

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1–



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

THÈME

**Traitement en psychiatrie, comment prévenir
les effets indésirables ?**

Le pharmacien est incontournable.....

Présentée par :

-ARGOUB Ilhem

-SAHI Amina

-METLAINE Fatiha

Encadrée par :

- Pr .L.NAMANE

Devant le jury :

- **Président : Pr. BOUGUERMOUH.Y** : Médecin chef service de Psychiatrie C, EHS Frantz Fanon de Blida
- **Promotrice : Pr. NAMANE.L** : Maitre de conférences A, médecin chef d'unité KAIBICH, EHS Frantz Fanon de Blida.
- **Examinatrice :Dr. Djili.N**

Année universitaire 2019-2020

Remerciements

Nous tenons de remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

A Madame le Docteur NAMANE L, nous vous remercions profondément de nous avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le diriger. Merci pour votre lecture, vos conseils, vos encouragements et votre investissement dans ce projet.

A Monsieur le professeur BOUGUERMOUH.Y qui nous fait l'honneur de participer à jury de cette thèse. Merci pour votre investissement auprès des internes en pharmacie, soyez assuré de nos sincères reconnaissances et de notre profonde considération.

A Dr. Djili.N : qui est accepté d'examiner ce travail, et faire partie du jury de cette thèse et d'enrichir le débat scientifique.

Dédicace

*Je dédie ce travail à mes parents, à celle qui m'a donné la vie et qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, ma mère **SAHNOUN ZINEB** et à celui qui m'a toujours protégé, mon père **ARGOUB RABAH**. Que Dieu les garde et les protège.*

*Je remercie très spécialement mes chères **BILELET MOHAMED**
WASSIM qui ont toujours été là pour moi.*

*Je remercie mes sœurs **DALEL** et **SAMAH**, et mon frère **MOHAMED** pour leur encouragement*

*Je tiens à remercier **MA BELLE MÈRE, MON BEAU PÈRE**, mes belles sœurs **IMENE ET YASMINE**, pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.*

*Enfin, je remercie ma chère amie **AMINA**.*

ARGOUB Rahem

Dédicace

*Je remercie Allah le tout puissant, c'est grâce à lui que j'ai eu la foi
Du profond du mon coeur, je dédie ce travail à tous ceux qui sont chers*

*Je remercie mes très chers parents **Sahi Zahraoui**, **Benatallah Zahra**, **Sahi Ateket Mahieddine Hafidhaqui** ont toujours été là pour moi, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière ».*

*Je remercie très spécialement mes chères **Mohamed** et ma petite princesse **Raghadqu** ont toujours été là pour moi.*

*Je remercie mes soeurs **Ahlem** et **Israaet** mes frères **Gussama**, **S. Ahmed**, **Med**, **Cherif**, **Kuider**, **Ahmed**, **sofiane**, **Morad** et **Abbes** pour leur encouragement.*

*Je tiens à remercier Mabelle mère **Naceta**, mon beau père **Ahmed**, ma belle soeur **Souad**, pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.
je remercie tous mes Amies que j'aime tant, **Nesrine**, **Assia**, **Sabrina**, **Imene**, et **Nad** et ma chère amie et ma sœur **Uhem***

Pour leur sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement.

A tous mes professeurs qui m'ont enseigné, puisse ce modeste travail vous exprimer ma profonde reconnaissance, mon respect et mon admiration sans limite à votre égard.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Sahi amina

Dédicace

A mes parents

Pour l'amour et le réconfort que je trouve toujours auprès d'eux.

Vous m'avez épaulé et encouragé tout au long de mes études.

Veillez trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail accompagné d'un
profond amour :*

*A mon support dans ma vie, qui m'a appris, m'a supporté, m'a encouragé
et m'a dirigé vers la gloire, mon très cher père, Metlaine Abdallah.*

*A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, la source d'amour éternel,
à la mère des sentiments fragiles qui m'a bénie par ses prières et qui sans
elle ma réussite n'aura pas eu lieu, ma très chère mère, Bouda Amina.*

*A ma très chère sœur, Metlaine Meriem, qui a toujours été là pour moi,
qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, je
n'oserais oublier de remercier mon beau frère aussi Djeddour Smailpour
son soutien.*

A toute ma famille.

A mes amies

Pour les bons moments passés au cours de ces années.

