous-jacente) et explorer l'hygiène du sommeil.

La prescription d'un hypnotique à but symptomatique devrait se limiter à 1 mois avant une réévaluation, en raison du risque de tolérance et de dépendance.

Lorsque les troubles du sommeil sont la conséquence d'une maladie psychiatrique, il faut d'abord traiter l'affection de base. Ainsi par exemple, un patient peut retrouver un sommeil quasiment normal après l'administration d'un antipsychotique incisif et non sédatif pour le traitement d'une décompensation psychotique. Le même raisonnement est valable pour la dépression, cause très fréquente de troubles du sommeil.

Dans la pratique de tous les jours, la différence entre troubles de l'endormissement ou réveils multiples est rarement faite et les patients ont tendance à consommer la BZD "qui leur convient" le mieux. Il est d'ailleurs parfaitement vrai que certains patients tolèrent mieux certains médicaments que d'autres et le passage d'une BZD à une autre, chez les patients qui en consomment depuis longtemps, n'est pas forcément nécessaire.

Le choix peut porter sur des molécules à courte demi-vie qui ont l'avantage d'entraîner peu de sédation résiduelle et d'amnésie aux posologies standard. Le zolpidem et le zopiclone en sont des exemples. En cas d'insomnie de maintien, le flurazépam est préférable de par sa plus longue demi-vie, mais les effets résiduels le lendemain, de même que l'amnésie, sont plus marqués.

Troubles de l'endormissement

DCI	Posologie	t _{1/2}
zopiclone	7.5 mg/j	5 h
zolpidem	5 - 10 mg/j	2,5 h

Réveils multiples

DCI	Posologie	t _{1/2}
flurazépam	15 - 30 mg/j	40-100 h

*Le **flurazépam** est un promédicament; un métabolite actif, l'hydroxyéthylflurazépam, a une demi-vie d'élimination d'environ 1 heure; un autre métabolite actif, le N-désalkylflurazépam, a une demi-vie d'élimination de 40 à 100 heures.

Dans les cas de manie, le **clonazépam** ou le **lorazépam** peuvent être utilisés à une posologie de 2 à 20 mg/j en association aux autres médicaments psychotropes, afin

d'assurer un nombre d'heures de sommeil minimum. En effet, le manque de sommeil est un facteur aggravant des états maniaques.

Pour la pratique :

Arrêt des benzodiazépines

L'arrêt des BZD devrait être progressif, sur moins d'une semaine en cas de consommation de courte durée. On peut diminuer la dose de 50% tous les deux jours. En cas de consommation de longue durée, le sevrage sera plus progressif, à adapter selon la clinique. Les sevrages sont de sévérité variable, pouvant se passer sans problème ou exiger une hospitalisation. La durée du traitement, la posologie et la comorbidité psychiatrique ou physique sont des facteurs qui permettent une certaine prédiction de la sévérité des sevrages. Une minorité de patients se plaignent de manifestations attribuées au sevrage durant des périodes pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines, voire mois. Il ne faut idéalement pas réadministrer de BZD à une personne qui s'est sevrée antérieurement avec difficultés d'un tel traitement.

Prégabaline

Mécanisme d'action et efficacité

La prégabaline, comme la gabapentine, bloque des récepteurs ioniques couplés à un canal calcique en se liant à une sous-unité spécifique ($\alpha 2\delta 1$). Le blocage de ces canaux diminue l'excitabilité pré-synaptique et entraîne une libération de GABA, non synaptique, à l'origine de son efficacité dans l'épilepsie et dans le traitement des troubles anxieux.

En Suisse, la prégabaline est enregistrée « pour le traitement du trouble anxieux généralisé de l'adulte » mais non la gabapentine.

Globalement, la prégabaline est considérée comme efficace dans le traitement et de la prévention du TAG. A noter toutefois que le niveau de preuves est celui d'opinions d'experts et d'expériences cliniques d'autorités reconnues.

En outre, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur les troubles du sommeil associés.

Les autres indications de la prégabaline sont la douleur neuropathique périphérique ou centrale.

Pharmacocinétique

La prégabaline est essentiellement éliminée sous forme inchangée par le rein et sa demi-vie d'élimination est de 6 heures.

De ce fait, le potentiel d'interactions médicamenteuses est faible.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de prégabaline doit être adaptée (tableau de dosage disponible dans la monographie, Swissmedic.ch)

Effets indésirables

Somnolence et vertiges sont les effets indésirables les plus fréquents, suivis d'œdèmes des membres inférieurs.

A long terme, on note une prise de poids chez environ 20% des patients.

A noter qu'un syndrome de sevrage est fréquemment décrit à l'arrêt de la prégabaline qui doit donc être diminuée progressivement.

Posologie

La posologie initiale de prégabaline est de 150 mg/j répartis en 2 ou 3 doses. La posologie maximale est de 600 mg/j et les augmentations de dose devraient se faire par paliers d'une semaine.

Références

Baldwin D.S. et al.: Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 28(5):403-439,2014.

Buoli M. et al.: New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 14(2):175-184,2013.

Moylan S. et al.: The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31(5):647-652,2011

5. MEDICAMENTS DES ADDICTIONS

Généralités

Les indications cliniques des médicaments des addictions portent sur le traitement symptomatique des manifestations d'un sevrage et sur la prévention de la reprise de la consommation. Il n'y a pas de traitement qui permette une protection des effets toxiques des drogues tout en continuant de les consommer, à savoir que les antioxydants et les préparations de vitamines lors de tabagisme se sont révélés de peu d'utilité, au même titre que les anciens produits qualifiés de «protecteurs» du foie.

Les consommations multiples chez les patients présentant une addiction doivent faire envisager une stratégie thérapeutique prenant en compte les symptômes de sevrage aux différentes substances consommées ainsi que l'incidence des effets des substances toujours consommées sur les médicaments prescrits.

Le traitement des symptômes de sevrage se fait soit avec des médicaments qui ont une tolérance croisée avec la drogue considérée (benzodiazépines lors de sevrage d'alcool, opiacés lors de sevrage d'opiacés, nicotine lors de sevrage de tabac), ou avec des médicaments ayant un mode d'action différent (antiépileptiques lors de sevrage d'alcool, agonistes α 2-adrénergiques lors de sevrage d'opiacés, antidépresseurs lors de sevrage de tabac).

Pour le traitement de maintien de l'abstinence, on prescrit des traitements de substitutions qui ont un mode d'action comparable à celui des substances dont l'abstinence est indiquée (buprénorphine, héroïne, méthadone, nicotine), ou des médicaments antagonistes ou agonistes partiels de ces substances (naltrexone comme antagoniste opiacé et varénicline comme agoniste partiel nicotinique), ou des traitements agissant sur l'appétence à la consommation de ces substances (acamprosate et naltrexone pour l'alcool, bupropion pour le tabac, topiramate en usage hors indication décrit pour l'alcool, le tabac et la cocaïne). Un traitement aversif, le disulfiram, conserve quelques indications strictes, médico-légales notamment, l'approche motivationnelle intégrative étant privilégiée pour un maintien de l'abstinence au long cours.

Acamprosate

Indication

Ce dérivé de l'homotaurine est prescrit pour le maintien de l'abstinence éthylique par réduction de l'appétence à l'alcool, à débiter après 5 jours d'abstinence, en association à d'autres mesures thérapeutiques.

Mode d'action

L'acamprosate influence la neurotransmission glutamatergique et pourrait aussi augmenter la libération de taurine, interférer avec les canaux calciques et avoir des effets GABAergiques. Une hyperactivité glutamatergique survient lors de sevrage d'alcool et la sensation de manque pourrait aussi impliquer le système glutamatergique.

Posologie

La posologie d'acamprosate est de 3 x 600 mg/j (soit 3 x 2 comprimés de 300 mg). L'acamprosate, éliminé par le rein, s'accumule lors d'insuffisance rénale.

Effets indésirables

L'acamprosate n'est pas sédatif et altère peu les performances de conduite automobile. Des diarrhées et une flatulence, le plus souvent en début de traitement, sont parfois rapportées.

Interactions

L'acamprosate n'influence pas la clairance de l'alcool et n'interagit pas avec le disulfiram.

Benzodiazépines

Indication

Lors d'un sevrage d'alcool, les benzodiazépines sont utilisées pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Privilégier une molécule à demi-vie moyenne (potentiel addictogène réduit) et métabolisée par glucuroconjugaison (pouvant être utilisé lors d'insuffisance hépatique, ce qui est fréquent chez les patients alcooliques), comme l'oxazépam par exemple.

Posologie

Une prise 4x/j pendant 5 jours est recommandée suivie d'un schéma dégressif en cas de sevrage noncompliqué en ambulatoire. Si le sevrage se déroule en milieu hospitalier, privilégier une prescription selon un score de sevrage, par exemple CIWA (Clinical Institute Withdrawal Assessment). La durée de prescription doit être la plus courte possible afin d'éviter l'installation d'une tolérance, voire une dépendance aux benzodiazépines.

Buprénorphine

Indication

La buprénorphine est enregistrée en Suisse comme traitement de substitution dans la dépendance aux opiacés sous forme de Subutex®.

Mode d'action

Cet opiacé semi-synthétique est 25 à 50 fois plus puissant que la morphine. La buprénorphine étant un agoniste partiel des récepteurs aux opiacés de type μ , il est difficile d'obtenir des effets aigus d'euphorie, ce qui réduirait son usage détourné. La buprénorphine est un antagoniste des récepteurs kappa et delta. En prise continue, elle empêche efficacement les effets subjectifs et objectifs d'une prise de morphine, même lorsque les sujets augmentent la dose; ce traitement est donc bien accepté par les patients dépendants aux opiacés qui souhaitent une abstinence totale.

Posologie

La buprénorphine est très mal absorbée au niveau gastro-intestinal à cause d'un effet de premier passage de l'ordre de 95% ou plus et doit donc absolument être prise par voie sublinguale. Il faut garder le comprimé sous la langue pendant 5 à 7 minutes. La demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de 5 heures, mais l'effet est durable à cause de la forte affinité pour les récepteurs μ .

Les équivalences entre opioïdes sont relatives et dépendent de leur indication. Dans le contexte de l'addictologie, on considère que la buprénorphine 0,4 mg par voie sublinguale équivaut à 30 mg de morphine par voie orale. Dans le traitement des manifestations de sevrage aux opiacés, la posologie de buprénorphine est de 4 à 8 mg le premier jour par voie sublinguale. La buprénorphine serait plus efficace que la clonidine.

Elle est également prescrite pour le traitement de substitution chez les patients dépendants aux opiacés. Un comprimé de 16 mg de buprénorphine correspond à environ 60 mg de méthadone. La posologie minimale efficace de buprénorphine est de 2 mg/j, la posologie usuelle se situant entre 8 et 16 mg/j. L'augmentation de la posologie au-delà de 16 à 20 mg/j ne donne pas de meilleurs effets.

Dans la gestion de l'antalgie des patients dépendants aux opiacés sous substitution par buprénorphine, une augmentation de la dose de buprénorphine (à visée antalgique et en fonction de la réponse clinique) est à privilégier à l'adjonction d'autres traitements antalgiques.

Effets indésirables

Vertiges, constipation, nausées, vomissements, asthénie, obnubilation et sudations sont fréquents.

Comme tout opiacé, la buprénorphine induit une tolérance physique avec risque de syndrome de sevrage à l'arrêt.

Interactions

La buprénorphine est essentiellement métabolisée par glucuroconjugaison, dès lors on ne s'attend pas à un risque majeur d'interactions pharmacocinétiques. Toutefois, le CYP3A4 est une voie métabolique mineure de la buprénorphine et par conséquent, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 peuvent influencer son métabolisme.

Surdosage

Les patients sous traitement de substitution par la buprénorphine s'injectent parfois le médicament. Le risque de décès par dépression respiratoire est très faible lors de surdosage en monothérapie.

Bupropion

Indication

Cet antidépresseur est aussi enregistré en Suisse « dans le traitement de la dépendance à la nicotine à titre d'adjuvant pendant le sevrage tabagique ». L'efficacité à plus de 6 mois est très modeste. Une précaution est à observer chez les patients souffrants de troubles psychiatriques, notamment anxio-dépressifs, en raison du risque de polymédication antidépressive et des effets indésirables psychiques entre autres (cf. paragraphe effets indésirables).

Mode d'action

Le bupropion inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Posologie

La dose initiale de bupropion est de 150 mg/j pendant 6 jours, puis 2 x 150 mg/j. La dose unique maximale ne doit pas être supérieure à 150 mg, et la posologie ne devrait pas dépasser 300 mg/j à cause du risque de crise épileptique.

Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire sont fréquentes. Insomnie, agitation, anxiété, céphalées, tremblements, vertiges, troubles visuels, sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales, sudation et asthénie sont aussi fréquemment décrits.

Interactions

Le bupropion est métabolisé principalement par le CYP2B6 en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion; des interactions sont possibles

lors de l'administration concomitante d'autres substrats de cette isoenzyme. Par ailleurs, le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs modérés du CYP2D6.

Clonidine

La clonidine permet de diminuer l'intensité des manifestations de sevrage aux opiacés. Elle est cependant rarement prescrite en raison du risque d'hypotension, et cette indication n'est pas reconnue par *Swissmedic*.

La clonidine est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques pré-synaptiques. L'activation de ces récepteurs entraîne une diminution de la libération de noradrénaline au niveau des neurones du locus coeruleus. La clonidine ne se fixe pas sur les récepteurs aux opiacés.

Disulfiram

Indication

Le disulfiram est encore parfois utilisé comme traitement de soutien lors d'alcoolodépendance pour le maintien de l'abstinence, malgré son efficacité modeste et sa toxicité importante. Le rationnel de sa prescription réside dans la menace implicite de réaction aversive en cas de consommation d'alcool concomitante. L'approche motivationnelle et un rapport de soins addictologiques collaboratifs ont démontré plus d'efficacité et sont à privilégier.

Mode d'action

Le disulfiram est un inhibiteur irréversible de l'aldéhyde-déshydrogénase, une enzyme hépatique impliquée dans le métabolisme de l'alcool. Lors d'ingestion d'alcool par des sujets sous disulfiram, la concentration d'acétaldéhyde augmente. L'aldéhyde-déshydrogénase métabolise également les aldéhydes de la dopamine et de la noradrénaline. Le disulfiram inhibe aussi la dopamine- β -hydroxylase et probablement d'autres enzymes.

Posologie

La posologie est de 100 à 200 mg/j. Le médicament est administré sous le contrôle quotidien d'un proche du patient ou d'une autre personne, pharmacien, infirmier ou assistant social.

Réaction "Antabus[®]"

Chez les sujets alcoolisés, les effets indésirables du disulfiram peuvent être graves: rougeur du visage, nausées, vomissements, sudations, céphalées, palpitations, hyperventilation, dyspnée, tachycardie, hypotension, vertiges, faiblesse, anxiété, douleurs thoraciques, confusion, syncope.

Effets indésirables

Les effets indésirables du disulfiram ressemblent à ceux de l'alcool au niveau hépatique, neurologique et psychiatrique. Epigastralgies, diarrhées, insomnie, céphalées, fatigue et goût métallique sont fréquents.

Méthadone

Indication

La méthadone est prescrite comme traitement de substitution lors de sevrage aux opiacés.

Mode d'action

La méthadone est prescrite sous forme racémique qui comprend 2 énantiomères, la forme dextrogyre (S) et la forme lévogyre (R); cette dernière, plus active que la forme S, rend compte de presque tous les effets opioïdes du racémate. La forme S bloque les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et prolonge plus que la forme R la conduction cardiaque.

Posologie

La dose initiale de méthadone varie entre 20 et 50 mg/j. Cette dose peut être augmentée progressivement les jours suivants afin de couvrir au mieux les manifestations de manque. La dose d'entretien se prend une fois par jour en général, sauf pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 chez lesquels la dose peut être biquotidienne.

Effets indésirables

Les patients peuvent se plaindre de sudation excessive, difficultés de concentration et sécheresse buccale; il y a un risque d'inhibition de la sexualité à partir de 50 à 100 mg/j. La méthadone prolonge le QTc ce qui nécessite une surveillance électrocardiographique à l'introduction du traitement et lors d'augmentation de la dose. Nausées, vomissements et constipation sont fréquents.

Interactions

La méthadone est métabolisée principalement par le CYP2B6 et le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6. Une vigilance est à observer en raison des nombreuses interactions avec d'autres médicaments, notamment les psychotropes. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 peuvent avoir une concentration plasmatique de méthadone plus de 50% plus élevée que les métaboliseurs ultra-rapides.

Morphine

La morphine peut être utilisée dans les structures d'accueil d'urgence, chez un patient dépendant aux opiacés, comme traitement de substitution d'appoint (perte du traitement de substitution habituel par ex.).

Après évaluation positive des signes de sevrage aux opiacés (score de sevrage > 5), 20 mg de morphine peuvent être administrés par voie orale. Les signes de sevrage sont à réévaluer toutes les 4 heures, et la dose de 20 mg peut être renouvelée au besoin.

Naloxone

Indication

La naloxone est indiquée dans le traitement du surdosage aigu par des opioïdes, en particulier pour supprimer la dépression respiratoire.

Mode d'action

La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs μ aux opiacés. Elle agit immédiatement après injection intraveineuse.

Posologie

Chez l'adulte, la posologie initiale de naloxone est de 0,4 à 2 mg par voie parentérale; l'administration peut être répétée après 2 à 3 minutes si l'amélioration de la fonction respiratoire n'est pas obtenue immédiatement après la première injection.

Effets indésirables

La sortie du coma dû aux opiacés peut s'accompagner d'une agitation avec actes violents, car le patient se retrouve instantanément en état de sevrage.

Naltrexone

Indication

La naltrexone est active après administration par voie orale. Elle est indiquée dans le traitement de soutien après la cure de sevrage aux opiacés ou à l'alcool.

Mode d'action

La naltrexone bloque les récepteurs μ et les autres récepteurs aux opiacés. Le mécanisme d'action dans le cadre d'alcool-dépendance est encore mal connu.

Posologie

La naltrexone est administrée à raison de 100 à 150 mg 3 fois par semaine chez les patients dépendants aux opiacés.

La naltrexone est administrée à raison de 50 mg/j chez les patients dépendants à l'alcool.

Effets indésirables

La naltrexone induit des nausées et des céphalées. Fatigue, dysphorie, sentiment d'irréalité et modifications de la sexualité sont décrits. Une vigilance est nécessaire en cas de prise d'opiacés concomitante à une prescription de cette molécule dans la gestion de l'abstinence à l'alcool, en raison des effets antagonistes opiacés. La naltrexone ne doit pas être prescrite chez les patients présentant une addiction concomitante alcool-opiacés.

Nicotine

Les nombreuses formes galéniques de nicotine permettent une prévention de la reprise de consommation de tabac, avec une efficacité supérieure au placebo, surtout si d'autres mesures non médicamenteuses sont associées. Plusieurs critères tels que le nombre de cigarettes fumées chaque jour, le délai entre le réveil et la première cigarette du matin et les symptômes de sevrage permettent de distinguer entre une dépendance modérée, forte ou très forte. La prescription de substituts nicotiques est recommandée, quelle que soit la sévérité de la dépendance, sauf si la quantité de cigarettes fumées est faible ou si le fumeur ne souhaite pas le traitement pharmacologique de son sevrage. Les substituts nicotiques existent sous forme de pastille, chewing-gum, patch et inhalateur. Le traitement par substituts nicotiques devrait durer 2 à 3 mois mais peut se prolonger entre 6 et 12 mois chez quelques patients.

Topiramate

Cet antiépileptique pourrait diminuer le besoin de consommer des drogues telles que l'alcool, le tabac, voire la cocaïne, mais des études complémentaires sont nécessaires. Il s'agit d'une indication non reconnue par *Swissmedic*. Le topiramate peut induire des effets indésirables neurologiques et psychiatriques sévères tels que fatigue, dépression, troubles de l'attention et paresthésies, entre autres. Une perte de poids est parfois notée.

Varénicline

Cette molécule est commercialisée dans l'Union Européenne et en Suisse pour le sevrage tabagique chez l'adulte. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs cholinergiques nicotiques. Son efficacité semble supérieure à celle du bupropion.

La varénicline est éliminée par voie rénale et n'a pas d'interaction connue.

Une précaution est à observer chez les patients souffrants d'une maladie psychiatrique préexistante.

Vitamines B

Les compléments vitaminiques du groupe B sont prescrits tant chez les patients consommateurs actifs d'alcool que chez les patients en sevrage.

Thiamine

Elle est prescrite à la dose de 300 mg/j en prévention de carence chez les consommateurs actifs d'alcool (prévention du béribéri et de la cardiomyopathie d'origine alcoolique) et chez les patients en sevrage d'alcool, pour prévenir des complications (encéphalopathie de Gayet-Wernicke et delirium tremens).

Becozym forte®

A raison d'une dragée/j, est utilisé comme adjuvant en cas d'affection hépatique, de névralgie, névrite et polynévrite, ainsi que pour le traitement des séquelles de l'éthylisme chronique.

6. MEDICAMENTS DU TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE

Méthylphénidate

Le méthylphénidate (MPH) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) à partir de l'âge de 6 ans, ainsi que pour le traitement de la narcolepsie. Ce psychostimulant permet d'atténuer des manifestations cliniques telles que l'inattention, l'impulsivité et l'hyperactivité, et de contrôler ainsi en partie les conséquences sociales et relationnelles négatives liées à ce trouble.

En Suisse, le MPH, mélange racémique de d- et l-MPH (50/50), est commercialisé sous des formes à libération immédiate (Medikinet®, Ritaline®) ou à libération retardée (Ritaline® SR), ainsi que sous des formes à libération immédiate et retardée (Concerta®, Equasym® XR, Medikinet® MR, Ritaline® LA).