Metlaine Fatiha

sommaire

TITRE	PAGE
SOMMAIRE.....	I
LISTE DES FIGURES :	VII
LISTE DES TABLEAUX :	IX
LISTE DES ABREVIATIONS :	X
GLOSSAIRE :	XIII
INTRODUCTION :	01
CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE	
1) SANTE MENTALE :	04
1.1 DEFINITION :	04
1-1-1) LES DETERMINANTS DE LA SANTE MENTALE :	05
2) LA PSYCHIATRIE :	05
2-1) LA PSYCHIATRIE EN ALGERIE :	06
2-1-1) SUR LE PLAN STRUCTURAL :	06
2-1-2) SUR LE PLAN HISTORIQUE :	07
3) TRAITEMENT EN PSYCHIATRIE :	08
3-1) TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :	08
3-1-1) LES PSYCHOTROPES :	08
3-2) LA PSYCHOTHERAPIE :	09
3-3) TRAITEMENTS BIOLOGIQUES NON MEDICAMENTEUX :	09
3-3-1) LES THERAPIES DE CHOC :	10
3-3-2) LA CONTENTION :	11
3-3-3) NEUROCHIRURGIE :	11
4) LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES :	11
4-1) DEFINITION :	11
4-2) CLASSIFICATION DES PSYCHOTROPES :	12
4-2-1) CLASSIFICATIONS SELON LES EFFETS :	12
4-2-2) CLASSIFICATION ANATOMIQUE, THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE (ATC) DE L'OMS :	14
5) NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES) :	15
5-1) HISTORIQUE :	15
5-2) CLASSIFICATION, RAPPELS PHARMACOLOGIQUES :	15
5-2-1) CLASSIFICATION CHIMIQUE :	15
5-2-2) CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE :	16
5-3) MODE D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES :	16
5-4) LES DIFFERENTES FORMES DES NEUROLEPTIQUES :	18
5-5) LE DELAI D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES :	18
5-5-1) UN NEUROLEPTIQUE D'ACTION PROLONGEE :	18
5-5-2) EFFET IMMEDIAT :	18
6) LES ANTIDEPRESSEURS :	19
6-1) HISTORIQUE :	19

6-2) CLASSIFICATION ET ACTION PHARMACOLOGIQUE :.....	19
6-2-1) PREMIERE GENERATION : LES TRICYCLIQUES (OU IMIPRAMINIQUES) :.....	19
6-2-1-1) LES IMIPRAMIQUES :.....	20
6-2-2) DEUXIEME GENERATION :LES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS (ISRSET IRSN).....	20
6-2-3) LES ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)	20
6-2-3-1) LES ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)	20
6-2-3-2) ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA) :.....	21
6-3) LE DELAI D'ACTION :.....	21
7) LES REGULATEURS DE L'HUMEUR OU NORMO-THYMIQUE.....	21
7-1) HISTORIQUE :.....	21
7-2) ACTION PHARMACOLOGIQUE :.....	21
7-3) LITHIUM :.....	21
7-3-1) HISTOIRE :.....	21
7-3-2) PHARMACOCINETIQUE :.....	22
7-3-3) PRECAUTIONS D'UTILISATION	23
7-4) LAMOTRIGINE :.....	23
7-5) VALPROATE :.....	24
7-6) CARBAMAZEPINE :.....	25
7-7) OXCARBAZEPINE :.....	26
8) LES ANXIOLYTIQUES OU TRANQUILLISANTS :.....	26
9) LES HYPNOTIQUES OU SOMNIFERES :.....	29
10) LES CORRECTEURS :.....	32

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

1-NEUROLEPTIQUES :.....	34
1-1) UTILISATION :.....	34
1-1-1) INDICATIONS PRINCIPALES : LES PSYCHOSES :.....	34
1-1-2) INDICATIONS ANNEXES :.....	34
1-1-3) INDICATIONS DIFFERENTIELLES DES NEUROLEPTIQUES (D'APRES L'AMM) :.....	34
1-2) SCHIZOPHRENIE :.....	36
1-2-1) DEFINITION :.....	36
1-2-2) EPIDEMIOLOGIE :.....	37
1-2-3) LES FACTEURS DE DECLENCHEMENTS :.....	38
1-2-4) LES FORMES CLINIQUES :.....	39