L'efficacité du MPH chez les adultes présentant un TDAH a été démontrée dans plusieurs méta-analyses d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo. Elle est dose-dépendante et moins bonne chez les patients avec un trouble comorbide d'abus de substances. Certains auteurs remettent en question les recommandations d'un traitement de routine avec le MPH chez les patients adultes présentant un TDAH, en raison d'une balance bénéfices/risques défavorable.

Le **dexméthylphénidate** (d-MPH), énantiomère dextrogyre actif du MPH, est indiqué dans le traitement du TDAH persistant depuis l'enfance. En Suisse, le d-MPH est commercialisé sous une forme galénique à libération immédiate et retardée (Focalin® XR) permettant une seule prise quotidienne le matin. L'efficacité du d-MPH a été documentée dans des études cliniques contrôlées chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans ainsi que chez des adultes âgés de 18 à 65 ans, qui présentaient un TDAH selon les critères du DSM-IV. Chez l'adulte, les symptômes doivent avoir déjà commencé dans l'enfance lorsqu'un traitement de d-MPH est instauré. La dose initiale de d-MPH recommandée correspond à la moitié de la dose quotidienne de MPH racémique. La dose maximale de d-MPH recommandée est de 20 mg/j. chez les enfants et les adultes.

Dans une méta-analyse de 18 études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, dans lesquelles 13 médicaments, stimulants ou non, ont été évalués pour le traitement du TDAH chez l'adulte, l'efficacité des médicaments stimulants était supérieure à celle des médicaments non stimulants: il n'y avait par contre pas de différence d'efficacité entre les médicaments stimulant à action immédiate et/ou retardée.

Mode d'action

Le MPH est un dérivé de la phényléthylamine, ce qui lui confère des propriétés pharmacologiques similaires à celles des amphétamines. Le MPH est un inhibiteur puissant des transporteurs pré-synaptiques de dopamine (DAT) et de noradrénaline. L'affinité du MPH pour le transporteur de sérotonine est très faible.

L'administration de MPH par voie orale est associée à un taux d'occupation du DAT dose-dépendant. Bien que la distribution cérébrale du MPH soit identique à celle de la cocaïne et que ces 2 substances possèdent une affinité similaire pour le DAT in vitro et in vivo, la clairance cérébrale du MPH est significativement plus lente que celle de la cocaïne, ce qui constitue un des facteurs limitant le risque d'abus de MPH. Par ailleurs, la réponse subjective au MPH, en particulier l'euphorie, indicateur du risque d'abus de substances, est modérée par la cinétique de la formulation de MPH, et pas uniquement par la concentration plasmatique de d-MPH ou le taux d'occupation du DAT à un moment donné. Ainsi, les formes orales à libération retardée ou à libération immédiate et retardée diminuent encore le risque d'abus, vu leur caractéristiques pharmacocinétiques.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents du MPH sont les suivants: insomnie, nervosité, diminution de l'appétit, augmentation de la tension artérielle, tachycardie, arythmies.

Règles de prescription

Un diagnostic de TDAH doit être confirmé pour instaurer un traitement médicamenteux psychostimulant. Des manifestations cibles doivent être clairement identifiées afin de pouvoir établir ensuite si le traitement est utile. Les psychostimulants sont soumis à la Loi fédérale sur les stupéfiants, et leur prescription se fait sur un carnet à souches.

La dose maximale de MPH recommandée est de 60 mg/j., quelle que soit la formulation, sauf avec le Concerta® pour lequel des doses journalières > 54 mg chez l'enfant et > 72 mg chez l'adolescent et l'adulte ne sont pas recommandées.

Un contrôle de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chaque 3 à 6 mois, ainsi que des paramètres de croissance dans la population pédiatrique, est conseillé. Les évidences sont insuffisantes pour recommander un ECG de routine avant l'instauration d'un psychostimulant, si l'examen physique est normal et l'anamnèse familiale négative.

	Ritaline® Medikinet®	Ritaline® LA Medikinet® MR	Ritaline® SR	Equasym® XR	Concerta®	Focalin® XR
formes galéniques	comprimés sécables 10 mg pour Ritaline® comprimés 5, 10 et 20 mg pour Medikinet®	capsules 10, 20, 30, 40 mg pour Ritaline® LA et Medikinet® MR	comprimés non sécables 20 mg	capsules 10, 20 et 30 mg	comprimés non sécables 18, 27, 36 et 54 mg	capsules 5, 10, 15 et 20 mg
technologie		SODAS™		DBDS	OROS™	SODAS™
composition	d-MPH/ l-MPH 50/50	d-MPH/l-MPH 50/50	d-MPH/l-MPH 50/50	d-MPH/l-MPH 50/50	d-MPH/ l-MPH 50/50	d-MPH
		capsule peut être ouverte	ne pas croquer ni écraser	capsule peut être ouverte	ne pas mâcher, diviser ni écraser	capsule peut être ouverte
nourriture		avec ou après repas	après repas	avant repas	avec ou sans repas	avec ou sans repas
schéma posologique	2 à 3x/j.	1x/j.	1 à 2x/j.	1x/j.	1x/j.	1x/j.
MPH immédiatement disponible	100%	50%	0%	30%	22%	50%
tmax 1	1 à 2 heures	2 heures	3,3 heures	1 à 2 heures	1 à 2 heures	1,5 heures
tmax 2		5,6 heures		4,5 heures	6 à 8 heures	6,5 heures
durée action	3 à 5 heures	8 à 12 heures	jusqu'à 8 heures	8 heures	jusqu'à 12 heures	12 heures
dose maximale quotidienne	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	20 mg

SODAS = Spheroidal Oral Drug Absorption System

DBDS = Diffucaps® Bead Delivery System

OROS = Osmotic Release Oral System

Atomoxétine

L'atomoxétine n'est pas un dérivé amphétaminique et n'est pas classée parmi les psychostimulants. Elle est indiquée pour le traitement du TDAH à partir de l'âge de 6 ans.

L'efficacité de l'atomoxétine chez les adultes présentant un TDAH est modeste et cette molécule devrait constituer un traitement de 2^{ème} choix lors de résistance et/ou d'effets indésirables rédhibitoires sous psychostimulants. Selon le Canadian ADHD Practice Guidelines (2011), l'atomoxétine peut être particulièrement utile pour les patients avec un TDAH associé à des tics ou une anxiété comorbides.

Mode d'action

L'atomoxétine est un inhibiteur puissant et sélectif du transporteur pré-synaptique de noradrénaline. Des études chez le rat ont montré que l'atomoxétine augmente la concentration extracellulaire de noradrénaline et de dopamine dans le cortex préfrontal, régions impliquées dans les processus mnésiques et attentionnels, mais, à l'inverse des psychostimulants, ne modifie pas celle de dopamine dans le striatum et le noyau accumbens, structures impliquées dans le processus de renforcement positif et de récompense et donc d'abus de substances. Par conséquent, l'atomoxétine, qui ne semble pas avoir de potentiel d'abus chez l'adulte, pourrait être préférée chez les patients avec des risques ou un problème d'abus de substances comorbides.

L'atomoxétine, qui n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine, est métabolisée principalement par le CYP2D6. Chez des patients pédiatriques, l'efficacité de l'atomoxétine peut être légèrement supérieure chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, qui présentent aussi une augmentation plus marquée du tonus cardiovasculaire et d'autres effets indésirables pouvant conduire à l'arrêt du traitement, comparativement aux métaboliseurs extensifs du CYP2D6. Une durée plus longue de traitement, plutôt qu'une augmentation de la posologie d'atomoxétine au-delà de la dose quotidienne maximale recommandée, est associée avec une amélioration clinique supplémentaire.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents de l'atomoxétine sont les suivants: diminution de l'appétit, perte pondérale, insomnie, augmentation de la tension artérielle, tachycardie.

Règles de prescription

L'atomoxétine est habituellement administrée en une prise quotidienne le matin; en cas d'effets indésirables ou d'efficacité insuffisante, elle peut être administrée en 2 prises quotidiennes, une le matin et une en fin d'après-midi ou en début de soirée. Chez les patients pesant < 70 kg, la dose maximale d'atomoxétine recommandée est

de 1,2 mg/kg/j.; pour ceux pesant > 70 kg, la dose maximale d'atomoxétine recommandée est de 80 mg/j.

Un contrôle de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chaque 3 à 6 mois, ainsi que des paramètres de croissance dans la population pédiatrique, est conseillé. Les évidences sont insuffisantes pour recommander un ECG de routine avant l'instauration d'un traitement d'atomoxétine, si l'examen physique est normal et l'anamnèse familiale négative.

Chez les patients pédiatriques avec des tendances suicidaires, le MPH est contre-indiqué, mais non l'atomoxétine (Compendium). Cependant, il n'y a pas de différence de risque entre l'atomoxétine et le MPH (< 1% dans les 2 cas) quant à la survenue d'événements en relation avec le suicide (idéation suicidaire, comportement suicidaire, tentative de suicide, suicide réussi) chez les patients pédiatriques avec un TDAH. Ce risque n'a pas été évalué chez les adultes avec un TDAH, et il est recommandé d'observer l'émergence d'une agitation, d'une irritabilité, d'une idéation suicidaire, d'une auto-agressivité ou d'un comportement inhabituel, en particulier au cours des premiers mois sous atomoxétine, ou après un changement de dose.

atomoxétine
dexméthylphénidate
méthylphénidate

Strattera®
Focalin® XR
Concerta®, Equasym® XR, Medikinet®, Medikinet®
MR, Ritaline®, Ritaline® LA, Ritaline® SR

7. MEDICAMENTS DES DEMENCES

Généralités

Actuellement, 3 inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE), le donépézil, la galantamine et la rivastigmine, et un antagoniste des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la mémantine, sont admis par Swissmedic pour le traitement de certaines formes de démence. Ces molécules peuvent stabiliser, voire améliorer, les fonctions cognitives durant environ 6 à 9 mois. Elles ne préviennent pas l'apparition d'une démence, ni n'en modifient durablement la progression.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

Lors de démence de type Alzheimer, accompagnant les protéinopathies, apparaît une dégénérescence des neurones impliquant le système cholinergique, avec une déplétion en acétylcholine au niveau du noyau basal de Meynert. D'autres systèmes sont aussi atteints (glutamatergiques, sérotoninergiques). Les IAChE visent à une augmentation de l'acétylcholine, neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage.

Parmi les IAChE actuellement commercialisés, certains inhibent également la butyrylcholinestérase (BuChE). Cette dernière est une cholinestérase prédominant hors du système nerveux central (SNC), alors que l'acétylcholinestérase (AChE) prédomine dans le SNC. Son rôle physiologique n'est pas très clair, mais elle interviendrait comme « détoxifiant » limitant le passage de certaines substances dans le SNC. L'activité de la BuChE serait augmentée dans la maladie d'Alzheimer. D'autres IAChE ont une action modulatrice allostérique des récepteurs nicotiniques. Il n'est pas établi si ces modes d'action complémentaires ont des conséquences cliniques favorables.

Donépézil

Le donépézil est un IAChE sélectif (affinité 300 fois plus grande pour l'AChE que la BuChE) et réversible.

Indication: maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Il existe sous forme de comprimé pelliculé et orodispersible, administré 1x/j matin ou soir.

La posologie initiale est de 5 mg/j, augmentée à 10 mg/j après 4 à 6 semaines.

Le donépézil se lie à 96% aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé par le CYP2D6 et le CYP3A4. Sa demi-vie d'élimination est de 70 à 80 heures. Il n'est pas contre-indiqué lors d'insuffisance rénale. Lors d'atteinte hépatique stable, une dose

supérieure à 5 mg/j nécessite une surveillance. Lors d'atteinte hépatique décompensée, le donépézil est contre-indiqué.

Galantamine

La galantamine est un IChE sélectif (affinité pour l'AChE 50 fois plus grande que pour la BuChE) et réversible. Elle a aussi un effet direct sur les récepteurs nicotiques, probablement par le biais d'une liaison à un site allostérique de ces récepteurs.

Indication: maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Elle existe sous forme de capsule à libération prolongée, administrée 1x/j de préférence le matin.

La posologie initiale est de 8 mg/j, augmentée par palier d'un mois à 16 mg/j, puis éventuellement à 24 mg/j.

La galantamine se lie très faiblement aux protéines plasmatiques (environ 17%). Elle est métabolisée par le CYP2D6 et le CYP3A4 et a une demi-vie d'élimination de 5 à 11 heures.

Lors d'insuffisance hépatique modérée, la posologie de 16 mg/j ne devrait pas être dépassée. La galantamine est contre-indiquée lors d'insuffisance hépatique grave et lorsque la clairance rénale est inférieure à 10 ml/min.

Rivastigmine

La rivastigmine est un inhibiteur non sélectif de l'AChE et de la BuChE. Elle est dite « pseudo-irréversible » car elle bloque ces dernières respectivement durant 8,5 et 3,5 heures, malgré sa courte demi-vie. De plus, elle aurait une sélectivité pour l'AChE monomérique, isoforme préservée dans la maladie d'Alzheimer, alors que l'AChE tétramérique diminue.

Indication: démence légère à modérée de type Alzheimer (Swissmedic) ou démence parkinsonienne (consensus d'experts suisses).

Elle existe sous forme de comprimé, en solution orale administrée 2x/j, voire 3x/j (à prendre avec le repas) et en patch 1x/24heures. Le patch n'a actuellement pas d'indication pour la démence à corps de Lewy et la démence lors d'une maladie de Parkinson.

La posologie initiale par voie orale est de 1,5 mg 2x/j, à augmenter de 1,5 mg par paliers de 2 semaines au minimum jusqu'à une dose maximale de 6 mg 2x/j. Le patch peut être administré 1x/24heures.

La rivastigmine se lie à 40% aux protéines plasmatiques. Son métabolisme ne fait pratiquement pas intervenir les CYP450. Sa demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures, alors qu'elle bloque l'AChE et la BuChE dans le SNC durant respectivement 8,5 et 3,5 heures. Après 24 heures, la rivastigmine est complètement éliminée.

La rivastigmine n'est pas contre-indiquée lors d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée et ne nécessiterait pas d'ajustement posologique. Il n'existe pas de données lors d'insuffisance hépatique sévère.

Posologie (en mg/j) des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

DCI	Posologie initiale	Posologie maximale	Prises par jour	Indication
donépézil	5*	10	1	maladie d'Alzheimer légère à modérée
galantamine	8**	16 à 24	1	maladie d'Alzheimer légère à modérée
rivastigmine	3***	6 à 12	2****	maladie d'Alzheimer légère à modérée démence Parkinsonienne

DCI Dénomination Commune Internationale

* posologie à augmenter à 10 mg/j après un mois. Efficacité dès 5 mg/j.

** posologie à augmenter à 8 mg/j par paliers d'un mois. Efficacité dès 16 mg/j)

*** posologie à augmenter de 1,5 mg par paliers de 2 semaines. Efficacité dès 6 mg/j.

**** en patch 1x/24heures, sauf démence à corps de Lewy et lors de maladie de Parkinson.

Effets indésirables des IAChe

Des études ont montré que 76% des patients randomisés sous traitement actif (donépézil, rivastigmine ou galantamine) ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les nausées, vomissements, diarrhées, vertiges et perte pondérale. La fréquence serait plus élevée avec la rivastigmine qu'avec le donépézil. Le risque relatif d'arrêt du traitement, toutes causes confondues, s'est montré plus élevé avec la galantamine et la rivastigmine qu'avec un placebo, et similaire à ce dernier pour le donépézil. Il faut cependant rester attentif à toute manifestation indiquant une stimulation excessive des systèmes cholinergiques, telle que bradycardie, syncope, convulsions et troubles psychiatriques (dépression, anxiété, hallucinations, agitation, insomnie). De plus, on peut observer des céphalées, des crampes musculaires, une fatigue, des tremblements et une somnolence.

Les effets indésirables augmenteraient avec la posologie. Il ne semble pas que les IAChe aggravent notablement les manifestations extrapyramidales déjà présentes.

A efficacité égale, la rivastigmine en patch aurait une incidence d'effets indésirables plus basse que par voie orale.

En raison de l'effet de la stimulation des récepteurs cholinergiques périphériques, notamment au niveau gastro-intestinal (augmentation de la sécrétion gastrique), cardiaque (diminution de la fréquence et de la contraction) et bronchique (contraction), il faut être prudent chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'ulcère gastrique, de troubles de la conduction cardiaque ou de pneumopathies obstructives.

Un surdosage peut provoquer une crise cholinergique caractérisée par des nausées sévères, des vomissements, une hypersialorrhée, une hypersudation, une somnolence, un myosis, une bradycardie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions.

Antagoniste des récepteurs glutamatergiques (NMDA)

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Lors de surstimulation, les neurones se surchargent en calcium et s'endommagent. C'est un mécanisme qui pourrait contribuer à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Les récepteurs post-synaptiques NMDA sont stimulés par le glutamate. Ce dernier en excès peut s'avérer neurotoxique.

Il y a lieu de se souvenir que les antagonistes des récepteurs NMDA peuvent induire des effets indésirables psychiatriques sous forme d'agitation et de manifestations psychotiques (hallucinations, délire); ces effets indésirables ont vraisemblablement limité le développement des antagonistes des récepteurs NMDA comme «protecteurs» lors de souffrance neuronale.

Mémantine

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques NMDA.

Indication: maladie d'Alzheimer modérée à sévère.

Elle existe sous forme de comprimé et en solution orale administrée 1x/j.

La posologie initiale est de 5 mg/j, augmentée de 5 mg par paliers d'une semaine, jusqu'à 20 mg/j en 1 prise.

La mémantine se lie à environ 45% aux protéines plasmatiques. Son métabolisme ne fait pas intervenir les cytochromes P450, et elle est essentiellement éliminée par voie rénale. Sa demi-vie d'élimination est de 60 à 100 heures. L'élimination peut être réduite d'un facteur de 7 à 9 dans les urines alcalines. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine de 5 à 29 ml/min, la posologie de 10 mg/j ne doit pas être dépassée. Lors d'une clairance rénale de 30 à 49 ml/min, une surveillance est nécessaire avant d'augmenter la posologie de 10 à

20 mg/j. Au dessus d'une clairance de 50 ml/min, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie. La mémantine peut être prescrite lors d'insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de l'absence de données lors d'insuffisance hépatique sévère, la mémantine est contre-indiquée.

Les effets indésirables les plus rapportés sont des vertiges, des céphalées, une constipation, une somnolence et une hypertension artérielle.

Posologie (en mg/j) des antagonistes des récepteurs glutamatergiques

DCI	Posologie initiale	Posologie maximale	Prises par jour	Indication
Mémantine	5*	20	1	maladie d'Alzheimer modérée à sévère

* posologie à augmenter de 5 mg par paliers d'une semaine.

Recommandation pour la prescription

Face à un syndrome démentiel, une approche pluridisciplinaire est nécessaire pour poser un diagnostic précis avant de débiter un traitement antidéméntiel.

Une fois le diagnostic posé, il est crucial d'en informer le patient et ses proches, ces derniers étant indispensables pour une bonne prise en charge.

Si le patient prend des médicaments qui altèrent la vigilance et/ou la mémoire par leur action anticholinergique, antihistaminique et/ou antiadrénergique centrale, réévaluer leur indication. C'est le cas de la plupart des psychotropes et de certains traitements somatiques (antipsychotiques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, mais également paroxétine, miansérine, mirtazapine, trazodone, stabilisateurs de l'humeur, opiacés, β -bloquants, antispasmodiques, certains antibiotiques, etc.). Cependant, leur prescription est parfois justifiée, notamment celle des psychotropes pour le traitement des symptômes psycho-comportementaux associés aux démences.

Selon le consensus 2012 d'experts suisses, lors d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée avec un score MMSE (Mini Mental State Examination) ≥ 10 , un traitement par donépézil, galantamine ou rivastigmine peut être débuté comme décrit ci-dessus. Si l'atteinte est modérée à sévère avec un MMSE entre 3 et 19, la mémantine peut être prescrite. A noter que des études montrent une efficacité des IAChE chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer sévère.

Des études montrent que les IAChE pourraient améliorer les symptômes psycho-comportementaux telles que l'apathie lors de maladie d'Alzheimer et les symptômes psychotiques, plus précisément les hallucinations, lors de maladie d'Alzheimer et de démence à corps de Lewy. L'agitation ne serait pas améliorée.

Il n'y a aucune évidence montrant une meilleure efficacité lors de l'association de 2 IAChE, ou d'un IAChE avec la mémantine. A noter que la prescription d'une seule molécule est actuellement remboursée.

Un suivi régulier est nécessaire pour évaluer les effets indésirables et l'efficacité, ceci en incluant les observations des proches. Le MMSE permet de suivre l'évolution et devrait être effectué tous les 3 mois au début du traitement, puis tous les 6 mois, afin de reconsidérer l'opportunité de prescription d'un traitement antidéméntiel. A cet égard, il convient de s'assurer de la compliance médicamenteuse qui est souvent dépendante de l'entourage familial ou des soignants. Les patients présentant des effets indésirables et/ou ne montrant pas d'amélioration cognitive sous un IAChE pourraient bénéficier d'un changement de molécule. Toutefois, ces traitements n'influencent pas les mécanismes physiopathologiques, c'est-à-dire le cours final de la maladie.

L'arrêt d'un traitement antidéméntiel n'est pas clairement défini. Il faut tenir compte de la clinique, et le traitement pourrait être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique est présent. La diminution du MMSE n'est pas une indication absolue à arrêter le traitement. Il faut également tenir compte de la couverture assécurologique. A titre d'exemple, l'agitation, l'apparition d'hallucinations et de comportements agressifs, ainsi qu'une bradycardie ou des convulsions sont des raisons d'arrêter ces médicaments.

Il n'y aurait pas de manifestations de sevrage à l'arrêt brutal du donépézil et de la galantamine.

A l'heure actuelle, le donépézil, la galantamine, la rivastigmine et la mémantine n'ont pas d'indication pour les démences fronto-temporales, vasculaires et mixtes ou lors de *mild cognitive impairment* (MCI).

Le bénéfice des traitements antidéméntiels reste modeste en ce qui concerne la stabilisation et le ralentissement du déclin cognitif ainsi que les symptômes psycho-comportementaux.

PARTIE III: POPULATIONS SPECIALES

1. PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	3
Généralités	3
Antidépresseurs	4
Stabilisateurs de l'humeur	8
Antipsychotiques	10
Benzodiazépines	13
Recommandations pour la pratique clinique	13
Agitation	13
Anxiété	15
Trouble des conduites (agressivité-violence)	15
Troubles du sommeil	17
Trouble obsessionnel-compulsif	18
Enurésie nocturne	18
Déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)	18
2. PSYCHIATRIE DU DEVELOPPEMENT MENTAL	19
Antipsychotiques	20
Antidépresseurs	20
Stabilisateurs de l'humeur	20
Anxiolytiques et sédatifs	21
Antagoniste opioïde	21
Recommandations pour la pratique	21
3. PSYCHOTROPES CHEZ LA PERSONNE AGEE.....	22
Généralités	22
Anxiolytiques et sédatifs	22
Antidépresseurs	23
Stabilisateurs de l'humeur	25
Antipsychotiques	25
4. PSYCHOTROPES ET GROSSESSE	27
Médicaments et grossesse	27
Antidépresseurs	35
Antidépresseurs et allaitement	38
Antipsychotiques et allaitement	45
Benzodiazépines	48
Recommandations	50

Carbamazépine	55
Oxcarbazépine.....	56
Valproate	57
Recommandations	58

PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Généralités

En pédopsychiatrie, l'utilisation de médicaments n'est pas fréquente, surtout chez les patients les plus jeunes, pour deux raisons principales: prééminence de l'approche relationnelle et insuffisance des études testant le médicament chez les enfants. Il est important de garder à l'esprit le principe suivant: ***tout traitement médicamenteux est une aide auxiliaire et ne peut pas être envisagé sans une prise en charge plus large.***

La plupart des médicaments psychotropes ne sont pas enregistrés par Swissmedic pour la prescription chez l'enfant et l'adolescent. Dans la pratique quotidienne, certains d'entre eux sont toutefois utilisés. Il convient de bien peser les avantages, les inconvénients et les risques potentiels avant toute prescription, et ***d'obtenir le consentement éclairé du patient et/ou des parents.***

Particularités de la prescription médicamenteuse chez les enfants et les adolescents:

- risque accru de pharmacodépendance au cours de l'adolescence
- différences de pharmacocinétique: absorption digestive parfois plus rapide, clairance des médicaments souvent plus élevée (masse hépatique plus élevée par rapport au poids corporel), moins de liaison aux protéines plasmatiques, barrière hémato-encéphalique plus perméable
- risque d'effets paradoxaux (surtout avec les benzodiazépines)

Antidépresseurs

Le recours au traitement médicamenteux antidépresseur est controversé chez l'enfant et il n'est souvent recommandé qu'en seconde intention, en cas d'échec ou de résultat insuffisant de la psychothérapie, ou lors de dépressions sévères. En effet, l'efficacité de ce type de traitement chez l'enfant n'a pas été clairement démontrée. Une particularité ressort des études sur le traitement pharmacologique de la dépression chez l'enfant et l'adolescent: la réponse au placebo est particulièrement importante.

Aucun antidépresseur n'est enregistré en Suisse dans le traitement de la dépression majeure chez l'enfant et l'adolescent.

Antidépresseurs tricycliques

Dans la pratique les antidépresseurs tricycliques (ADT) sont très peu utilisés chez les jeunes.

Dépression

Dans le traitement de la dépression, les ADT n'ont pas démontré leur utilité chez l'enfant et l'adolescent: dans une méta-analyse de 9 études randomisées et contrôlées, totalisant 454 patients, les ADT (amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline) n'étaient pas significativement plus efficaces que le placebo (Hazell et Mirzaie, 2013). De plus, l'importance des effets indésirables et le risque de décès en cas de surdosage en font une contre-indication, sauf cas exceptionnels.

Troubles anxieux

Dans le traitement des troubles anxieux, les ADT ont une efficacité démontrée chez l'adulte dans les pathologies suivantes: trouble obsessionnel-compulsif (TOC), trouble panique et phobie sociale. Ils sont actuellement moins utilisés et remplacés par les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) qui induisent moins d'effets indésirables. Chez l'enfant et l'adolescent, il n'existe pas d'étude contrôlée concernant l'efficacité des ADT dans le traitement du trouble panique. Dans le traitement de la phobie sociale, ils ne sont pas plus efficaces que le placebo.

La **clomipramine**, enregistrée par Swissmedic chez l'enfant et l'adolescent uniquement dans le TOC dès l'âge de 10 ans, ne constitue pas l'ADT de premier choix. L'**imipramine** n'est pas enregistrée par Swissmedic chez l'enfant ou l'adolescent pour les troubles anxieux, ni pour la dépression.

Autres indications

L'efficacité des ADT a également été démontrée dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), et lors d'énurésie dès l'âge de 6 ans (imipramine à faibles doses). La **clomipramine** peut s'avérer efficace sur l'agitation et les stéréotypies lors de troubles autistiques.

Précautions et examens recommandés

Au vu des effets indésirables potentiellement sévères, il faudrait éviter de prescrire les ADT en première intention et faire un bilan somatique orienté sur l'anamnèse familiale et personnelle, en particulier cardiovasculaire, avant le début du traitement (fréquence cardiaque, tension artérielle, tests hépatiques).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Dépression

Deux antidépresseurs ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la dépression majeure dans la population pédiatrique, la fluoxétine dès l'âge de 7 ans et l'escitalopram dès l'âge de 12 ans. En pratique, aux HUG, la fluoxétine est peu utilisée chez le jeune à cause de sa longue demi-vie d'élimination, des interactions pharmacocinétiques et de son effet activateur.

Plusieurs études ont toutefois démontré une efficacité des ISRS, essentiellement de la fluoxétine et de la sertraline chez l'enfant et l'adolescent, et de l'escitalopram chez l'adolescent, significativement supérieure au placebo. De nombreux auteurs les recommandent comme traitement de la dépression chez l'enfant dès l'âge de 6 à 8 ans, en cas de non réponse à la psychothérapie.

Une possible augmentation du risque suicidaire a été mise en évidence par le «Committee on Safety of Medicines» britannique. En 2004, la FDA a confirmé une augmentation des idées et des comportements suicidaires sous ISRS, mais les études ne montrent pas d'augmentation des décès par suicide. Une surveillance accrue est donc recommandée. La **paroxétine** a été déconseillée chez l'enfant et l'adolescent par la FDA, puis par Swissmedic. Il semble que ce risque soit comparable avec tous les ISRS, mais il varierait selon les indications, ce qui explique que certains ISRS restent admis dans le traitement des troubles anxieux chez l'enfant. Il semble que l'augmentation du risque suicidaire chez l'enfant et l'adolescent concerne aussi les ADT.

Troubles anxieux

En Suisse, la **sertraline** est admise pour le traitement du TOC dès l'âge de 6 ans, et la **fluvoxamine** dès l'âge de 8 ans.

L'efficacité des ISRS dans le TOC peut ne devenir apparente que 4 à 6 semaines après le début du traitement. Par ailleurs, les patients qui bénéficient du traitement continuent souvent à s'améliorer durant des mois et la réponse clinique maximale peut ne survenir qu'après 10 semaines ou plus.

Précautions et examens recommandés

Cliniques: recherche d'effets indésirables extrapyramidaux, tension artérielle, fréquence cardiaque.

Effets indésirables

Attention au syndrome sérotoninergique: modifications de l'état mental (confusion, hypomanie), agitation, myoclonus, hyperréflexie, sudations, frissons, tremblements, diarrhées, troubles de la coordination, fièvre, pouvant aller jusqu'au délire et au coma. La plupart des cas apparaissent dans les 24 heures après le début du traitement ou après une augmentation du dosage.

Il se peut que les ISRS provoquent plus d'agitation et de nervosité chez l'enfant que chez l'adulte; il existe aussi une possibilité rare de virage maniaque qu'il faut différencier des effets indésirables de type agitation ou désinhibition qui sont plus fréquents (3 à 8% des cas).

En cas de doute sur une éventuelle entrée dans la psychose ou de trouble bipolaire, il faudrait choisir un ISRS avec peu d'effet dopaminergique et noradrénergique, par exemple l'**escitalopram**.

Syndrome de sevrage aux ISRS

Des manifestations telles que vertiges, nausées, symptômes grippaux, troubles sensoriels, troubles du sommeil et irritabilité peuvent survenir. L'interruption du traitement doit donc être progressive. Un syndrome de sevrage est pratiquement inexistant avec la fluoxétine dont la demi-vie d'élimination est très longue.

Dosages

La courbe dose/réponse pour l'efficacité est le plus souvent plate pour les ISRS. Après l'âge de 10 ans, et dès un poids corporel de 35 kg, la posologie de l'adulte peut être prescrite.

Age inférieur à 10 ans (< 25-30 kg)

Dénomination commune internationale	Dose initiale (mg)	Dose moyenne (mg)	Dose maximale (mg)
fluoxétine	5	20	40
sertraline	25	75	150
fluvoxamine	25	125	200
citalopram	10	20	40
escitalopram	5	10	20

Autres antidépresseurs

La FDA et l'autorité de contrôle des médicaments au Canada recommandent de **ne pas utiliser la venlafaxine chez l'enfant** (ni dans la dépression, ni dans l'anxiété généralisée), à cause de son manque d'efficacité lors de dépression et d'un possible risque accru d'agressivité (1 à 2%). En revanche, la **venlafaxine** pourrait être efficace dans le traitement du TDAH chez l'enfant.

La *mirtazapine*, la *miansérine* et la *trazodone* sont des antidépresseurs fortement sédatifs, utilisés à faibles doses surtout lors de troubles du sommeil. Leur effet antidépresseur chez l'enfant et l'adolescent n'a pas fait l'objet d'études randomisées et contrôlées. Attention au risque de priapisme avec la trazodone.

Durée d'un traitement antidépresseur

Par analogie avec l'adulte, mais en l'absence d'essais cliniques, on peut évoquer ce qui suit.

Après un épisode unique et non compliqué, maintien du traitement pendant 6 à 12 mois, puis diminution progressive de la posologie et arrêt.

Après un épisode compliqué (symptômes psychotiques ou comorbidité) ou 2 épisodes non compliqués, maintien du traitement pendant 1 à 3 ans.

Après plus de 3 épisodes non compliqués ou 2 compliqués, envisager un traitement de 3 ans et plus.

Stabilisateurs de l'humeur

Le diagnostic de trouble bipolaire (TB) reste controversé chez l'enfant pré-pubère; sa prévalence serait d'environ 1% chez l'adolescent entre 14 et 18 ans.

Les stabilisateurs de l'humeur sont peu utilisés dans cette population. Ils ont des effets indésirables souvent mal tolérés: sédation et prise pondérale sous **valproate**, sédation et difficultés de concentration sous **carbamazépine**.

Les patients présentant un TB de type I devraient bénéficier d'un traitement psychopharmacologique durant la phase aiguë (stabilisateur de l'humeur et/ou antipsychotique). Un traitement de maintien (stabilisateur de l'humeur) est souvent nécessaire pour prévenir les rechutes sur une durée d'un à deux ans, parfois plus.

Le **lithium** est le traitement le plus étudié dans le TB de l'enfant et de l'adolescent. Il semble efficace en cas de manie dans cette population, mais moins que chez l'adulte. Il est surtout utilisé dans le TB, dans le trouble explosif intermittent et le trouble des conduites avec agressivité. Il est moins efficace dans les TB mixtes ou à cycles rapides que dans le TB de type I. Acné et énurésie sont des effets indésirables relativement spécifiques à la population pédiatrique. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance plasmatique régulièrement. Le lithium a une indication dès l'âge de 12 ans selon Swissmedic.

Le **valproate** serait plus efficace que le lithium en cas de TB mixte ou à cycles rapides ainsi que lors de comorbidité d'abus de substances, mais il existe peu d'études chez les jeunes. Il peut être à l'origine d'un syndrome des ovaires polykystiques chez des patientes ayant commencé un tel traitement avant l'âge de 20 ans; le plus souvent, ce syndrome est incomplet, comportant des kystes ovariens, mais pas obligatoirement, un hyperandrogénisme clinique et/ou biochimique, ainsi qu'une pancréatite. Il faut éviter l'utilisation simultanée de dérivés salicylés. Un bilan hématologique et hépatique est à prévoir tous les 3 à 4 mois pendant la première année de traitement. Chez l'enfant et l'adolescent, la dose initiale de valproate est de 10 à 15 mg/kg/j et la dose moyenne de 25 mg/kg/j; la dose maximale devrait rester inférieure à 50 mg/kg/j.

La **carbamazépine** a fait l'objet de peu d'études comme stabilisateur de l'humeur dans cette population. Certains auteurs proposent que cet antiépileptique soit utilisé comme alternative ou comme traitement d'association chez des patients ne répondant pas de manière satisfaisante au lithium. Sa prescription nécessite un suivi clinique et biologique régulier à cause du risque d'anémie aplasique et d'agranulocytose.

L'**oxcarbazépine** provoquerait moins d'effets indésirables tels que troubles cognitifs, troubles hépatiques, induction enzymatique hépatique et sédation. Son utilisation comme stabilisateur de l'humeur dans cette population est mal documentée. Une étude parue en 2006, concernant 116 enfants et adolescents, n'a pas montré d'amélioration significative sous oxcarbazépine, comparativement au placebo. Par ailleurs, le risque d'hyponatrémie est important.

La **lamotrigine** est un traitement reconnu chez l'adulte pour la prévention des récurrences dépressives. Elle a fait l'objet de peu de travaux comme stabilisateur de

l'humeur auprès des jeunes. Le risque d'éruption cutanée est plus grand chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Les **antipsychotiques atypiques**, tels que l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, sont de plus en plus utilisés chez l'enfant et l'adolescent pour le traitement de la phase aiguë du TB. Cela s'explique notamment du fait de la prévalence élevée de symptômes psychotiques dans les TB d'apparition précoce. Une méta-analyse (Correll 2010) a conclu que les antipsychotiques atypiques semblent plus efficaces que les stabilisateurs de l'humeur dans le traitement de la manie aiguë. Selon une revue de la littérature, l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone ont une certaine efficacité dans le traitement de la manie aiguë chez le jeune, alors que les données manquent pour la quétiapine (Gentile 2011).

Antipsychotiques

Chez l'enfant et l'adolescent, les antipsychotiques (AP) sont utilisés dans les indications suivantes: psychose, autisme, troubles des conduites, syndrome de Gilles de la Tourette, agitation, troubles bipolaires. Leur prescription est reconnue par Swissmedic pour les AP, les indications et les âges suivants:

- **aripiprazole** (AP atypique):
dès 13 ans: schizophrénie ainsi qu'en monothérapie dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes sévères dans le cadre de TB de type I
- **halopéridol** (AP typique):
dès 3 ans: agitation, syndrome de Gilles de la Tourette
- **quétiapine** (AP atypique):
dès 10 ans: manie
dès 13 ans: schizophrénie
- **rispéridone** (AP atypique):
dès 5 ans: troubles du spectre autistique, troubles du comportement, agressivité, automutilation, impulsivité

Les AP atypiques ont prouvé leur efficacité chez l'enfant et l'adolescent et sont à privilégier.

Les effets indésirables sont souvent plus sévères que chez l'adulte. La prise pondérale est un effet indésirable mal supporté par les adolescents, d'où l'importance des conseils diététiques dès l'instauration du traitement.

- Prise de poids: **aripiprazole** < **quétiapine** < **rispéridone** < **olanzapine**.
- Les AP typiques sont à utiliser avec prudence au vu du risque de syndrome parkinsonien, de dyskinésies tardives et de répercussions délétères sur les fonctions cognitives. Ils étaient préférés dans certaines situations aiguës où une injection était nécessaire, mais la commercialisation de l'**olanzapine** injectable par voie intramusculaire rend l'utilisation des AP typiques peu justifiable, en première intention, chez l'enfant et l'adolescent.

La **rispéridone** est enregistrée selon Swissmedic, dès l'âge de 5 ans, dans le traitement du trouble du spectre autistique, des troubles du comportement, de l'agressivité, de l'automutilation et de l'impulsivité. Elle diminue l'agressivité et améliore le comportement chez les enfants avec un QI normal, un QI bas, un retard mental, un trouble du spectre autistique ou des troubles comorbides complexes avec psychose. Elle marche néanmoins mieux chez les enfants présentant un QI normal par rapport à ceux avec un QI bas.

La rispéridone peut induire des états dysphoriques chez l'enfant. Elle entraîne une prise de poids. A partir de 3 mg/j, le risque d'effets indésirables extrapyramidaux devient important.

L'**aripiprazole** est enregistré par Swissmedic pour le traitement des troubles schizophréniques dès l'âge de 13 ans. Il est utilisé dans le traitement des troubles envahissant du développement, des troubles du spectre bipolaire, des troubles du spectre autistique, des tics, du trouble du comportement, de l'agressivité. On observe une amélioration significative de l'hyperactivité, de l'impulsivité et des automutilations. Chez les patients avec un retard mental, la présence concomitante

d'un trouble du spectre autistique prédit une moins bonne réponse à un traitement d'aripiprazole. Une dose inférieure à 10 mg/j peut suffire dans un cas d'autisme par exemple. On observe une meilleure compliance par rapport à d'autres AP atypiques. Il entraîne une prise de poids moindre par rapport aux autres AP atypiques (excepté la lurasidone). Il n'entraîne pas de syndrome métabolique, ni « d'up-regulation » (catalepsie évitée). Les effets indésirables sont dose-dépendants: sédation, somnolence, hypotension orthostatique, symptômes extrapyramidaux, dont une akathisie (impossibilité de rester immobile), agitation.

L'**olanzapine** n'est pas enregistrée par Swissmedic pour le traitement de l'enfant ou de l'adolescent. On restreint son utilisation en raison de ses effets indésirables principaux: prise pondérale et troubles métaboliques avec risque de diabète. On l'utilise ponctuellement lors d'une agitation aiguë (2,5-5 mg, voire 10 mg chez l'adolescent). Il ne faut pas l'associer à une benzodiazépine lors d'un traitement par voie intramusculaire, à cause du risque de collapsus.

La **quétiapine** est enregistrée par Swissmedic pour le traitement de la manie dès l'âge de 10 ans et pour le traitement d'une schizophrénie dès l'âge de 13 ans. L'effet AP intervient dès 400 mg et est relativement faible (dû au faible blocage des récepteurs D2). Elle améliore les fonctions cognitives et semble réduire les symptômes dépressifs chez les patients (adultes) souffrant de TB. Elle est parfois utilisée ponctuellement dans les crises d'angoisses (25-50 mg). Elle est très sédative.

La **clozapine** n'est jamais utilisée en première intention, car elle produit de nombreux effets indésirables et nécessite des contrôles sanguins réguliers en raison du risque d'agranulocytose. Elle est considérée comme l'AP le plus efficace en cas de trouble schizophrénique résistant. Le risque d'épilepsie et d'agranulocytose limite la prescription de cet AP dans cette population.

L'**amisulpride** n'est pas recommandé avant 18 ans. Il est efficace contre les symptômes négatifs. Il est parfois utilisé lors de syndrome de Gilles de la Tourette. A forte dose, la sédation et les effets indésirables extrapyramidaux sont un problème. Le risque de galactorrhée, d'aménorrhée et de troubles sexuels, secondaires à une hyperprolactinémie, est important.

L'**halopéridol** est à éviter chez l'enfant et l'adolescent pour les raisons décrites ci-dessus. Il reste toutefois utilisé dans le syndrome de Gilles de la Tourette, bien que d'autres médicaments tendent à le remplacer (dont la **rispéridone** et l'**amisulpride**).

Le **zuclopenthixol** n'est pas enregistré par Swissmedic pour le traitement de l'enfant ou de l'adolescent.

La **promazine** est un AP typique sédatif, parfois utilisé chez l'adolescent dès 12 ans de manière ponctuelle (25-50 mg) dans les états d'agitation ou les crises d'angoisses ou en accompagnement au début d'un traitement par un AP atypique comme la **rispéridone**. Comme pour les autres AP typiques, on conseille néanmoins de l'éviter en raison de ses effets indésirables. Il augmente le QT et abaisse le seuil épiléptogène d'avantage que les autres AP.

L'asénapine, la lurasidone et la palipéridone, métabolite actif de la rispéridone, ne sont pas indiquées en-dessous de 18 ans. D'un point de vue pharmacologique, on peut toutefois estimer que la palipéridone devrait avoir un effet proche de la molécule-mère, sous réserve des limites dues à son passage de la barrière hématoencéphalique (cf chapitre antipsychotique). La Lurasidone semble avoir un profil favorable sur la prise pondérale. Cela demande à être confirmé dans le suivi post-marketing, puisque cette molécule est récente, mais si cela se confirme, la molécule pourrait être intéressante. A noter toutefois que son profil d'affinité pour les récepteurs D2 laisse envisager une propension à entraîner des effets extrapyramidaux.

Tableau posologique *

Dénomination commune internationale	Age (ans)	Poids	Dose initiale (mg/j)	Dose moyenne (mg/j)	Dose maximale (mg/j)
rispéridone		< 50 kg	0,25	0,5	1,25 à 2,5
		≥ 50 kg	0,5	1	3,5
olanzapine pas d'indication officielle intramusculaire	<10		2,5 en 1 prise	2,5 à 5 en 1 prise	5
	>10		2,5 à 5 en 1 prise	5 à 10 en 1 prise	20
			2,5		
quétiapine	>10		25	300 en 2 prises	750
clozapine pas d'indication officielle	<10		12,5	25 à 50	100
	>10		12,5	25 à 150	300
amisulpride pas d'indication officielle	<10		25	100	
	>10		25	400 à 800	

aripiprazole	≥13		2	10	30
--------------	-----	--	---	----	----

*il existe des formes orodispersibles d'**olanzapine**, de **rispéridone** et d'**aripiprazole**

Bon à savoir: Le café et le thé peuvent induire des précipités insolubles et inactifs d'AP. Le tabac accélère l'élimination de la clozapine et de l'olanzapine.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines ne sont pas enregistrées officiellement pour la prescription chez l'enfant et l'adolescent, mais ces médicaments sont parfois administrés. L'effet indésirable le plus important est la sédation. Les autres risques sont les effets paradoxaux avec désinhibition, un risque de dépendance chez l'adolescent, l'ataxie et la dépression respiratoire. Leur prescription est déconseillée chez les jeunes patients; elle peut éventuellement se faire de manière ponctuelle chez un adolescent sans trouble important de la personnalité, suite à un stress aigu, à un état anxieux aigu, ou lorsqu'un tel traitement a déjà été instauré par un autre médecin.

Recommandations pour la pratique clinique

Agitation

Rappelons que le traitement médicamenteux n'est pas donné en première intention. On privilégie en premier lieu une prise en charge plus large avec une approche relationnelle. Limiter le nombre d'intervenants, le séparer de ses proches si leur présence est excitante. Sécuriser l'espace pour chercher à entrer en contact avec le patient, nommer son inquiétude et la nôtre quant au risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif. Recueillir le maximum d'indications, par le jeune ou ses proches, pour comprendre le contexte de la crise et l'éventuelle psychopathologie sous-jacente.

Causes possibles d'agitation : prise de toxique, décompensation psychotique, état maniaque, trouble anxieux, contexte de conflit.

L'objectif du traitement médicamenteux de l'agitation est la sédation. L'objectif du praticien est que ce traitement puisse être administré dans l'atmosphère la plus calme possible et si possible en s'orientant avec le diagnostic psychiatrique sous-jacent. La classe médicamenteuse la plus utilisée est celle des antipsychotiques ; les antihistaminiques et les benzodiazépines peuvent parfois aussi s'avérer utiles.

a) Antipsychotiques

Il est possible d'utiliser l'**olanzapine** (2,5-5 mg chez l'enfant, voire 10 mg chez l'adolescent), ou la **quétiapine** (25-50 mg, dès l'âge de 10 ans). La forme orodispersible de l'olanzapine (Zyprexa velotab) est pratique chez les patients agités. Si un traitement ponctuel par voie intramusculaire est nécessaire, l'**olanzapine** (2,5-5

mg) devrait progressivement la **promazine** qui était utilisée à raison de 25-50 mg à partir de l'âge de 12 ans. Faire attention à ne pas associer en intra-musculaire **olanzapine** et benzodiazépine, car risque de collapsus. La **lévomépromazine** et la **promazine** sont à éviter à cause du risque de prolongement de l'intervalle QT; de plus, ces antipsychotiques abaissent le seuil épiléptogène, sont anticholinergiques et provoquent des troubles cognitifs. Le **zuclopendixol** peut être utilisé chez l'adolescent par voie orale ou sous forme injectable lors d'une agitation aiguë avec agressivité importante dans le cadre d'un trouble schizophrénique avec délire paranoïaque, puis une forme dépôt peut être introduite. Il a une longue demi-vie (32 h). Trois jours après l'injection, sa concentration plasmatique est encore à un tiers de la valeur maximale. Comme pour les autres antipsychotiques typiques, on conseille néanmoins de l'éviter en raison de ses effets indésirables.

b) Antihistaminiques

Les antihistaminiques sont utilisés chez les patients avec lesquels une alliance est possible ; ils ont moins d'effets indésirables que les antipsychotiques, mais leur délai d'action est plus long et la sédation moins importante.

Les plus utilisés sont la **diphénhydramine (Benocten)** (gouttes, ou dès 12 ans : cp 50 mg), très sédative et **l'hydroxyzine (Atarax)** (sirop ou cp 25 mg), moins sédative que la première. Ils diminuent l'agitation et l'anxiété. La compliance au traitement est en général bonne, le traitement est bien toléré et sédatif. Les effets indésirables sont rares. Les antihistaminiques peuvent entraîner un effet paradoxal - plus fréquent lorsqu'on est en présence d'un retard mental, d'un dysfonctionnement cérébral d'origine organique ou chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 - et possèdent une action anticholinergique.

c) Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont à éviter chez les enfants (risque d'effets paradoxaux) et à utiliser avec prudence chez les adolescents (risque de pharmacodépendance). Des exceptions existent:

- si un traitement est déjà en cours ou si les antipsychotiques sont contre-indiqués à cause d'un risque cardiovasculaire (lors d'anorexie mentale par exemple), un clystère de **diazépam** peut alors être utilisé
- pour un sevrage de cannabis chez un jeune patient devant être hospitalisé: **oxazépam** 2 à 3 x 15 mg/j, durant 3 à 4 jours
- patients agités lors d'intoxication à l'alcool: dans ce cas, il y a nécessité d'une surveillance respiratoire (oxymétrie) en milieu somatique et une benzodiazépine peut éventuellement être prescrite.
- L'**oxazépam** 2 ou 4 mg est encore parfois utilisé en association avec la prazine (50 mg) sous forme injectable chez les adolescents de plus de 16 ans en cas d'agitation aiguë.

Le **lorazépam** est la benzodiazépine la plus prescrite, il agit vite et est éliminé sans métabolite actif.

En pratique, face à un jeune patient agité :

- 1) Approche relationnelle : pare-excitation, compréhension du problème sous-jacent
- 2) Si une médication est nécessaire, selon le degré d'urgence et de collaboration du patient :
 - a. Antihistaminique si le patient est collaborant ou connu et si l'état du patient permet d'attendre que le médicament agisse.
 - b. Quétiapine si un effet sédatif important et rapide est recherché et que le patient est suffisamment collaborant pour accepter une médication po.
 - c. Olanzapine orodispersible : lorsque le patient est moins collaborant et qu'une injection im pourrait s'avérer nécessaire.
 - d. Olanzapine im : lorsque le patient n'est pas collaborant.
 - e. BZD : lorsque les deux autres classes médicamenteuses sont contre-indiquées, en cas d'intoxication OH ou de sevrage de cannabis, si un ttt est déjà en cours.

Anxiété

Les **ISRS** sont efficaces dans le traitement des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent, en particulier la sertraline.

Les benzodiazépines sont à utiliser avec prudence (voir ci-dessus). Le **lorazépam** peut éventuellement être prescrit pour juguler la crise, en évitant une prescription à long terme.

En cas d'anxiété majeure, l'**olanzapine**, à raison de 2,5 mg chez le grand enfant et de 5 mg chez l'adolescent, peut permettre une sédation. Ce traitement, qui ne doit pas être maintenu, n'est pas reconnu par Swissmedic.

Une prescription ponctuelle de **diphénhydramine** ou d'**hydroxyzine** peut aussi s'avérer utile.

Trouble des conduites (agressivité-violence)

Règles générales

Le Trouble des Conduites (correspondant à des conduites agressives chroniques contre les personnes et/ou les objets, et non pas un état d'agitation aigu) est une entité clinique fréquente chez les enfants et les adolescents (2,1 % des enfants entre 8 à 15 ans).

L'approche est multiple lorsqu'un enfant ou un adolescent répond aux critères diagnostiques des troubles des conduites. L'élaboration de cette approche multiple repose sur :

- l'établissement d'un diagnostic structurel précis, qui implique une bonne compréhension du fonctionnement psychique et des conflits fantasmatiques sous-jacents.
- la place de l'enfant et de ses troubles au sein de la dynamique familiale et la nature des attitudes de chacun des parents en réponse aux troubles de l'enfant ;
- le retentissement des troubles sur les différents apprentissages, notamment scolaires ;
- la recherche d'une consommation de toxiques.

Une fois ces points documentés, le traitement va dès lors viser aussi bien l'affection de base que la conduite agressive en soi.

Traitement en fonction du diagnostic structurel

Nous pouvons identifier cinq diagnostics psychiatriques associés aux troubles des conduites :

1) Trouble bipolaire et labilité émotionnelle

Le traitement proposé est un stabilisateur de l'humeur. Le lithium agit, selon les études, sur les comportements agressifs. Le valproate aurait montré son efficacité dans les populations carcérales sur l'impulsivité. Ces deux traitements ont l'AMM pour les troubles de l'humeur à partir de 10 ans selon la FDA.

2) TDAH

Le traitement par psychostimulant (méthylphénidate) est préconisé. Il peut être associé à la clonidine qui a montré son efficacité (qui reste limitée) dans cette association.

3) Trouble envahissant du développement

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération sont utilisés en première intention (aripiprazole, olanzapine et rispéridone). La quétiapine n'a pas démontré son efficacité versus placebo.

4) Episodes dépressifs et/ou troubles anxieux

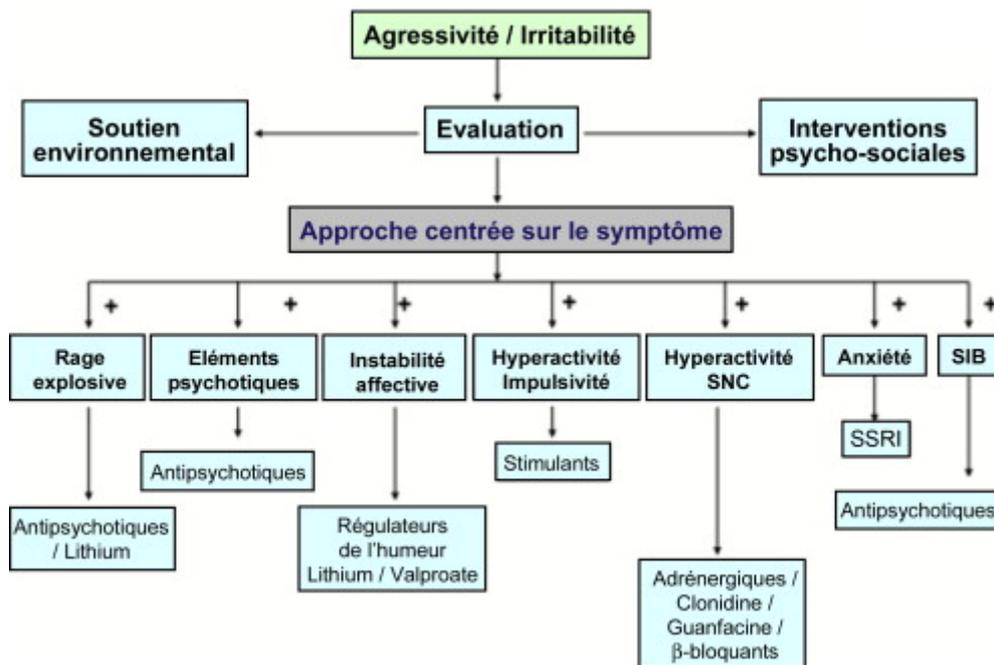
Les ISRS (en particulier fluoxétine) peuvent être utilisés mais leur prescription et en particulier le début de traitement se doit d'être prudent.

5) Addiction à une substance

Lorsque qu'un patient présentant d'un trouble des conduites souffre également d'une addiction à une substance (OH, cocaïne, héroïne, etc.), une prise en charge conjointe avec un addictologue est préconisée.

Les conduites agressives les mieux traitables par médicaments sont celles liées aux troubles de l'humeur (à l'aide d'un thymo-régulateur) ou dans le contexte d'un trouble psychotique avec déficit intellectuel (antipsychotiques). Ces points soulignent l'importance d'une prise en charge intégrée : bio-psycho-sociale d'un côté et individuel et familial de l'autre.

Arbre décisionnel



Source: Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. D'Ambrogio T. et Speranza M. dans : Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 60(1):52-61,2012

Troubles du sommeil

Antihistaminiques

Les antihistaminiques sont souvent prescrits par les pédiatres, plus rarement par les pédopsychiatres. Cette prescription est controversée dans la littérature. En tous les cas, la prescription ne devrait constituer qu'une aide ponctuelle (1 à 2 semaines). La **diphénhydramine, employée comme somnifère et sédatif**, est enregistrée en Suisse dès l'âge de 2 ans; l'**hydroxyzine, qui est sédatif et anxiolytique**, est enregistrée en Suisse dès l'âge de 1 an.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines et les substances apparentées sont prescrites, mais le plus parcimonieusement possible au vu des risques d'effets paradoxaux et de dépendance. Aucun de ces médicaments n'est enregistré au-dessous de l'âge de 15 à 18 ans: **zopiclone, zolpidem, flurazépam, témazépam**.

Autres médicaments

L'**hydrate de chloral** n'est plus utilisé. La **lévomépromazine** n'est à utiliser qu'à faibles doses (2mg/kg/j) dans des situations difficiles.

Trouble obsessionnel-compulsif

La **sertraline** représente le premier choix (après la thérapie cognitivo-comportementale) dès l'âge de 6 ans. Il n'y a pas de meilleur effet aux posologies élevées. La **fluvoxamine** est enregistrée dès l'âge de 8 ans.

Si le traitement est inefficace, il est possible d'ajouter un antipsychotique à faible dose, par exemple l'olanzapine ou la rispéridone. Si le traitement est toujours inefficace après 3 à 6 mois, un traitement de **clomipramine** peut être envisagé.

Enurésie nocturne

Les ADT à faible dose tels que la **clomipramine** (non enregistrée en Suisse dans cette indication) ou l'**imipramine** (10 à 20 mg le soir) sont utilisés, de même que la **desmopressine** (0,1 à 0,4 ml de gouttes nasales le soir, enregistrée en Suisse dès l'âge de 5 ans), qui est un analogue de l'hormone antidiurétique.

Déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)

Il est indispensable d'établir un diagnostic selon les critères CIM-10 ou DSM impliquant l'anamnèse, l'observation, les questionnaires de Conners (parents et enseignants) et un bilan neuropsychologique (WPPSI, WISC, CPT).

La prise en charge globale comprend :

- Mesures psychosociales
- Soutien pédagogique selon les difficultés spécifiques associées
- Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux n'est pas toujours nécessaire. Lorsqu'il l'est, le méthylphénidate (MPH) constitue le 1^{er} choix. On peut utiliser en 2^{ème} ligne l'atomoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline, commercialisé sous le nom de Strattera. Attention, le Strattera n'est pas remboursé par les caisses maladie en 1^{ère} intention en raison de son coût plus élevé. Il l'est en cas d'échec du MPH ou de contre-indication à celui-ci.

Les antidépresseurs comme l'imipramine et le bupropion peuvent être utilisés en cas d'échec avec le MPH et l'atomoxétine. La clonidine n'est en principe pas utilisée dans cette indication chez l'enfant.

1. PSYCHIATRIE DU DEVELOPPEMENT MENTAL

Il n'existe à ce jour pas de médication spécifique ni pour le retard mental, ni pour les troubles du spectre autistique chez la personne adulte. Le traitement psychopharmacologique vise le traitement de comorbidités psychiatriques de l'axe I et, surtout lors de situations aiguës, des comportements problématiques (auto- ou hétéro-agressifs).

Les patients souffrant d'un retard mental présentent des difficultés de communication verbale et non-verbale de sévérité variable. Chez des personnes avec un retard mental sévère ou profond, l'expression et la compréhension peuvent être extrêmement rudimentaires. Ce handicap a des conséquences importantes pour la conduite d'un traitement médicamenteux, car il entraîne:

- une difficulté à évaluer les symptômes et à poser des diagnostics. L'observation du comportement devient de plus en plus importante avec la sévérité de l'atteinte. C'est pour cette raison que les observations de l'entourage doivent être recueillies. Ces observations peuvent cependant diverger des constatations cliniques des soignants ;
- une difficulté à quantifier l'amélioration clinique ;
- une difficulté d'évaluer la présence et la gravité des effets indésirables, car les patients ou l'entourage ne les déclarent souvent pas spontanément ;
- une difficulté à comprendre le sens d'une plainte qui, chez certains patients peut, servir à accaparer l'attention du soignant ou la plainte des familles qui peuvent être méfiantes quant au traitement ;
- une difficulté à gérer la médication psychiatrique et somatique et d'éviter des erreurs d'administration chez des patients qui souvent ne peuvent pas avoir de rôle aussi actif qu'habituellement. Une communication efficace avec tout le réseau autour du patient est d'une importance primordiale, surtout avec le médecin traitant et les personnes gérant l'administration des médicaments.

Les patients avec un retard mental souffrent souvent de comorbidités somatiques, fréquemment d'intensité subclinique et non diagnostiquées. A titre d'exemple, on peut citer: une fonction rénale limite, des troubles de la conduction cardiaque, une susceptibilité à l'épilepsie, etc. De ce fait, il n'est pas rare d'observer des effets indésirables imprévisibles a priori. Toute investigation clinique ou biologique nécessite un investissement de l'entourage et des soignants (transports difficiles, possible agitation avec comportement problématique pendant les examens, nécessitant parfois une anesthésie générale pour certaines investigations).

Le patient souffrant d'un retard mental sévère ou profond ne peut souvent pas manifester verbalement son inconfort résultant de complications somatiques. Dans ce contexte, on peut citer: les maux de tête, les otites, les problèmes oculaires et dentaires, les reflux gastro-œsophagiens, les lésions au niveau des membres inférieurs, les plaies mal cicatrisées, les règles douloureuses ou la constipation sévère. Les troubles du sommeil sont également très fréquents et d'origine multifactoriels.

Les patients avec retard mental important sont davantage susceptibles de souffrir de comorbidités psychiatriques que la population générale. En règle générale, ces troubles comorbides sont traités en suivant les recommandations disponibles pour la personne adulte. Il est extrêmement important d'éviter la prescription à longue terme surtout de benzodiazépines et d'antipsychotiques lorsqu'ils sont utilisés hors-

indication pour traiter des comportements problématiques (agressivité, automutilations etc). En effet, les rares études ne montrent pas d'efficacité à long terme à induire une diminution de ces comportements problématiques ou à réduire leur sévérité. La polymédication psychotrope augmente le risque d'effets indésirables et son indication doit être soigneusement évaluée.

Antipsychotiques

Dans la population souffrant d'un retard mental, les antipsychotiques sont souvent prescrits lors de troubles du comportement (impulsivité, agressivité). Depuis la commercialisation des antipsychotiques atypiques, certains problèmes rencontrés antérieurement avec les antipsychotiques typiques peuvent être partiellement évités. A titre d'exemple, on peut citer les effets indésirables extrapyramidaux.

Les antipsychotiques atypiques administrés au long cours entraînent fréquemment une prise pondérale qui peut être substantielle et difficile à gérer. Cet effet indésirable peut avoir des conséquences graves sur l'image de soi, chez des patients déjà stigmatisés, ainsi que sur l'autonomie, déjà limitée. Lors d'une prise pondérale excessive, on peut observer l'abandon d'un éventuel travail ou de loisirs, avec un repli social important. Dans tous les cas, un dépistage systématique des effets indésirables, par exemple à l'aide de la Simpson Rating Scale, et la prise de l'avis de l'entourage sont impératifs, afin d'optimiser le confort des patients.

La **clozapine** est un traitement antipsychotique reconnu. Cependant, chez les patients souffrant d'un retard mental, le protocole prévu, avec de nombreuses prises de sang, la prise pondérale, le risque d'épilepsie et la contre-indication relative de la prescription concomitante de benzodiazépines rendent ce médicament peu maniable.

L'utilisation d'antipsychotiques atypiques sous forme dépôt permet, chez certains patients souffrant de comorbidités de la lignée psychotique, d'améliorer la compliance et l'efficacité du traitement.

Antidépresseurs

Lorsqu'un traitement antidépresseur est envisagé, le premier choix porte sur un **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)**. Les indications de base sont les troubles dépressifs et obsessionnels/compulsifs. Les ISRS et la **venlafaxine** pourraient éventuellement, à faibles doses, réduire la symptomatologie hétéro-agressive.

Les **antidépresseurs tricycliques** constituent des médicaments de deuxième choix. Pour tout patient dépressif, en particulier ceux souffrant d'un syndrome de Down, il est nécessaire d'exclure un dysfonctionnement thyroïdien.

Stabilisateurs de l'humeur

Les patients épileptiques souffrant d'un retard mental peuvent présenter des manifestations cliniques d'un trouble bipolaire. A l'exception du **lithium**, plusieurs stabilisateurs de l'humeur permettent de traiter à la fois un trouble de l'humeur et une épilepsie.

La **carbamazépine** peut diminuer la concentration plasmatique de certains médicaments par induction enzymatique hépatique.

Le **valproate** est un stabilisateur de l'humeur et un antiépileptique largement utilisé. Dans la phase initiale du traitement, des examens de laboratoire sont à prévoir

régulièrement (chaque 2 ou 3 mois pendant les 6 premiers mois) pour exclure une toxicité hépatique ou hématologique, qui peut être grave. Des réactions allergiques cutanées imposent l'arrêt de ce médicament.

Le **lithium** est un bon stabilisateur de l'humeur. Les inconvénients sont les effets indésirables surtout rénaux et thyroïdiens et la nécessité de formules sanguines fréquentes.

Anxiolytiques et sédatifs

Prescrire une anxiolyse est une décision fondée sur la sévérité de l'état clinique du patient, donc également sur la capacité de l'entourage de supporter les manifestations d'anxiété de celui-ci. Le principe à suivre est de garder des posologies limitées en quantité et en durée.

En cas de crise **d'agitation grave**, il est conseillé d'utiliser le **clonazépam** en première intention (1 à 2 mg par voie orale ou intramusculaire). Ce choix est recommandé au vu de la fréquente association de troubles épileptiques et de troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'un retard mental.

Antagoniste opioïde

La naltrexone a montré chez certains patients un effet bénéfique sur des comportements auto-ou hétéro-agressifs. Ce traitement nécessite un suivi particulièrement attentif au vu du potentiel d'effets indésirables, avec parfois une aggravation de la symptomatologie.

Recommandations pour la pratique

- a) Il convient par prudence d'introduire les traitements médicamenteux par paliers, en commençant par des doses faibles afin d'améliorer la tolérance.
- b) La cible clinique de chaque traitement doit être définie et l'efficacité de ce dernier évaluée sur des critères précis.
- c) Une autre difficulté spécifique à la population souffrant d'un retard mental et de troubles psychiatriques est la négociation du traitement avec le **représentant légal** du patient. Il s'agit fréquemment des parents du patient. Ces derniers ont parfois de la difficulté à accepter le traitement psychotrope de leur enfant/pupille. La mise en place du traitement nécessite un dialogue avec les familles. Les traitements doivent avoir l'approbation orale ou parfois, dans les situations spécialement complexes, écrite des représentants légaux.

2. PSYCHOTROPES CHEZ LA PERSONNE AGEE

Généralités

La prescription des médicaments psychotropes chez la personne âgée doit être adaptée en fonction de la diminution des capacités d'homéostasie, des multiples comorbidités et comédications, ainsi que de la modification physiologique des fonctions hépatique et rénale liée à l'âge, qui altère l'élimination médicamenteuse. La personne âgée est donc plus sensible à l'effet des médicaments pour des raisons pharmacodynamiques mais aussi pharmacocinétiques.

De nombreux psychotropes peuvent provoquer une sédation excessive, facteur de troubles de l'équilibre et de chutes (10% de chutes sont suivies d'un traitement orthopédique). Ils peuvent induire et aggraver un état confusionnel, des troubles cognitifs ou une incontinence sphinctérienne.

De manière générale, la règle est de toujours commencer par de faibles doses, d'en apprécier la tolérance et d'augmenter la posologie progressivement. Il s'agit également de fixer des objectifs clairs au traitement. Une réévaluation régulière de la pertinence du traitement médicamenteux, une évaluation des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques au moyen d'outils (carte des cytochromes du service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques des HUG, logiciels de calculs d'interactions tel que lexicomp aux HUG) et pharmacodynamiques (multitude de médicaments sédatifs notamment) et, dans la mesure du possible, une limitation de la prescription devraient être systématiquement effectués.

Les comprimés trop gros ou la multiplicité des doses doivent être évités. Ces précautions favorisent l'observance. Les formes galéniques en gouttes permettent une adaptation posologique très progressive. Ce mode d'administration souvent utilisé en début de traitement permet d'assurer une titration progressive. En revanche, en milieu ambulatoire, pour les patients prenant seuls leurs médicaments, les gouttes peuvent être à l'origine d'erreurs posologiques causées par des tremblements ou un trouble de la vision, par exemple.

Anxiolytiques et sédatifs

Les benzodiazépines (BZD) sont indiquées lors de troubles anxieux et de troubles du sommeil. Le traitement chronique par BZD est systématiquement déconseillé, néanmoins il est fréquent et le sevrage peut s'avérer difficile.

Pour le traitement des troubles anxieux, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) est cité dans les recommandations, plutôt qu'une BZD.

Le traitement médicamenteux de l'insomnie doit se faire après une enquête détaillée. Il convient de privilégier des thérapeutiques non médicamenteuses (hygiène de vie ou thérapies comportementales) plutôt qu'un recours systématique aux hypnotiques. Si l'insomnie est secondaire à un trouble psychiatrique (manie, état

dépressif, état confusionnel, etc.), il importe de traiter, comme chez l'adulte, la problématique de base.

Les troubles du sommeil liés à un syndrome douloureux aigu ou chronique, à un syndrome d'apnées du sommeil ou à un syndrome des jambes sans repos nécessitent une approche spécifique, quel que soit l'âge du patient.

Chez la personne âgée si on a recours à une BZD, il s'agit de prescrire une molécule à demi-vie courte et sans métabolite actif telles que le lorazépam ou l'oxazépam. Pour les troubles du sommeil, le zolpidem est une alternative.

Les personnes âgées présentent parfois des effets paradoxaux sous forme d'états d'excitation avec désinhibition et parfois confusion. Ceux-ci restent rares (moins de 1%) mais il convient d'y penser et, le cas échéant, d'arrêter le traitement si un lien chronologique est avéré.

Antidépresseurs

Le choix de l'antidépresseur se fait, comme chez l'adulte jeune, en fonction de la symptomatologie clinique, de l'anxiété et des troubles du sommeil concomitants, mais également en fonction des comorbidités somatiques et/ou psychiatriques. Par ailleurs, il faut accorder une grande importance à l'histoire médicale du patient, à ses antécédents psychiatriques éventuels et aux différentes expériences médicamenteuses rapportées par le patient, son entourage, ou notées dans le dossier.

La prescription des ISRS reste la stratégie de premier choix. Outre les effets indésirables classiques des ISRS (cf chapitre antidépresseurs), chez la personne âgée, il faut être particulièrement attentif à la survenue d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) qui doit être soupçonné devant une asthénie intense, une fatigabilité et/ou un état confusionnel. Le SIADH est favorisé par certaines associations médicamenteuses telles que ISRS et diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Concernant le risque hémorragique, selon les études épidémiologiques, le risque de saignements digestifs double en moyenne sous ISRS et l'âge étant en soi un facteur de risque de saignement digestif, ce risque est significativement plus élevé chez les patients de 80 ans et plus. Il est encore augmenté par la prise concomitante d'AINS, d'anti-aggrégants plaquettaires ou d'anticoagulants et chez ces patients, un antidépresseur moins sérotoninergique devrait être privilégié. En ce qui concerne les hémorragies cérébrales, les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à un risque augmenté, attribuable aux ISRS, chez la personne âgée, néanmoins, il semble également raisonnable d'opter pour une alternative en présence de facteurs de risque, telle qu'une hypertension, par exemple.

Lorsqu'on cherche un effet anxiolytique et sédatif, la mirtazapine ou la miansérine sont de bonnes alternatives, vu leur absence d'effets indésirables anticholinergiques, limitant le risque de confusion, de constipation et de rétention urinaire auquel les personnes âgées sont particulièrement sensibles.

En cas de résistance à un premier antidépresseur, on peut prescrire un autre ISRS ou la venlafaxine, ou prévoir une stratégie de potentialisation telle qu'utilisée chez l'adulte jeune. Il faut cependant remarquer que les hormones thyroïdiennes et le lithium sont en général contre-indiqués chez la personne âgée. Une absence de réponse doit amener à demander une surveillance plasmatique et à rechercher une cause somatique, relationnelle ou sociale pouvant conditionner la persistance de la dépression.

Les ATC sont à éviter en raison de leurs effets anticholinergiques centraux (risque de confusion +++) et périphériques (risque de constipation et de rétention urinaire) et de leur effet antihistaminique (sédation). Ils peuvent favoriser ou aggraver un état confusionnel, surtout s'il existe un trouble cognitif sous-jacent. La prolongation de la conduction intracardiaque ainsi que l'hypotension orthostatique avec risques de chute sont d'autres raisons pour limiter leur prescription chez la personne âgée.

Les manifestations de sevrage à l'arrêt des antidépresseurs restent une problématique fréquente et souvent méconnue. Elles peuvent se présenter sous forme d'état anxieux, de troubles du sommeil, d'une recrudescence de l'état dépressif et/ou d'état confusionnel (d'autant plus si la demi-vie d'élimination de l'antidépresseur est courte). L'arrêt du traitement devrait être progressif si la prescription a été de plus de 3 semaines.

Doses d'antidépresseurs conseillées en début puis en cours de traitement

Les doses initiales sont à adapter en fonction de l'âge du patient

Antidépresseurs	Doses
citalopram	4 à 20 mg
escitalopram	5 à 10 mg
sertraline	25 à 100 mg
venlafaxine	18,75 à 150 mg
duloxétine	15 à 60 mg
mirtazapine	7,5 à 30 mg
miansérine	30 à 60 mg
trazodone	25 à 75 mg

NB : 1. de part sa longue demi-vie et son potentiel d'interactions médicamenteuses, la fluoxétine n'est pas un antidépresseur de choix chez la personne âgée.

2. de part son effet anticholinergique et son potentiel d'interactions médicamenteuses la paroxétine n'est pas un antidépresseur de choix chez la personne âgée.

Stabilisateurs de l'humeur

Les stabilisateurs de l'humeur sont souvent continués, mais plus rarement introduits pour la première fois, chez la personne âgée.

Si le patient y répond et que le traitement est bien toléré, le lithium devrait être maintenu chez la personne âgée avec un suivi systématique de la fonction rénale. En cas de prescription de traitements hypotenseurs (IECA, diurétiques) ou lors de situations favorisant une déshydratation (forte chaleur, fièvre, infection, diarrhées, etc.), cette surveillance doit être intensifiée. Le risque d'hypothyroïdie est important, raison pour laquelle la fonction thyroïdienne doit être contrôlée une à deux fois par an. La nécessité d'une substitution thyroïdienne ne contre-indique pas la poursuite du lithium. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, dont les plus courantes sont avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'association lithium et antipsychotiques est susceptible d'augmenter les effets indésirables centraux de l'un et des autres.

La lithémie devrait être comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/l, mais il semblerait que 0,4 mmol/l soit la dose minimale efficace. Une intoxication est à craindre dès que les concentrations dépassent 0,8 à 1,0 mmol/l. L'intoxication au lithium comporte un risque léthal; l'hémodialyse est indiquée selon la lithémie.

La carbamazépine peut être utilisée en tenant compte de sa toxicité cardiaque, de l'induction enzymatique hépatique, de l'effet sédatif en début de traitement et du risque de chute.

Le valproate peut être aussi utilisé dans les troubles du comportement lors d'états démentiels. En dehors d'un état confusionnel, les complications sont l'hépatite, l'hyperammoniémie, la thrombocytopenie, la pancréatite et des tremblements. Plus rarement, le valproate peut être associé au développement ou à l'aggravation de troubles cognitifs et d'effets indésirables extrapyramidaux.

Un effet stabilisateur de l'humeur n'a pas été démontré pour la gabapentine qui possède toutefois des propriétés anxiolytiques. Son introduction doit être très graduelle pour éviter une trop forte sédation.

Certains antipsychotiques atypiques ont un effet stabilisateur de l'humeur. Ils sont cependant à éviter au-delà de 70 à 80 ans en raison du risque hypotenseur, anticholinergique et/ou de syndrome extrapyramidal. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux a été décrite avec plusieurs antipsychotiques chez les personnes âgées démentes.

Antipsychotiques

La prescription d'antipsychotiques atypiques plutôt que typiques est la règle chez la personne âgée. Cette pratique se justifie par l'équivalence d'efficacité, et le risque moindre d'effets indésirables extrapyramidaux. Les patients âgés sont particulièrement sensibles à ce type d'effets indésirables.

Les principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques sont la prise de poids et le syndrome métabolique. La surveillance de la prise pondérale, de même qu'une mesure de la glycémie et du bilan lipidique, au début de traitement

puis à l'état d'équilibre, devrait être effectuée comme chez l'adulte jeune. Par ailleurs, en raison de leur degré d'homéostasie diminué, les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles à l'effet hypotenseur des antipsychotiques. Il convient donc de les introduire de manière progressive.

Au cours des études cliniques avec la rispéridone et l'olanzapine chez des patients âgés avec des troubles cognitifs, une plus grande incidence d'accidents vasculaires cérébraux a été observée par rapport aux groupes placebo. Ce risque existe probablement aussi avec d'autres antipsychotiques. Ceci pose le problème du choix de la prescription, d'autant plus que l'efficacité des antipsychotiques lors des troubles comportementaux liés aux démences est médiocre.

Dans les états confusionnels, l'halopéridol peut être prescrit en raison de sa rapidité d'action, de sa puissance comme antipsychotique et de sa faible action anticholinergique. La surveillance quotidienne de la survenue d'un syndrome extrapyramidal est nécessaire pour décider de modifier les doses ou de changer de molécule.

3. PSYCHOTROPES ET GROSSESSE

Généralités

Durant la grossesse, il s'agit avant tout, dans la mesure du possible, de **privilégier une approche non médicamenteuse**. Toutefois, si le recours à des médicaments psychotropes est jugé indispensable, voici quelques points de repère afin d'optimiser la prise en charge :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
- Ne pas sous-doser un médicament psychotrope en cours de grossesse.
- Ne pas hésiter à augmenter la posologie en cas d'efficacité moindre d'un médicament psychotrope en cours de grossesse.
- Ne pas diminuer de façon systématique la posologie d'un médicament psychotrope avant l'accouchement.
- Ne pas arrêter abruptement un médicament psychotrope lors de la découverte d'une grossesse.
- Eviter les redondances thérapeutiques : choisir de préférence un seul médicament psychotrope, ou un seul médicament par classe (1 seul antipsychotique et/ou 1 seul antidépresseur et/ou 1 seul anxiolytique ...), à la dose minimale efficace.

Les risques liés à l'utilisation des psychotropes doivent être mis en perspective avec ceux liés à une maladie psychiatrique non traitée durant la grossesse. Une dépression majeure prénatale a été associée à des risques plus élevés de pré-éclampsie, de naissance prématurée, de bas poids de naissance et de complications néonatales, et constitue également le plus fort prédicteur d'une dépression post-partum. Par ailleurs, une dépression maternelle non traitée peut conduire à une auto-négligence, un isolement, un abus de substances, voire une tentative de suicide, sans parler des répercussions potentielles sur le couple parental et sur le développement affectif et cognitif de l'enfant. Par ailleurs, certaines études suggèrent une augmentation du risque de malformations en général, et cardiovasculaires en particulier, chez les enfants de patientes présentant une schizophrénie par rapport à la population générale, indépendamment d'un traitement antipsychotique.

Médicaments et grossesse

Tous les médicaments psychotropes passent la barrière placentaire. La décision d'utiliser un médicament pendant la grossesse devrait s'appuyer sur l'indication clinique du traitement, l'efficacité de la molécule considérée et sa toxicité potentielle pour la mère et le fœtus. Toutefois, pour de nombreux psychotropes introduits sur le marché depuis le début des années 1980, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer de manière décisive notamment si les bénéfices excèdent les risques tératogènes.

Dans la population générale, l'incidence de malformations cliniquement significatives décelées chez les enfants nés vivants est de l'ordre de 2 à 4% (environ autant sont décelées tardivement dans l'enfance). Le risque supplémentaire lié à une maladie ou à un médicament devrait donc être évalué en termes d'augmentation de cette incidence.

La phase de développement embryonnaire constituant la période d'organogenèse va du début de la 3^{ème} à la fin de la 8^{ème} semaine après la conception; c'est au cours de cette période que l'embryon est le plus vulnérable à l'effet d'agents potentiellement tératogènes. L'exposition à des substances tératogènes au cours des 15 premiers jours suivant la conception ne laisse généralement pas la possibilité à des malformations d'apparaître cliniquement, ou entraîne la disparition de l'œuf, selon la «loi du tout ou rien». La tératogenèse fait essentiellement référence aux malformations congénitales majeures qui surviennent au cours des 12 premières semaines de grossesse (ou d'aménorrhée) suite à la prise d'une substance, étant entendu que des facteurs tels que la dose et l'âge gestationnel au moment de l'imprégnation médicamenteuse, ainsi que la durée de cette dernière, constituent des éléments importants dans cette appréciation. Toutefois, elle fait aussi référence à la prise de médicaments psychotropes durant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre qui peut aussi avoir des effets délétères sur la croissance et/ou le développement fonctionnel du fœtus.

L'âge de l'embryon diffère de la durée d'aménorrhée de 2 semaines puisque, par convention, la grossesse est datée à partir du 1^{er} jour des dernières règles. La date de la conception pouvant être difficile à déterminer, la durée d'aménorrhée est préférée cliniquement. Par exemple, la formation du cœur et des gros vaisseaux prend place de la 5^{ème} à la 10^{ème} semaine, à compter du 1^{er} jour des dernières règles, donc à un âge embryonnaire de 3 à 8 semaines. La fermeture du tube neural survient entre la 5^{ème} et la 6^{ème} semaine d'aménorrhée, donc à un âge embryonnaire de 3 à 4 semaines, c'est-à-dire souvent bien avant que la grossesse ne soit connue.

Une ultrasonographie fœtale ciblée, conseillée notamment lors de la prise de **lithium**, de **carbamazépine**, de **valproate** et/ou de benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, peut permettre de détecter des malformations; si celles-ci sont graves, elles peuvent être identifiées entre la 18^{ème} et la 22^{ème} semaine de grossesse, laquelle, le cas échéant, peut être interrompue.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Données maternelles: la grossesse entraîne une modification de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) des médicaments psychotropes. L'acidité gastrique diminue, la vidange gastro-intestinale ralentit, le volume de distribution augmente et la concentration plasmatique d'albumine diminue à 70-80% des valeurs normales; le taux de filtration glomérulaire augmente d'environ 50% dès le 1^{er} trimestre et diminue au cours des 3 dernières semaines, avec retour à la norme juste après l'accouchement. Certaines voies enzymatiques hépatiques du métabolisme des médicaments sont modifiées avec diminution de l'activité du CYP1A2 et du CYP2C19 et augmentation de l'activité du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4 ainsi que de l'UGT1A4 et de l'UGT2B7.

Sur le plan pharmacodynamique, il faut éviter de prescrire à une femme enceinte des médicaments induisant une constipation, des nausées, une insomnie, une prise pondérale, une sédation, une tachycardie ou une hypotension orthostatique, afin de ne pas aggraver les manifestations parfois désagréables de la grossesse.

Données fœtales: tous les médicaments psychotropes passent la barrière placentaire. Les concentrations de la molécule-mère ou de ses métabolites chez le fœtus sont mal connues; elles peuvent être parfois plus élevées que chez la mère, en raison notamment des faibles capacités de métabolisation du fœtus. Durant la

période d'organogenèse, le risque tératogène est élevé, mais la maturation du système nerveux central (SNC) continue pendant toute la grossesse et cet organe reste ainsi vulnérable tout au long de la gestation.

Les catégories de risque d'emploi d'un médicament psychotrope pendant la grossesse sont parfois différentes selon le système de classification considéré. Les suivantes sont basées sur le système de classification de la FDA (Briggs et al., 2008):

- A:** pas de risque
- B:** risque peu vraisemblable
- C:** risque ne pouvant pas être écarté
- D:** risque reconnu
- X:** contre-indiqué pendant la grossesse

Dans la dernière édition de Briggs et al. (2011), les catégories de risque ci-dessus ont été retirées en raison d'un manque de nuance de ces dernières qui pouvaient amener à des interruptions de grossesse non nécessaires. En effet, la dose, la durée, la fréquence et la voie d'administration des psychotropes, de même que la période d'exposition de l'embryon, n'étaient pas prises en compte dans cette classification. Nous la maintenons néanmoins provisoirement dans l'attente de recommandations ultérieures plus précises.

Médicaments et allaitement

Il est souhaitable d'évaluer avec la mère son projet d'allaitement. En particulier, si elle compte arrêter l'allaitement dans un délai proche, il peut être préférable d'éviter d'exposer le nourrisson, s'il ne l'a pas été in utero. Cette décision doit prendre en compte l'importance de l'établissement du lien mère-enfant, qui est un élément prioritaire en cas de dépression post-partum.

La plupart des médicaments psychotropes sont liposolubles et passent dans le lait maternel en quantité variable. Des rapports portant sur la mesure des concentrations de différents médicaments psychotropes dans le lait maternel ainsi que dans le plasma des nourrissons ont été publiés dans la littérature. Toutefois, la mesure des concentrations de médicaments psychotropes dans le lait maternel est d'une utilité limitée, compte tenu des innombrables facteurs de variabilité. La mesure de la concentration plasmatique d'un médicament psychotrope chez le nourrisson constitue le meilleur indicateur d'une exposition à la médication. Pour la plupart des antidépresseurs (AD), la dose relative ingérée par le nourrisson est inférieure à 5% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg. La dose d'AD au-dessous de laquelle il n'y a pas d'effet clinique décelable chez le nourrisson n'est pas connue; cette incertitude a été contournée en choisissant de manière arbitraire, et en la présentant comme sûre, une valeur allant jusqu'à un maximum de 10% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Le calcul de la dose relative d'un médicament psychotrope ingérée par un nourrisson, en pourcentage de la dose maternelle, peut s'effectuer selon une des 2 formules suivantes:

Cm x 0,15 x 60 x 100/D

Cm (mg/l)	concentration de médicament dans le lait
0,15 (l/kg/j)	quantité de lait ingérée quotidiennement par l'enfant
60 (kg)	poids corporel maternel
D (mg)	dose quotidienne de médicament prescrite à la mère

Css x M/P x V

Css (mg/l)	concentration plasmatique de médicament chez la mère à l'état d'équilibre
M/P	rapport de concentration lait/plasma
V (0,15 l/kg)	volume de lait ingéré quotidiennement par l'enfant

L'influence de ces traitements sur le développement neurologique et psychologique de l'enfant reste mal connue. Certains auteurs recommandent d'éviter la prescription de médicaments psychotropes en général pendant l'allaitement ou de stopper celui-ci si une molécule de ce type doit être administrée à la mère, tandis que d'autres considèrent l'allaitement possible. En tous les cas, l'exposition d'un enfant à un médicament psychotrope est considérablement moins grande par le lait maternel que par le transfert placentaire. Théoriquement, l'allaitement par une mère qui poursuit le traitement médicamenteux psychotrope pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi, à l'inverse, aggraver des manifestations cliniques secondaires à une imprégnation fœtale.

L'immaturation des processus métaboliques du nouveau-né, et notamment des mécanismes d'excrétion, peut conduire à une accumulation de la molécule-mère et/ou des métabolites. A partir de 10 semaines, un enfant né à terme présente théoriquement moins de risques d'effets indésirables, compte tenu du degré de maturation de son système enzymatique oxydatif hépatique. Il convient de surveiller étroitement l'apparition de signes pouvant évoquer des effets indésirables chez le nourrisson.

Pharmacocinétique

Les facteurs influençant l'excrétion d'un médicament dans le lait maternel sont nombreux: concentration plasmatique maternelle de la molécule au moment de la tétée; composition du lait, notamment sa teneur en lipides qui varie au cours d'une tétée, selon le moment de la journée et même la saison de l'année; différence de pH entre le lait et le plasma; propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques du médicament (pKa, liposolubilité, liaison aux protéines plasmatiques, poids moléculaire, demi-vie et degré d'ionisation de la molécule). Un médicament est davantage susceptible de passer dans le lait maternel lorsqu'il est liposoluble, faiblement lié aux protéines plasmatiques, de bas poids moléculaire et que sa demi-vie est longue. De manière générale, les quantités de médicaments psychotropes passant dans le lait maternel sont faibles, à l'exception du lithium et dans une moindre mesure de la lamotrigine. L'excrétion des médicaments dans le lait maternel est la plus importante durant la phase colostrale, donc au cours de la 1^{ère} semaine après l'accouchement.

Pharmacodynamique

La relation entre la dose d'un médicament psychotrope et ses effets a rarement été étudiée chez des nouveau-nés allaités. Même si les quantités de médicaments qui passent dans le lait restent faibles, on ne peut pas exclure un risque d'effets indésirables chez le nourrisson dont le système enzymatique hépatique et la barrière hémato-encéphalique sont immatures, la clairance rénale et le taux d'albumine sérique bas, et la vidange gastrique lente.

Développement post-natal

La question du développement post-natal d'enfants ayant été exposés à des médicaments psychotropes durant la grossesse et/ou l'allaitement est préoccupante. Le développement du cerveau durant la grossesse se fait par une surproduction de neurones et d'axones, qui sont ensuite détruits par apoptose; la connectivité entre neurones, et entre neurones et cellules musculaires, se construit ainsi de façon plus spécifique. Au cours de ce développement, certains neurones changent les neurotransmetteurs qu'ils expriment, des récepteurs pour les neurotransmetteurs apparaissent sur des neurones qui ne les expriment plus chez l'adulte, etc. La migration et l'organisation neuronales se produisent principalement durant la 2^{ème} moitié de la grossesse. Ce développement comporte très certainement des périodes sensibles, où des influences à long terme sont possibles suite à une imprégnation par des médicaments psychotropes.

Les effets d'une exposition in utero, et/ou par le biais de l'allaitement, aux AD ont été investigués chez des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans. Dans la plupart des études, aucune différence en termes de quotient intellectuel global, de comportement et de développement du langage n'a été mise en évidence entre les enfants exposés in utero aux AD et ceux non exposés.

Cependant, dans quelques études, un léger retard du développement psychomoteur ainsi que des modifications de la perception du langage et des comportements socio-émotionnel et adaptatif ont été notés chez les enfants exposés in utero aux AD. Par ailleurs, une atténuation des réponses biologiques et comportementales à une douleur aiguë, mise en évidence chez des enfants âgés de 2 jours, exposés aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) in utero et par le biais de l'allaitement, persistait à l'âge de 2 mois. Une modification de la configuration des réponses au stress sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une réduction du taux basal de cortisol dans la salive et le cordon ombilical ont été documentées chez des enfants exposés in utero aux ISRS, comparativement à ceux non exposés.

Dans une étude rétrospective, l'exposition in utero au **bupropion**, spécialement durant le 2^{ème} trimestre, était fortement associée avec un risque augmenté de diagnostic ou de traitement de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants à l'âge de 5 ans, tandis que l'exposition in utero aux ISRS ne l'était pas (Figuroa et al., 2010). Dans une étude de cohorte (Laugesen et al., 2013) et une étude cas-contrôles (Clements et al., 2014), l'exposition in utero aux AD était associée à un risque significativement augmenté de TDAH chez des patients âgés de 2 à 19 ans, même après ajustement pour état dépressif maternel dans une étude (Clements et al., 2014).

Dans une méta-analyse de 4 études cas-contrôles, la prise d'ISRS durant la grossesse était associée avec une augmentation significative du risque de TSA chez les enfants, un lien de causalité restant toutefois à être confirmé (Man et al., 2015). Même si un lien causal entre prise d'AD durant la grossesse et augmentation du risque de TSA était démontré, ce qui n'est pas le cas, cette dernière serait très faible

(Andrade, 2013; Petersen et al., 2014; Man et al., 2015). La prise d'AD pendant la grossesse pourrait simplement être un marqueur de la sévérité de la maladie dépressive sous-jacente (Petersen et al., 2014).

Enfin, dans une étude chez des enfants exposés in utero aux ISRS et évalués entre l'âge de 2 et 6 ans, ceux avec des antécédents de toxicité néonatale avaient un risque augmenté d'anomalies socio-comportementales.

De manière générale, les effets défavorables d'une dépression maternelle non traitée sur le développement foetal semblent mieux établis que ceux des AD (Ornoy et Koren, 2014). Il reste toutefois difficile de distinguer entre les conséquences d'une exposition in utero aux AD et les effets d'un trouble de l'humeur maternelle anténatale, ces derniers étant par ailleurs modulés par le génotype du SLC6A4 des enfants.

Les études sur le devenir à long terme des enfants exposés in utero aux antipsychotiques (AP) sont très rares. Aucune différence quant au comportement et au quotient intellectuel n'a été mise en évidence entre des enfants avec, et d'autres sans, antécédents d'exposition in utero aux AP typiques, suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Le quotient intellectuel, mesuré à l'âge de 4 ans, était similaire chez 2'141 enfants exposés aux phénothiazines durant le 1^{er} trimestre de grossesse et chez 26'217 enfants non exposés.

Un retard de développement dans les domaines cognitif, moteur, socio-émotionnel et adaptatif a été observé chez des enfants âgés de 6 mois, exposés in utero à divers AP atypiques, comparativement à des enfants non exposés; ces différences n'étaient plus présentes à l'âge de 12 mois (Peng et al., 2013).

Des traits dysmorphiques, un retard de croissance intra-utérin et post-natal ainsi que des anomalies du SNC ont été décrits chez 8 enfants exposés in utero à l'**oxazépam** ≥ 75 mg/j., ou au **diazépam** ≥ 30 mg/j.; un syndrome tératogène aux benzodiazépines a été évoqué, mais non confirmé par la suite. Dans une revue de la littérature concernant 550 enfants exposés in utero aux benzodiazépines et suivis jusqu'à l'âge de 4 ans, aucune séquelle neurocomportementale n'a été mise en évidence.

Dans une étude, l'évolution, basée sur le témoignage des mères, de 60 enfants exposés au **lithium** durant le 1^{er} ou les 3 trimestres de grossesse, et nés sans malformations (apparemment normaux à la naissance), a été comparée à celle de 57 de leurs frères et sœurs non exposés au lithium; l'âge moyen était de 7,3 ans pour le groupe exposé et de 12,2 ans pour le groupe non exposé; l'auteur a conclu que si les enfants exposés au **lithium** in utero étaient nés sans malformations, ils n'étaient pas à plus hauts risques de développer des anomalies que les autres enfants. Une autre étude, chez des enfants âgés de 2,5 à 6 ans, nés de mères bipolaires, dont 10 exposés in utero au **lithium** et 10 non exposés, n'a pas mis en évidence de différences quant au développement cognitif (QI moyen 106 versus 110) et comportemental. Dans une étude chez 15 enfants, âgés de 3 à 15 ans, exposés in utero au **lithium**, la croissance, ainsi que le développement neurologique, cognitif et comportemental étaient dans les normes.

De manière générale, l'exposition in utero à une monothérapie de **lamotrigine** ou de **carbamazépine** ne semble pas avoir d'effets délétères majeurs sur le neurodéveloppement chez des enfants évalués jusqu'à l'âge de 8 ans.

Cependant, dans une étude de cohorte chez 186 enfants, âgés de 6 à 90 mois (moyenne 34,7 mois), nés de 108 mères épileptiques, l'exposition in utero à une

monothérapie de **valproate** (n=58) et de **carbamazépine** (n=49), mais pas de **lamotrigine** (n=35), avait un effet préjudiciable significatif sur le neurodéveloppement, comparativement aux enfants contrôles (n=44).

Dans la plupart des études, les enfants de mères épileptiques, exposés in utero au **valproate**, présentaient une réduction significative de l'intelligence verbale, une altération de la mémoire, des troubles du développement et des problèmes comportementaux. Les enfants exposés in utero à une monothérapie de **valproate** ont un risque augmenté d'altération cognitive, comparativement à ceux exposés à une monothérapie de **carbamazépine** ou de **lamotrigine** (Meador et al., 2013).

Les enfants exposés in utero au **valproate**, et possiblement à la **carbamazépine**, pourraient avoir un risque augmenté de TDAH (Cohen et al., 2013).

Par ailleurs, quelques cas anecdotiques et 3 études ont suggéré un lien entre exposition in utero au **valproate** et TSA. Cette association a été confirmée dans une étude de cohorte rétrospective, basée sur la population, qui a montré que l'exposition au **valproate** durant la gestation était associée avec un risque significativement augmenté de TSA en général, et d'autisme infantile en particulier, chez des enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 à 14 ans (Christensen et al., 2013).

Il est actuellement établi par l'expérimentation animale que des atteintes précoces du SNC peuvent n'avoir de traduction clinique qu'à la puberté ou à l'âge adulte. Des études animales ont mis en évidence des modifications neurodéveloppementales permanentes après exposition prénatale aux psychotropes.

REFERENCES

Andrade C.: Antidepressant use in pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a critical examination of the evidence. *J. Clin. Psychiat.* 74(9):940-941,2013.

Briggs G.G. et al.: *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* Ninth edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 2011.

Christensen J. et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309(16):1696-1703,2013.

Clements C.C. et al.: Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol. Psychiat.* 2014.

Cohen M.J. et al.: Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 29(2):308-315,2013.

Figueroa R.: Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 31(8):641-648,2010.

Gur T.L. et al.: Central nervous system effects of prenatal selective serotonin reuptake inhibitors: sensing the signal through the noise. *Psychopharmacol.* 227(4):567-582,2013.

Laugesen K. et al.: In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open* 3(9):e003507,2013.

Man K.K. et al.: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 49C:82-89,2015.

Meador K.J. et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 12(3):244-252,2013.

Ornoy A. & Koren G.: Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: on the way to resolving the controversy. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 19(3):188-194,2014.

Peng M. et al.: Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacol.* 228(4):577-584,2013.

Petersen I. et al.: Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autistic symptoms in young children: another red herring? *Br. J. Psychiat.* 205(2):105-106,2014.

Antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques

C amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine

Térogénèse: les études portant sur la prise d'AD tricycliques (ADT) pendant la grossesse ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures (MM) dans la majorité d'entre elles. Toutefois, dans une étude de cohorte, une association entre **clomipramine** et risque augmenté de MM en général, et cardiovasculaires en particulier, a été notée; sa prescription est ainsi déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Vu le manque d'évidence en faveur d'une supériorité des ADT pendant la grossesse en termes de risques térogènes, cette classe de médicaments ne devrait plus être considérée comme la plus sûre dans ce contexte. Le cas échéant, la **nortriptyline** est à préférer en raison d'effets indésirables anticholinergiques moindres.

Une augmentation de la dose d'AD peut s'avérer nécessaire à la fin du 2^{ème} ou au début du 3^{ème} trimestre.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés respiratoires, cyanose, agitation, irritabilité, difficultés à téter, troubles de la thermorégulation et du tonus musculaire, myoclonies, hyperréflexie, léthargie, insomnie, hypoglycémie, tremblements, mouvements anormaux, hyperexcitabilité, troubles de la motilité intestinale, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, rétention urinaire, sudations profuses et convulsions, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des ADT jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie s'estompait généralement après 1 à 2 semaines.

Une toxicité néonatale peut représenter des effets indésirables et/ou des manifestations de sevrage secondaires à une imprégnation in utero par un ADT. De manière générale, des effets indésirables attestant d'une imprégnation in utero impliquent qu'une symptomatologie soit présente dès la naissance, alors que des manifestations de sevrage peuvent être plus ou moins différées selon la demi-vie d'élimination de la molécule incriminée.

Autres antidépresseurs

C bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, sertraline, trazodone, venlafaxine

D paroxétine ainsi que citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine,

sertraline et venlafaxine si pris dans la 2^{ème} moitié de la grossesse

catégorie de risque non précisée: agomélatine, miansérine, moclobémide, réboxétine

Etudes précliniques chez les rongeurs

De nombreux travaux effectués chez les rongeurs ont démontré que l'administration d'ISRS in utero ou pendant la période postnatale précoce induit des modifications dans la formation des circuits cérébraux. Il a pu être par exemple démontré que les ISRS administrés pendant des phases précoces du développement perturbent la mise en place de la connectivité thalamo-corticale. Ces altérations précoces dans l'établissement des circuits neuronaux ont des conséquences comportementales durables sur le long terme. Une fois atteint l'âge adulte, les rongeurs ayant été

exposés à des ISRS pendant des phases précoces du développement présentent des phénotypes complexes de type anxio-dépressifs. Il faut mentionner que les doses d'ISRS utilisées dans ces études précliniques sont comparables à celles prescrites chez l'homme dans un contexte clinique. Les résultats de ces études effectuées chez les rongeurs indiquent donc clairement que les ISRS modifient le développement cérébral et de façon préoccupante induisent des conséquences comportementales sur le long terme. Le mécanisme moléculaire est probablement lié au blocage chronique du transporteur à la sérotonine qui est exprimé très tôt pendant le développement cortical, déjà à partir de la 11^{ème} semaine de gestation chez l'homme.

Etudes chez l'homme

Tératogénèse: les études et les méta-analyses portant sur la prise d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse ne suggèrent pas d'augmentation du risque de MM en général, ou cardiaques en particulier, dans la majorité d'entre elles.

La **mirtazapine** n'a pas été associée à une augmentation du risque de MM dans une étude de suivi prospectif (n=108) et 2 études rétrospectives (n=422). La **mirtazapine** 7,5 à 45 mg/j par voie orale, ou 6 à 30 mg/j par voie intraveineuse, a été administrée avec succès à 14 patientes entre la 5^{ème} et la 40^{ème} semaine de grossesse pour traiter un état dépressif et/ou des vomissements incoercibles; dans tous les cas, l'humeur s'est améliorée et/ou les nausées et les vomissements ont diminué ou disparu; tous les enfants sont nés en bonne santé, entre la 34^{ème} et la 40^{ème} semaine de gestation.

La **fluvoxamine** est l'ISRS le moins étudié lors de grossesse. Il n'y a pas de données pour l'**agomélatine**, et des données très limitées pour le **moclobémide**, la **miansérine**, la **réboxétine** et la **trazodone**.

Toutefois, dans plusieurs études et méta-analyses récentes, un risque augmenté de MM en général, et/ou cardiaques en particulier (surtout anomalies du septum interventriculaire et obstruction du flux ventriculaire droit), associé à la prise d'ISRS, notamment de **paroxétine** et de **fluoxétine**, mais aussi de **bupropion**, au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, a été noté.

Dans une méta-analyse de 27 études publiées jusqu'au 30.06.10, l'exposition in utero aux AD était associée à une augmentation non significative du risque de MM (RR 1,07 IC 0,99-1,17 p=0,095), et à une augmentation significative du risque malformations cardiovasculaires (RR 1,36 IC 1,08-1,71 p=0,008), en particulier septales (RR 1,40 IC 1,10-1,77 p=0,005); la **paroxétine** était associée à un risque significativement augmenté de malformations cardiovasculaires (RR 1,43 IC 1,08-1,88 p=0,012) (Grigoriadis et al., 2013).

Dans une méta-analyse de 19 études publiées jusqu'en juin 2011, l'exposition in utero aux ISRS en tant que classe était associée à une augmentation faible mais significative du risque de MM (OR 1,10 IC 1,03-1,16), en particulier la **fluoxétine** (OR 1,14 IC 1,01-1,30) et la **paroxétine** (OR 1,29 IC 1,11-1,49), mais non le **citalopram/escitalopram** et la **sertraline**; les ISRS en tant que classe n'étaient pas associés à une augmentation significative du risque de malformations cardiaques, alors que la **paroxétine** (OR 1,44 IC 1,12-1,86) l'était, mais non le **citalopram/escitalopram**, la **fluoxétine** et la **sertraline** (Myles et al., 2013).

Dans une étude de cohorte danoise, ayant inclus 72'280 grossesses, l'utilisation d'ISRS durant le 1^{er} trimestre était associée à une augmentation significative du risque de malformations cardiaques sévères (MCS) (AOR 4,03 IC 1,75-9,26), sans lien avec le status socio-économique (Knudsen et al., 2014).

Dans une étude de cohorte québécoise, comparativement au groupe de référence constitué de femmes déprimées/anxieuses non traitées avec des AD (n=14'868), la prise de **sertraline** (en moyenne 74,2 mg/j) au cours du 1^{er} trimestre (n=366) était associée à une augmentation non significative du risque de MM (ORA 1,11 IC 0,81-1,52), mais avec un risque significativement augmenté de malformations septales (RR 1,34 IC 1,02-1,76) et de craniosynostose (RR 2,03 IC 1,09-3,75); la prise d'ISRS autres que la sertraline au cours du 1^{er} trimestre était associée avec un risque significativement augmenté de craniosynostose (RR 2,43 IC 1,44-4,11) et de malformations musculo-squelettiques, ce qui suggère un effet de classe (RR 1,28 IC 1,03-1,58) (Berard et al., 2015).

De manière générale, les données disponibles suggèrent que l'augmentation du risque de MM liées à la prise d'IRS pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est susceptible d'être faible en termes de risques absolus. La prescription de **paroxétine**, de **fluoxétine** et de **bupropion** est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Toutefois, chacun des ISRS les plus souvent utilisés a été impliqué dans la survenue de malformations dans au moins une étude, et il est ainsi difficile de conclure qu'un ISRS est plus sûr qu'un autre.

La prise d'AD pendant la grossesse est associée à un risque augmenté de pré-éclampsie, avec des effets modestes des ISRS et des effets beaucoup plus marqués des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ainsi que des ADT (Olivier et al., 2013).

Les résultats de plusieurs études et méta-analyses suggèrent que la prise d'AD en début de grossesse est associée à un risque modestement augmenté d'avortements spontanés cliniquement reconnus (Yonkers et al., 2014). Toutefois, dans une large étude de cohorte, le risque d'avortements spontanés était augmenté de façon similaire chez les patientes exposées aux ISRS en début de grossesse et chez celles qui avaient stoppé l'ISRS 3 à 12 mois avant la grossesse, comparativement à une non exposition (Andersen et al., 2014).

Dans une méta-analyse de 28 études publiées jusqu'au 01.12.12, la prise d'AD durant la grossesse augmentait significativement le risque de naissance avant terme (28 études RR 1,69 IC 1,52-1,88 p<0,001) et de bas poids de naissance (< 2,5 kg) (15 études RR 1,44 IC 1,21-1,70 p<0,001) (Huang et al., 2014). Dans une méta-analyse de 41 études publiées jusqu'au 12.09.12, la prise d'AD durant la grossesse, en particulier durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (ORA 1,96 IC 1,62-2,38), augmentait significativement le risque de naissance avant terme, même après contrôle pour le diagnostic de dépression (Huybrechts et al., 2014).

Dans une méta-analyse de 7 études, le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) était faiblement mais significativement augmenté chez les enfants exposés aux ISRS en fin de grossesse (5 études OR 2,50 IC 1,32-4,73 p=0,005) avec un NNTH estimé entre 286 et 351, mais pas chez ceux exposés en début de grossesse (3 études OR 1,23 IC 0,58-2,60 p=0,58) (Grigoriadis et al., 2014). Des symptômes respiratoires très précoces pourraient s'inscrire dans le contexte d'une forme réversible d'HPPN plutôt que dans celui d'un syndrome de sevrage. En tous les cas, le risque absolu d'HPPN lors d'une exposition in utero aux IRS est extrêmement faible et ne justifie pas d'éviter ou d'interrompre le traitement AD en fin de grossesse.

Les concentrations d'AD et, le cas échéant, de leurs métabolites ont été mesurées dans le cordon ombilical et le sang maternel au moment de l'accouchement; les rapports de concentrations enfant/mère étaient le plus bas pour la **sertraline** et la **paroxétine**, et le plus élevé pour le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine**, ce qui suggère que le fœtus est le moins exposé avec la **sertraline**, et le plus exposé avec le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine**.

Le métabolisme des AD se modifie durant la grossesse, et une augmentation de la dose peut s'avérer nécessaire à la fin du 2^{ème} ou au début du 3^{ème} trimestre. Par contre, la concentration plasmatique des AD métabolisés par le CYP2D6 a tendance à augmenter, sans changement de la dose, chez les métaboliseurs lents. En tous les cas, une relation concentration plasmatique/réponse clinique n'a pas été clairement établie pour les ISRS.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés respiratoires, tachypnée, apnées, cyanose, troubles du tonus musculaire, hyperréflexie, agitation, irritabilité, pleurs incessants, difficultés à téter, léthargie, troubles du sommeil, myoclonies, tremblements, tachycardie, bradycardie, sudations, vomissements, hypoglycémie, hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, troubles de la thermorégulation, convulsions, scores d'Apgar bas et risque augmenté d'admission aux soins intensifs a été rapportée chez 20 à 30% des nouveau-nés dont la mère avait pris un IRS jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, le plus souvent peu sévères, débutaient entre 0 et 4 à 7 jours après la naissance et duraient entre 3 jours et 1 à 2 semaines dans la plupart des cas, rarement davantage. Une toxicité néonatale a été rapportée le plus souvent en association avec la **fluoxétine** et la **paroxétine**. Ces manifestations pourraient être souvent mieux expliquées par une activité sérotoninergique élevée au niveau du SNC plutôt que par un syndrome de sevrage, une combinaison des 2 étant aussi possible. Un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 et/ou de métaboliseur rapide de la monoamine-oxydase A chez l'enfant pourrait constituer des facteurs de risque de toxicité néonatale lors d'une exposition aux IRS en fin de grossesse.

Troubles du rythme cardiaque, prolongation transitoire du QTc, réduction de la sérotonine plaquettaire et hémorragies cérébrales ont été rarement décrits chez des nouveau-nés exposés in utero aux IRS. La survenue d'une entérocolite nécrosante a été rapportée chez des enfants exposés in utero à l'**escitalopram**, à la **paroxétine** et à la **venlafaxine**, allaités ou non.

Il n'est pas prouvé que la diminution ou l'arrêt des AD en fin de grossesse permette d'éviter ou de limiter la survenue d'une toxicité néonatale (Warburton et al., 2010).

Antidépresseurs et allaitement

Dans une analyse de données, issues de 57 études publiées entre 1966 et juillet 2002 où les concentrations d'AD dans le plasma et le lait maternels et/ou le plasma des nourrissons ont été mesurées, la **nortriptyline**, la **paroxétine** et la **sertraline** produisaient des concentrations plasmatiques indétectables chez la plupart des enfants, et ont été considérées comme les molécules de choix pour une patiente qui allaite. La prise d'IRS a été associée à une diminution de la quantité de lait, de même qu'à une activation différée de la sécrétion lactée (> 72 heures après l'accouchement). La **fluvoxamine** et l'**escitalopram** sont les ISRS les moins étudiés lors de l'allaitement.

La dose relative d'IRS ingérée par un nourrisson est la plus basse avec la **fluvoxamine**, la **paroxétine** et la **sertraline**, et la plus élevée avec le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine**. Sur la base de ces données et compte tenu du risque d'accumulation de l'AD chez le nourrisson, le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine** ne sont pas des molécules de 1^{er} choix pour une femme qui allaite. Il n'y a cependant aucun argument péremptoire pour changer un IRS contre un autre, moins excrété dans le lait, si le bénéfice clinique maternel est bon. Le cas échéant, l'AD prescrit pendant la grossesse peut être poursuivi, dans la mesure où l'exposition d'un enfant par le biais de l'allaitement est bien moindre que par celui du placenta.

Il n'y a pas de données pour la **miansérine**, le **moclobémide**, et la **trazodone** et des données très limitées pour le **bupropion**, la **duloxétine**, la **mirtazapine** et la **réboxétine**. Il y a un risque d'accumulation chez un enfant allaité par une mère sous **fluoxétine**, vu la très longue demi-vie d'élimination de cet AD.

Risques pour le nourrisson: symptômes gastro-intestinaux, troubles de la régulation de la glycémie, agitation, irritabilité, difficultés à téter, somnolence, léthargie, troubles du sommeil, nervosité, tachypnée et hypotonie ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous AD, exposés ou non in utero. Une absence d'effets indésirables a toutefois été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous AD.

Troubles du sommeil, vomissements et convulsions ont été rapportés chez 2 enfants de 6 mois, allaités par une mère sous **bupropion**.

Somnolence, détresse respiratoire, difficultés à téter et à déglutir, pâleur, hypotonie et vomissements ont été décrits chez des nouveau-nés allaités par une mère sous **doxépine**, exposés ou non in utero; cet AD devrait être évité durant l'allaitement.

Des manifestations de sevrage peuvent rarement survenir chez l'enfant à l'arrêt de l'allaitement par une mère sous AD.

Extraits de millepertuis

Grossesse

Catégorie de risque **C**.

Aux Etats-Unis, le Jarsin®300 est considéré comme un supplément diététique et n'a pas été évalué par la FDA.

Dans une étude de cohorte prospective, le taux de malformations majeures était similaire parmi 38 enfants exposés in utero au millepertuis durant le 1^{er} trimestre de grossesse, 48 enfants exposés aux AD conventionnels et 51 enfants non exposés à des agents tératogènes connus.

Allaitement

La concentration plasmatique d'**hyperforine**, mesurée chez 3 enfants allaités tout ou partiellement par des mères sous Jarsin® 900 mg/j, était inférieure à la limite de quantification chez tous les enfants; aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ces enfants, ni chez d'autres, exposés ou non in utero, chez lesquels la concentration plasmatique n'a pas été mesurée. Coliques, somnolence et léthargie ont été décrites chez des enfants allaités par une mère sous millepertuis, exposés ou non in utero.

Dans une étude, le rapport de concentration lait/plasma d'**hyperforine** variait entre 0,04 et 0,13. La dose relative d'**hyperforine** ingérée par un enfant a été calculée entre 0,9 et 2,5% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Recommandations

Grossesse

	A privilégier	A éviter	Remarques
1 ^{er} trimestre	sertraline ou reprendre un AD associé avec une bonne réponse clinique par le passé sauf la paroxétine	clomipramine bupropion fluoxétine paroxétine	si patiente a bien répondu sous clomipramine, bupropion ou fluoxétine, poursuivre le traitement
2 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	fluoxétine paroxétine	fluoxétine et paroxétine plus souvent associées avec toxicité néonatale
3 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	fluoxétine paroxétine	

Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
nortriptyline paroxétine sertraline	fluoxétine	le cas échéant, poursuivre AD prescrit pendant la grossesse

A surveiller

- Sédation, agitation, irritabilité, perturbations du sommeil, effets indésirables gastro-intestinaux, difficultés à téter, prise pondérale insuffisante.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement et mesurer la concentration plasmatique de l'AD chez la mère et l'enfant.

Cave : l'allaitement par une mère qui continue le traitement AD pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation fœtale.

REFERENCES

Andersen J.T. et al.: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet. Gynecol.* 124(4):655-661,2014.

Berard A. et al.: Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015.

Grigoriadis S. et al.: Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J. Clin. Psychiat.* 74(4):e293-e308,2013.

Grigoriadis S. et al.: Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348:f6932,2014.

Huang H. et al.: A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen. Hosp. Psychiat.* 36(1):13-18,2014.

Huybrechts K.F. et al.: Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(3):e92778,2014.

Knudsen T.M. et al.: Increased risk of severe congenital heart defects in offspring exposed to selective serotonin-reuptake inhibitors in early pregnancy – an epidemiological study using validated EUROCAT data. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:333,2014.

Myles N. et al.: Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust. N. Z. J. Psychiat.* 47(11):1002-1012,2013.

Olivier J.D. et al.: The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front. Cell. Neurosci.* 7:73,2013.

Warburton W. et al.: A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiat. Scand.* 121(6):471-479,2010.

Yonkers K.A. et al.: Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10:369-392,2014.

Antipsychotiques

Antipsychotiques typiques

C chlorpromazine, chlorprothixène, clotiapine, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, perphénazine, promazine, zuclopenthixol

catégorie de risque non précisée: pipampérone, tiapride

Tératogénèse: les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les AP typiques sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures.

Dans une étude prospective, le taux de malformations congénitales chez des enfants exposés aux **phénothiazines** durant les 4 premiers mois de gestation ne différait pas de celui des enfants contrôles; le taux de mortalité périnatale et le poids moyen à la naissance ne différaient pas entre les deux groupes. Dans une autre étude prospective, il y avait une augmentation significative du risque de malformations chez les enfants exposés durant le 1^{er} trimestre aux phénothiazines en général (3,5%), et aux phénothiazines aliphatiques en particulier, notamment la **chlorpromazine** (5,7%), comparativement aux enfants non exposés (1,6%); toutefois, ces données ont été critiquées, vu le taux de malformations de 1,6% chez les contrôles, plus bas que les chiffres usuels de 2 à 4% dans la population générale. Un autre biais, relevé pour ces 2 études, concerne le fait que la majorité des mères avaient reçu des AP comme antiémétique, anxiolytique ou somnifère, et non pour des troubles psychotiques; les doses étaient donc probablement inférieures à celles administrées à des patientes psychiatriques.

Dans une réanalyse de données issues d'études prospectives longitudinales avec un suivi allant jusqu'à 5 ans, il y avait une tendance non significative envers une augmentation des anomalies congénitales après exposition aux **phénothiazines** entre la 4^{ème} et la 10^{ème} semaine après la conception, pour traiter des nausées et des vomissements, comparativement à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de phénothiazines; la fréquence d'anomalies congénitales sévères à 5 ans était de 5,4% dans le groupe phénothiazines et de 3,2% dans le groupe contrôle.

La **chlorpromazine**, qui n'est plus commercialisée en Suisse, et l'**halopéridol** sont les AP typiques pour lesquels on dispose du plus grand recul d'utilisation chez la femme enceinte. L'**halopéridol** est à préférer en raison de son potentiel sédatif et hypotensif moindre. Toutefois, une possible association entre une exposition in utero à l'**halopéridol** et la survenue de malformations des membres ne pouvant pas être exclue (Diav-Citrin et al., 2005), une échographie de niveau 2 est conseillée chez une femme enceinte ayant reçu cet AP au cours du 1^{er} trimestre.

Une échographie de niveau 2 consiste en un examen beaucoup plus approfondi qui s'effectue à l'aide d'un équipement plus perfectionné. Cet examen est souvent indiqué dans le cas de grossesses à haut risque ou lorsque des anomalies sont décelées à l'aide de l'échographie de niveau 1. Il dure généralement plus d'une heure.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que tremblements, troubles du tonus musculaire, hyperréflexie, rigidité en roue

dentée, torticolis, opisthotonos, mouvements anormaux, irritabilité, hyporéflexie, troubles de la thermorégulation, détresse respiratoire, cyanose, agitation motrice, apathie, ictère, régurgitations, reflux gastro-oesophagien, difficultés à téter, obstruction intestinale fonctionnelle, congestion nasale, thrombocytose, arythmie cardiaque, bradycardie, bloc atrio-ventriculaire, prolongation du QTc et distension abdominale, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des AP typiques jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, témoignant d'une imprégnation et/ou d'un syndrome de sevrage, s'estompaient généralement dans les 10 jours, à part un syndrome extrapyramidal dont la persistance durant plusieurs mois a été décrite. De rares cas de syndrome neuroleptique malin ont été rapportés durant la grossesse.

Dans une étude de suivi prospectif, une toxicité néonatale était significativement plus susceptible de survenir chez des nouveau-nés exposés in utero aux AP typiques ou aux AP atypiques (APA), comparativement à ceux exposés à des substances non foetotoxiques (21,6% vs 15,6% vs 4,2%).

Antipsychotiques atypiques

B clozapine, lurasidone

C aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone

catégorie de risque non précisée: amisulpride, asénapine, palipéridone, sertindole, sulpiride

Tératogénèse: sur la base d'une revue de la littérature jusqu'en mai 2014, Ennis et Damkier (2014) ont identifié 1'090 grossesses exposées à l'**olanzapine** durant le 1^{er} trimestre avec 38 cas de malformations majeures (MM) (=3,5%) (RR 1,0 IC 0,7-1,4), 443 grossesses exposées à la **quétiapine** avec 16 cas de MM (=3,6%) (RR 1,0 IC 0,6-1,7), 432 grossesses exposées à la **rispéridone** avec 22 cas de MM (=5,1%) (RR 1,5 IC 0,9-2,2), 100 grossesses exposées à l'**aripiprazole** avec 5 cas de MM (=5,0%) (RR 1,4 IC 0,5-3,1); les auteurs ont conclu que l'exposition à l'**olanzapine** durant le 1^{er} trimestre n'était pas associée à une augmentation du risque de MM et que cet APA devrait être considéré comme un traitement de 1^{er} choix durant le 1^{er} trimestre, que les données pour la **quétiapine** et la **rispéridone** ne suggéraient pas une augmentation substantielle du risque de MM et que le risque estimé pour l'**aripiprazole** restait imprécis, vu le peu de données.

Il n'y a pas de données pour l'**amisulpride**, l'**asénapine**, la **lurasidone**, la **palipéridone**, le **sertindole** et le **sulpiride**, et des données limitées pour l'**aripiprazole**.

Les APA, comme les AP typiques, sont associés à une augmentation du risque de complications néonatales (Gentile, 2010). La plupart des APA, en particulier la **clozapine** et l'**olanzapine**, apparaissent augmenter le risque de complications métaboliques gestationnelles. L'exposition aux APA a été associée à une augmentation du risque d'enfants gros (poids de naissance > percentile 90) pour l'âge gestationnel dans certaines études, et à un bas poids de naissance dans d'autres études. Ces risques ont été plus rarement rapportés avec les AP typiques. Dans une étude, les patientes présentant une schizophrénie, avec ou sans AP pendant la grossesse, avaient un risque augmenté d'enfants avec un bas poids de naissance, comparativement à la population générale. La prise d'AP durant la

grossesse a aussi été associée à un risque augmenté de naissance avant terme (Reis et Kallen, 2008).

Les concentrations d'AP et, le cas échéant, de leurs métabolites, ont été mesurées dans le cordon ombilical et le sang maternel au moment de l'accouchement; les résultats de cette étude suggéraient que le fœtus était le moins exposé avec la **quétiapine**, et le plus exposé avec l'**olanzapine**.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que dystocie de l'épaule, «floppy infant syndrome» ou syndrome du bébé flasque, convulsions, reflux gastro-oesophagien, diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, arythmie cardiaque, opisthotonos et apnées, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de la **clozapine** jusqu'à l'accouchement. Des complications cardiovasculaires et respiratoires ainsi qu'une hypoglycémie réfractaire ont été décrites chez des nouveau-nés exposés à l'**olanzapine** ou à la **quétiapine** en fin de gestation. Tremblements, troubles des mouvements, convulsions, nervosité, irritabilité, difficultés à téter et somnolence ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à la **rispéridone**.

Dans une étude de suivi prospectif, une détresse respiratoire a été notée chez 37% des nouveau-nés exposés in utero principalement aux APA.

Antipsychotiques et allaitement

L'allaitement par des femmes sous AP est généralement associé avec peu d'effets indésirables chez les enfants. Le rapport de concentration lait/plasma est le plus élevé avec la **clozapine**. La dose relative d'AP ingérée par un enfant a été estimée entre 0,2 et 3,0% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg pour l'**halopéridol**, 6,1 et 10,7% pour l'**amisulpride**, < 0,7 et 8,3% pour l'**aripiprazole**, 0,2 et 2,7% pour l'**olanzapine**, 2,8 et 4,7% pour la **rispéridone** et < 1% pour la plupart des autres AP. Il n'y a pas de données pour l'**asénapine**, la **lurasidone**, la **palipéridone** et le **sertindole**.

Risques pour le nourrisson: sédation, agitation, irritabilité, convulsions et instabilité cardiovasculaire ont été rapportés chez des enfants allaités par une mère sous **clozapine**; une agranulocytose, de résolution spontanée après l'arrêt de l'allaitement, a aussi été décrite. Somnolence, diarrhées, éruption cutanée, léthargie, troubles du sommeil, difficultés à téter, problèmes cardiaques, jaunisse et tremblements ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous **olanzapine**; la plupart d'entre eux avaient aussi été exposés in utero.

Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous AP typiques ou APA, exposés ou non in utero.

Recommandations

Grossesse

	A privilégier	Remarques
1 ^{er} trimestre	halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine ou un autre AP associé avec une bonne réponse clinique par le passé	si patiente a bien répondu sous un AP, poursuivre le traitement
2 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	
3 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	

Cave : prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j à toutes les femmes sous AP, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre.

Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
halopéridol olanzapine quétiapine	clozapine	le cas échéant, poursuivre AP prescrit pendant la grossesse

A surveiller

- Somnolence, léthargie, agitation, irritabilité, diarrhées, troubles du sommeil, difficultés à téter, tremblements.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement, et mesurer la concentration plasmatique de l'AP chez la mère et l'enfant.

Cave : l'allaitement par une mère qui poursuit le traitement AP pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation fœtale.

REFERENCES

Diav-Citrin O. et al.: Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J. Clin. Psychiat.* 66(3):317-322,2005.

Ennis Z.N. & Damkier P.: Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014.

Gentile S.: Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr. Bull.* 36(3):518-544,2010.

Reis M. & Kallen B.: Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28(3):279-288,2008.

Anxiolytiques et sédatifs

Benzodiazépines

Benzodiazépines et grossesse

- D** alprazolam, chlordiazépoxyde, clonazépam, clorazépate, diazépam, flunitrazépam, lorazépam, midazolam, oxazépam
- X** flurazépam, témazépam, triazolam

catégorie de risque non précisée: bromazépam, clobazam, kétazolam, lormétazépam, nitrazépam, prazépam

Tératogenèse: l'augmentation du risque de malformations majeures liées aux benzodiazépines (BZD), pour autant qu'elle existe, ne serait que de faible ampleur, et pas associée a priori à une molécule plutôt qu'à une autre. Dans 2 méta-analyses (Altshuler et al., 1996; Dolovich et al., 1998), une augmentation faible mais significative du risque de malformations majeures, notamment de fentes labiales et/ou palatines, suite à une exposition aux BZD durant le 1^{er} trimestre de grossesse, a été mise en évidence dans les études cas-contrôles; les données issues des études de cohortes (méthodologie la plus fiable) n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations majeures, notamment de fentes labiales et/ou palatines (Enato et al., 2011). Ces résultats invitent à limiter au maximum la prescription de BZD pendant le 1^{er} trimestre de grossesse et, le cas échéant, à rechercher spécifiquement une fente labiale et/ou palatine lors des contrôles ultrasonographiques (échographie de niveau 2; cf chapitre antipsychotiques). Sur un plan théorique, l'utilisation d'une BZD à demi-vie relativement courte et sans métabolites actifs, telle que le **lorazépam** ou l'**oxazépam**, semble préférable.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que léthargie, troubles du tonus musculaire (hypotonie, hypertonie), hyporéflexie, hyperréflexie, convulsions, irritabilité, difficultés à téter, cyanose, hypothermie, hypoventilation, apnées, tremblements, vomissements, diarrhées, sudations, hyperactivité et tachypnée, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des BZD jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie s'estompait généralement en quelques jours.

Des effets indésirables témoignant d'une imprégnation par des BZD impliquent que des manifestations telles que léthargie, hypotonie, hyporéflexie, troubles de la succion, cyanose, hypothermie et/ou apnées soient présentes dès la naissance, comme décrit dans les cas de "floppy infant syndrome" ou syndrome du bébé flasque, alors que des manifestations de sevrage, avec tremblements, vomissements, diarrhées, irritabilité, hypertonie, hyperactivité, hyperréflexie et/ou tachypnée, peuvent être plus ou moins différées selon la demi-vie de la BZD impliquée, ou présentes peu après la naissance si la mère a interrompu le traitement de BZD quelques jours ou semaines avant l'accouchement.

La prise de BZD et autres molécules apparentées, telles que **zolpidem** et **zopiclone**, durant la grossesse a été associée à un risque significativement augmenté de prématurité, encore plus prononcé chez les femmes qui avaient pris ces substances en fin de grossesse, de bas poids de naissance, de score d'Apgar bas à 5 minutes, d'admission du nouveau-né aux soins intensifs et de diagnostic de syndrome de détresse respiratoire (Calderon-Margalit et al., 2009).

Benzodiazépines et allaitement

Le rapport de concentration lait/plasma mesuré avec les BZD est habituellement inférieur à 1, mais la concentration dans le lait des molécules à longue demi-vie augmente graduellement lors de prises itératives. Ainsi, l'utilisation d'une BZD à demi-vie relativement courte et sans métabolites actifs, telle que l'**oxazépam** ou le **lorazépam**, à la posologie minimale efficace, semble préférable, dans le but théorique de limiter les effets indésirables et les risques d'accumulation chez l'enfant.

Risques pour le nourrisson: léthargie, perte pondérale, apnées, sédation, agitation et irritabilité ont été rapportées chez des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD, dont la plupart avaient aussi été exposés in utero.

Une absence d'effet indésirable a toutefois été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD.

Autres anxiolytiques et sédatifs

Hydrate de chloral

Catégorie de risque **C**. Un des métabolites a été associé à un risque tératogène chez l'animal. Le rapport de concentration lait/plasma du trichloréthanol, métabolite hypnotique actif, variait entre 0,6 et 0,8 chez une femme sous dichloralphénazone 1'300 mg le soir, 5 mois après l'accouchement. L'hydrate de chloral est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

Zolpidem

Catégorie de risque **C**. Pas d'effet tératogène chez l'animal. Un cas d'abus de zolpidem pendant la grossesse, sans conséquences apparentes pour le nouveau-né, a été rapporté. Une incidence significativement plus élevée de naissances avant terme, de bas poids de naissance et d'enfants petits pour l'âge gestationnel parmi les enfants exposés in utero au zolpidem, comparativement à ceux non exposés, a été observée dans une étude. Le zolpidem est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

Zopiclone

Catégorie de risque non précisée. Pas d'effet tératogène chez l'animal. Dans une étude de cohorte prospective chez 35 femmes ayant pris du zopiclone pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, il n'y avait aucun cas de malformations majeures ou mineures. Dans une étude chez 12 femmes entre le 2^{ème} et le 6^{ème} jour après l'accouchement, le rapport de concentration lait/plasma variait entre 0,4 et 0,7 après la prise d'une dose unique de 7,5 mg de zopiclone; la dose relative moyenne ingérée par un enfant a été calculée à 1,4% de la dose maternelle en mg/kg. Le zopiclone est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

Recommandations

Grossesse

	A privilégier	A éviter
1 ^{er} trimestre	lorazépam oxazépam	BZD à longue demi-vie
2 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre
3 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre

Certains auteurs ont conseillé de substituer la BZD prescrite par l'**oxazépam** au cours du 3^{ème} trimestre, les manifestations d'imprégnation ayant tendance à être moins fréquentes après l'exposition in utero à cette molécule qu'après l'exposition à d'autres BZD (Swortfiguer et al., 2005).

Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
lorazépam oxazépam zolpidem zopiclone	BZD à longue demi-vie	le cas échéant, poursuivre BZD prescrite pendant la grossesse

A surveiller

- Sédation, hypotonie, difficultés à téter, prise pondérale insuffisante, apnées, irritabilité.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement.

Cave : l'allaitement par une mère qui continue la BZD prise avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation foétale.

REFERENCES

Altshuler L.L. et al.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiat.* 153(5):592-606,1996.

Calderon-Margalit R. et al.: Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201(6):579.e1-579.e8,2009.

Dolovich L.R. et al.: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 317(7162):839-843,1998.

Enato E. et al.: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 33(1):46-48,2011.

Swortfiguer D. et al.: Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch. Ped.* 12(9):1327-1331,2005.

Stabilisateurs de l'humeur

Lithium

Lithium et grossesse

Catégorie de risque **D**.

Tératogénèse: dans les années 1970, le lithium a été associé à un risque augmenté de malformations cardiovasculaires, en particulier l'anomalie d'Ebstein, caractérisée par une valve tricuspide abaissée dans le ventricule droit et une hypoplasie ventriculaire droite, souvent associées à des malformations septales, dont la fréquence, parmi les enfants nés de mères sous lithium au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, était estimée jusqu'à 400 fois supérieure à celle attendue dans la population générale qui est de l'ordre de 1/20'000. Ces chiffres, basés sur des données réunies dans un registre de cas déclarés volontairement, ont été revus à la baisse depuis lors.

Une augmentation significative du risque de malformations majeures en général, et cardiaques en particulier, chez des enfants nés de mères sous lithium pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, a été mise en évidence dans 2 études rétrospectives, mais pas dans une étude prospective. Dans 4 études cas-contrôles, impliquant 222 enfants avec une anomalie d'Ebstein et 44 enfants avec une atrésie de la tricuspide, aucune des mères n'avait pris du lithium pendant la grossesse, comparativement à 1/508 mères des groupes contrôles. Actuellement, le risque d'anomalie d'Ebstein lié à l'exposition au lithium durant le 1^{er} trimestre de grossesse est estimé être 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale, ce qui signifie qu'il serait au plus de 1/1'000; toutefois, dans une étude de suivi prospectif récente, le risque absolu d'anomalie d'Ebstein était de 0,8% (1/123) en tenant compte des interruptions de grossesse pour cette raison (Diav-Citrin et al., 2014).

La prise de lithium durant le 1^{er} trimestre est associée avec une augmentation du risque relatif de malformations majeures qui varie entre 1,5 et 3,0 et une augmentation du risque relatif de malformations cardiaques qui varie entre 1,2 et 7,7 selon les études. Lors de la prise de lithium durant le 1^{er} trimestre, une ultrasonographie de niveau 2 et une échocardiographie foetale entre les semaines 18 et 22 d'aménorrhée sont conseillées.

La lithémie mesurée dans le cordon ombilical est similaire à celle de la mère; il est donc essentiel d'éviter une toxicité maternelle afin d'éviter une toxicité foetale. La lithémie devrait être mesurée chaque semaine au cours du dernier mois de grossesse. Durant la seconde moitié de la grossesse, l'excrétion rénale de lithium augmente de 30 à 50%. Le taux de filtration glomérulaire diminue très rapidement après l'accouchement. Vu l'augmentation du risque de complications périnatales avec une lithémie élevée au moment de l'accouchement, il est conseillé de suspendre le traitement de lithium 24 à 48 heures avant une césarienne ou une induction, ou d'interrompre la prise dès le début du travail lors d'accouchement spontané. Juste après la délivrance, le lithium doit être réinstauré à la dose prescrite avant la grossesse.

Certains proposent de remplacer le lithium ou l'antiépileptique par un AP typique pendant le 1^{er} trimestre ou l'entier de la grossesse, chez les patientes dont l'humeur avait été stabilisée sous AP par le passé.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que léthargie, hypotonie et cyanose, parfois qualifiées de « floppy infant syndrome » ou syndrome du bébé flasque, diminution du réflexe de succion et du réflexe de Moro, murmure systolique, difficultés respiratoires, somnolence, tremblements, troubles du rythme cardiaque, tachycardie, bradycardie, régurgitation mitrale et tricuspidiennne, insuffisance cardiaque congestive, cardiomégalie, hypertension pulmonaire, diabète insipide néphrogène, polyhydramnios, goitre hypothyroïdien ou euthyroïdien, hépatomégalie, hypoglycémie, convulsions et hyperbilirubinémie, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du lithium jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie disparaît généralement dans les 1 à 2 semaines; toutefois, le diabète insipide néphrogène peut persister jusqu'à 2 mois. Des lithémies élevées au moment de l'accouchement ont été associées à une augmentation du risque de complications périnatales.

L'exposition in utero au lithium a aussi été associée à une augmentation du risque de naissance avant terme, notamment lors d'intoxication. Un poids élevé pour l'âge gestationnel a été rapporté chez des enfants exposés in utero au lithium.

Lithium et allaitement

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), le lithium devrait être administré avec précaution à une mère qui allaite, vu qu'il a été associé à des effets indésirables significatifs chez quelques nourrissons. Dans la littérature, certains auteurs déconseillent l'allaitement sous lithium, tandis que d'autres considèrent qu'une mère sous lithium peut allaiter dans le cadre d'un choix informé. En pratique, la décision doit se faire sur une base individuelle. Une consultation de psychopharmacologie est recommandée.

Chez des nouveau-nés exposés in utero au lithium et allaités, la lithémie était approximativement égale à 50% de celle des mères durant la 1^{ère} semaine, et diminuait à environ 30% au cours des semaines suivantes. Le rapport de concentration lait/plasma, mesuré dans une dizaine de cas, variait entre 0,34 et 0,70. En cas d'allaitement sous lithium, la mère doit être informée en particulier des risques liés à une déshydratation; si l'enfant présente un épisode fébrile, l'allaitement devrait être interrompu tout ou partiellement, et la lithémie mesurée chez la mère et l'enfant, en utilisant un tube ne contenant pas d'héparinate de lithium.

Risques pour le nourrisson: léthargie, cyanose et inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme ont été rapportées chez un nouveau-né exposé in utero et allaité par une mère sous lithium. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous lithium et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

Lamotrigine

Lamotrigine et grossesse

Catégorie de risque **C**.

Tératogénèse: en regroupant les données de différents registres académiques indépendants, des malformations majeures ont été identifiées chez 63/2'369 (=2,7%) enfants exposés in utero à la lamotrigine (Walker et al., 2009). Dans une étude

prospective basée sur le registre EURAP (European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy), chez des patientes épileptiques sous monothérapie de lamotrigine, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 12 mois, était de 2,9%. Dans une étude prospective basée sur le registre UKEPR (United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Registry), chez des patientes épileptiques sous monothérapie de lamotrigine, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 3 mois, était de 2,3% (49/2'093) (Campbell et al., 2014).

La fréquence de malformations majeures sous lamotrigine était dose-dépendante dans 1 étude, avec 1,7% à 2 mois et 2,0% à 12 mois sous < 300 mg/j, respectivement 3,6% et 4,5% sous \geq 300 mg/j, mais pas dans 5 autres.

Un risque augmenté de fentes orales isolées lors d'une exposition à la lamotrigine au cours du 1^{er} trimestre a été rapportée dans 2 études, mais pas dans 2 autres.

La clairance de la lamotrigine augmente significativement au cours de la grossesse, souvent déjà durant le 1^{er} trimestre, et revient aux valeurs d'avant la conception au cours des 3 premières semaines après l'accouchement, commençant déjà à diminuer à la 32^{ème} semaine de gestation dans certains cas.

L'augmentation de la clairance de la lamotrigine est liée à une augmentation du flux sanguin rénal en début de grossesse, et par la suite à une induction de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase 1A4 (UGT1A4) pour laquelle un polymorphisme génétique a été démontré, ce qui peut expliquer le fait que la variabilité interindividuelle de cet effet soit considérable. Un suivi de la concentration plasmatique de lamotrigine à raison d'une fois par mois durant la grossesse, et d'une fois chaque 3 à 4 jours pendant les 2 semaines suivant l'accouchement, est conseillé chez les patientes épileptiques. En cas d'association avec le valproate, celui-ci réduit l'induction du métabolisme de la lamotrigine associée à la grossesse.

Risques pour le nouveau-né: la lamotrigine est métabolisée exclusivement par glucuroconjugaison, processus métabolique très immature chez le fœtus et le nouveau-né. La concentration plasmatique de lamotrigine est similaire dans le cordon ombilical et le sang maternel, ce qui indique un libre passage à travers le placenta. Dans une étude, la concentration plasmatique de lamotrigine chez les nouveau-nés diminuait très lentement au cours des 72 heures suivant la naissance. Chez un enfant né à terme en bonne santé, non allaité, une élévation importante de la gamma-GT, qui s'est normalisée sur environ 10 mois, a été attribuée à une exposition in utero à la lamotrigine pendant toute la gestation. Aucun rapport de cas de toxicité néonatale n'a été identifié dans la littérature.

Lamotrigine et allaitement

L'allaitement sous lamotrigine a été rapporté dans une trentaine de cas; le rapport de concentration lait/plasma variait entre 0,06 et 1,5. La concentration plasmatique de lamotrigine chez les nouveau-nés variait entre 3 et 70% de celle des mères. La dose absolue de lamotrigine ingérée par un nourrisson a été estimée entre 0,08 et 1,77 mg/kg/j. La dose relative de lamotrigine ingérée par un nourrisson a été estimée entre 2 et 21% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Risques pour le nourrisson: thrombocytose et apnées ont été rapportées chez des nouveau-nés exposés in utero et allaités par une mère sous lamotrigine. Une

absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous lamotrigine et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

Selon certains, l'allaitement sous lamotrigine devrait être soigneusement évalué, vu l'augmentation du risque d'éruption cutanée potentiellement fatale rapportée chez des enfants épileptiques traités avec la lamotrigine.

Carbamazépine

Carbamazépine et grossesse

Catégorie de risque **D**.

Tératogène: en regroupant les données de différents registres académiques indépendants, des malformations majeures ont été identifiées chez 102/3'573 (=2,9%) enfants exposés in utero à la carbamazépine. Dans une étude prospective basée sur le registre EURAP, chez des patientes épileptiques sous monothérapie de carbamazépine, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 12 mois, était de 5,7%; il était dose-dépendant avec 1,3% sous < 400 mg/j, 3,2% sous ≥ 400 à < 1'000 mg/j et 7,7% sous $\geq 1'000$ mg/j à 2 mois, 3,4%, 5,3% et 8,7% respectivement à 12 mois. Dans une étude prospective basée sur le registre UKEPR, chez des patientes épileptiques sous monothérapie de carbamazépine, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 3 mois, était de 2,6% (43/1'651), avec un effet dose-dépendant significatif.

L'incidence de spina bifida aperta, chez les enfants exposés à la carbamazépine durant le 1^{er} trimestre de gestation, varie entre 0,6% et 1,7% dans les études prospectives. Malformations cranio-faciales mineures, hypoplasie des ongles, fente palatine, microcéphalie et retard de développement ont aussi été liés à l'exposition in utero à la carbamazépine.

La clairance de la carbamazépine reste virtuellement inchangée durant la grossesse.

Théoriquement, l'oxcarbazépine, qui ne produit pas de métabolite epoxide, pourrait être moins tératogène, cette spéculation n'étant pas confirmée actuellement.

Risques pour le nouveau-né: une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que somnolence, ictère, vomissements, difficultés à téter, dysfonction hépatique transitoire, troubles du tonus musculaire, tremblements, hyperexcitabilité, élévation de la gamma-GT et hypocalcémie (attribuée à l'induction enzymatique hépatique de la vitamine D), a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de la carbamazépine jusqu'à l'accouchement. Il y a un risque de saignement néonatal, par diminution des facteurs dépendants de la vitamine K.

Carbamazépine et allaitement

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), la carbamazépine est compatible avec l'allaitement. Ces recommandations sont basées essentiellement sur des cas anecdotiques et des études chez des patientes épileptiques le plus souvent sous polythérapie. Le rapport de concentration lait/plasma varie entre 0,2 et 1,2 pour la carbamazépine et entre 0,15 et 1,8 pour la carbamazépine-epoxide, mais reste en moyenne inférieur à 1,0 pour ces 2 molécules. La dose relative de carbamazépine

ingérée par un nourrisson a été estimée entre 1,6 et 4,7%, et celle de carbamazépine + carbamazépine-époxyde entre 3,3 et 5,7%, de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Risques pour le nourrisson: dysfonction hépatique, hépatite cholestatique, vomissements, perte pondérale, sédation, difficultés à téter et épisodes convulsifs ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous carbamazépine, tous exposés in utero. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous carbamazépine et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

Oxcarbazépine

Oxcarbazépine et grossesse

Catégorie de risque **C**.

Tératogénèse: une étude rétrospective portant sur 248 grossesses sous monothérapie d'oxcarbazépine avec 6 cas (=2,4%) de malformations majeures, et 61 grossesses sous polythérapie comprenant l'oxcarbazépine avec 4 cas (=6,6%) de malformations majeures, chez des patientes épileptiques, suggère que l'exposition in utero à une monothérapie d'oxcarbazépine ne semble pas être associée à une augmentation du risque de malformations majeures. Dans une autre étude rétrospective, il y avait 11 cas de malformations majeures parmi 393 enfants nés vivants (=2,8%) exposés à l'oxcarbazépine durant le 1^{er} trimestre. Dans une étude de cohorte partiellement prospective, il y avait 4 cas de malformations majeures parmi 182 enfants (=2,2%) exposés durant le 1^{er} trimestre à une monothérapie d'oxcarbazépine.

La concentration plasmatique de 10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazépine, un dérivé monohydroxylé (MHD), métabolite actif de l'oxcarbazépine, diminue au cours de la grossesse, déjà au cours du 1^{er} trimestre, et peut augmenter de 1,5 à 13 fois après l'accouchement. L'augmentation de la clairance de MHD est vraisemblablement liée à une induction du système de l'uridine diphosphate-glucuryltransférase pour laquelle un polymorphisme génétique a été démontré; cet effet peut être très variable selon les cas. Toutefois, la liaison du MHD aux protéines plasmatiques étant de l'ordre de 40%, des changements de la fraction libre pendant la grossesse sont peu susceptibles d'être cliniquement significatifs.

Risques pour le nouveau-né: les concentrations d'oxcarbazépine et de MHD mesurées dans le cordon ombilical sont similaires aux concentrations plasmatiques maternelles, ce qui indique un libre passage à travers le placenta.

Une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés à téter, régurgitations, tremblements, irritabilité, tremblements, cri haut perché et hyponatrémie, a été rapportée chez un nouveau-né exposé à une monothérapie d'oxcarbazépine 1'400 mg/j durant toute la gestation; des malformations rénales et cardiaques ont également été notées.

Oxcarbazépine et allaitement

Le rapport de concentration lait/plasma varie entre 0,5 et 9,0 pour l'oxcarbazépine et entre 0,5 et 0,9 pour le MHD. La dose relative d'oxcarbazépine ingérée par un enfant a été estimée entre 1,5 et 1,7% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Chez un enfant exposé in utero à l'oxcarbazépine 3 x 300 mg/j, et allaité depuis le 3^{ème} jour, la concentration plasmatique a été mesurée à 0,08 µg/ml pour l'oxcarbazépine et 0,2 µg/ml pour le MHD au 5^{ème} jour, ce qui était égal respectivement à 12% et 7% des concentrations plasmatiques mesurées le 1^{er} jour.

Risques pour le nourrisson: l'absence d'effets indésirables a été rapportée chez 3 nouveau-nés, exposés in utero, et allaités par une mère sous oxcarbazépine.

Valproate

Valproate et grossesse

Catégorie de risque **D**.

Tératogénèse: dans de nombreuses études, une tératogénèse structurelle et fonctionnelle du valproate, qui est le plus tératogène des antiépileptiques et des stabilisateurs de l'humeur, a été démontrée. La tératogénèse liée au valproate est dose-dépendante, avec un risque plus important de malformations majeures, notamment de défauts de fermeture du tube neural, à des doses supérieures à 600 à 1'000 mg/j.

En regroupant les données de différents registres académiques indépendants, des malformations majeures ont été identifiées chez 136/1'561 (=8,7%) enfants exposés in utero au valproate. Dans une étude prospective basée sur le registre EURAP, chez des patientes épileptiques sous monothérapie de valproate, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 12 mois, était de 9,3%; il était dose-dépendant avec 4,2% sous < 700 mg/j, 9,0% sous ≥ 700 à < 1'500 mg/j et 23,2% sous ≥ 1'500 mg/j à 2 mois, 5,6%, 10,4% et 24,2% respectivement à 12 mois. Dans une étude prospective basée sur le registre UKEPR, chez des patientes épileptiques sous monothérapie de valproate, le taux de malformations majeures, évaluées chez les enfants jusqu'à 3 mois, était de 6,7% (82/1'214).

Le risque de défauts de fermeture du tube neural chez les enfants exposés au valproate pendant le 1^{er} trimestre de grossesse varie entre 1 et 5% selon les études. La myéломéningocèle est localisée le plus souvent au niveau sacré ou lombo-sacré (localisation plus variable sous carbamazépine). Malformations cardiaques, hypospadias, malformations des membres et autres anomalies squelettiques ont aussi été liées à l'exposition in utero au valproate.

Le risque de malformations pourrait être limité en diminuant la dose quotidienne totale de valproate et en la fractionnant en 3 prises au minimum.

La survenue de malformations majeures et/ou d'anomalies cranio-faciales mineures caractérisant le syndrome fœtal au valproate, chez un enfant exposé in utero, est une contre-indication à la poursuite de cette molécule lors de grossesses ultérieures, le risque de récurrence étant > 43% (Veiby et al., 2014).

Risques pour le nouveau-né: la concentration de valproate dans le cordon ombilical tend à être plus élevée que dans le sang maternel. Une toxicité néonatale,

avec des manifestations telles que troubles du tonus musculaire, tremblements, irritabilité, nervosité, agitation, hyperexcitabilité, convulsions, instabilité thermique, difficultés à téter, vomissements, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, hypoglycémie, thrombocytopénie et hyperammoniémie, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate jusqu'à l'accouchement, en particulier à des doses élevées au cours du 3^{ème} trimestre; ces manifestations débutaient 12 à 48 heures après la naissance et duraient entre 2 jours et 4 semaines, rarement davantage.

Hyperglycémie transitoire, décélérations de la fréquence cardiaque, hépatotoxicité fatale ou non, déplétion des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X) dépendant de la vitamine K et de fibrinogène ont aussi été décrites chez des enfants exposés in utero au valproate.

Valproate et allaitement

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), le valproate est compatible avec l'allaitement. Ces recommandations sont basées essentiellement sur des cas anecdotiques et des études chez des patientes épileptiques, le plus souvent sous polythérapie, où les concentrations de valproate dans le lait variaient entre < 1% et 10% des concentrations plasmatiques maternelles, ainsi que sur les rares cas d'effets indésirables rapportés chez les nourrissons. La dose relative de valproate ingérée par un nourrisson a été estimée entre 0,4% et 7,0% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Risques pour le nourrisson: purpura thrombocytopénique, anémie, hypotonie, excitabilité, somnolence et ictère néonatal ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero et allaités par une mère sous valproate. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous valproate et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

Recommandations

Grossesse

	A privilégier	A éviter	Remarques
1 ^{er} trimestre	lamotrigine quétiapine lithium	valproate	si patiente a bien répondu sous molécule autre que valproate, poursuivre le traitement
2 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	valproate	
3 ^{ème} trimestre	idem 1 ^{er} trimestre	valproate	

Prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j. à toutes les femmes sous stabilisateurs de l'humeur et souhaitant devenir enceintes, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre.

Chez les patientes sous carbamazépine ou oxcarbazépine, une supplémentation de phytoménadione (vitamine K) 10 à 20 mg/j par voie orale peut être administrée à la

mère pendant le dernier mois de grossesse (pas de consensus); une dose de phytoméladone de 1 mg par voie parentérale (im ou iv) doit être administrée au nouveau-né immédiatement après la naissance afin de prévenir des saignements (consensus).

Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
lamotrigine carbamazépine valproate	lithium sauf dans certains cas	le cas échéant, poursuivre molécule prescrite pendant la grossesse

A surveiller

- Apparition d'effets indésirables chez le nourrisson.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement, et mesurer la concentration plasmatique du stabilisateur de l'humeur chez la mère et l'enfant.

Cave : l'allaitement par une mère qui continue le traitement stabilisateur de l'humeur pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation fœtale.

REFERENCES

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108(3):776-789,2001.

Campbell E. et al.: Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2014.

Diav-Citrin O. et al.: Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am. J. Psychiat.* 2014.

Hernandez-Diaz S. et al.: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurol.* 78(21):1692-1699,2012.

Tomson T. & Battino D.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 11(9):803-813,2012.

Veiby G. et al.: Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J. Neurol.* 261(3):579-588,2014.

Walker S.P. et al.: The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 116(6):758-767,2009.