1-2-4-1) SCHIZOPHRENIE SIMPLE :.....	39
1-2-4-2) SCHYSOPHRENIE PARANOIDE :	39
1-2-4-3) L'HEBEPHRENIE :(DESORGANISEE) :.....	39
1-2-4-4) SCHIZOPHRENIE CATATONIQUE :	39
1-2-5) LES FORMES ATYPIQUES :	40
1-2-6) DIAGNOSTIC :.....	40
1-2-7) LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE :.....	42
1-2-8) SERVICES DE SANTE MENTALE :	42
1-2-9) PRISE EN CHARGE :	42
1-2-9-1) LES NEUROLEPTIQUES (BIOTHERAPIE) :	42
1-2-9-2) LES PSYCHOTHERAPIES (LA PSYCHOTHERAPIE DE SOUTIEN).....	43
1-2-9-3) LA SOCIOTHERAPIE :.....	43
2) LES ANTIDEPRESSEURS :.....	44
2-1) INDICATIONS :.....	44
2-2) CRITERES DE CHOIX D'UN ANTIDEPRESSEUR :.....	50
2-2-1)GENERALITES :.....	50
2-2-2)CRITERES INDIVIDUELS :.....	50
2-3) MODALITES DE TRAITEMENT :.....	50
2-3-1) DELAI D'ACTION D'UN ANTIDEPRESSEUR :.....	50
2-3-2)DUREE DU TRAITEMENT :.....	51
2-3-3)VOIES D'ADMINISTRATION :.....	53
2-4) LA DEPRESSION :.....	56
2-4-1) DEFINITION :.....	56
2-4-2)EPIDEMIOLOGIE :.....	57
2-4-3)FORMES CLINIQUES :.....	58
2-4-3-1) FORMES EVOLUTIVES :.....	58
2-4-3-2) FORMES SYMPTOMATIQUES :.....	59
2-4-3-3)FORMES TROMPEUSES :.....	60
2-4-3-4)FORME EN FONCTION DU TERRAIN :.....	61
2-4-4) FACTEURS DE RISQUE	62
2-4-5) CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE :.....	63
3) REGULATEURS DE L'HUMEUR OU NORMO THYMIQUES :.....	65
3-1) LE LITHIUM :.....	65
3-1-1) INDICATIONS :.....	65
3-2) LAMOTRIGINE :.....	65
3-2-1) INDICATIONS :.....	65
3-2-1-1) TROUBLES BIPOLAIRES :.....	65
4) LES ANXIOLYTIQUES OU TRANQUILLISANTS :.....	67
4-1) INDICATIONS :.....	67
5) HYPNOTIQUES :.....	69
5-1) INDICATION PRINCIPALE :.....	69

5-2) INSOMNIE :.....	71
5-2-1) DEFINITION :.....	71
5-2-2) CLASSIFICATION :.....	72
5-2-3) LES DIFFERENTES FORMES D'INSOMNIES :.....	74
6) LES CORRECTEURS :.....	78
6-1) INDICATIONS :.....	78
CHAPITRE III : COMMENT PREVENIR LES EFFETS IDESIRABLES ??	
1) NEUROLEPTIQUE :.....	80
1-1) LES EFFETS INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES :.....	80
1-2) CONTRE-INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES:.....	90
1-3) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:.....	90
2) LES ANTIDEPRESSEURS :.....	92
2-1)ASSOCIATIONS ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	92
2-2) EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS :.....	96
2-3) PREVENIR LES RISQUES D'AUTOMEDICATION :.....	104
2-4) CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR CES MEDICAMENTS :.....	105
3) LES REGULATEURS DE L'HUMEUR :.....	105
3-1) LE LITHIUM :.....	105
3-1-1) EFFETS INDESIRABLES :.....	105
3-1-2) CONTRE INDICATION :.....	106
3-2) CARBAMAZEPINE :.....	106
3-2-1) EFFETS INDESIRABLES :.....	106
3-2-2) CONTRE INDICATION :.....	106
3-3) LAMOTRIGINE :.....	107
3-3-1) EFFETS INDESIRABLES :.....	107
3-3-2) CONTRE INDICATIONS :.....	108
3-4)OXCARBAZEPINE :.....	108
3-4-1) EFFETS INDESIRABLES :.....	108
3-4-2) CONTRE INDICATION :.....	109
4) LES ANXIOLYTIQUES :.....	111
4-1) EFFETS INDESIRABLES :.....	111
4-2) CONTRE INDICATION :.....	112
4-3) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	112
5) HYPNOTIQUES :.....	113
5-1) EFFETS INDESIRABLES.....	113
5-1-1) THIOPENTAL :.....	113
5-1-1-1) CONTRE INDICATION :.....	113
5-1-1-2) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	114
5-1-2)PROPOFOL :.....	114
5-1-2-1) CONTRE INDICATION :.....	114
5-1-2-2) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	114

5-1-3)HYPNOMIDATE :.....	114
5-1-3-1) CONTRE INDICATION :.....	114
5-1-3-2) INTERACTION MEDICAMENTEUSE :.....	115
5-1-3)KETAMINE :.....	115
5-1-3-1) CONTRE INDICATION :.....	115
5-1-3-2) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	115
6) STRATEGIES DE PREVENTION :.....	115
CHAPITRE IV :LE ROLE DU PHARMACIEN	
1) PLACE DU PHARMACIEN DANS LA SOCIETE :.....	119
2) LA PHARMACIE CLINIQUE :.....	120
2-1) QUELQUES NOTIONS CONCERNANTS L'ACTIVITE DE LA PHARMACIE CLINIQUE	120
2-1-1) HISTORIQUE DE LA PHARMACIE CLINIUE :.....	120
2-1-2) DEFINITION DE LA PHARMACIE CLINIQUE :.....	120
2-1-3) L'IMPORTANCE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LES SOINS HOSPITALIERS :.....	120
2-1-4) LES SOINS PHARMACEUTIQUES :.....	122
2-1-5) EN PSYCHIATRIE :.....	122
3) LES DIFFERENTES ACTIVITES DE LA PHARMACIE CLINIQUE :.....	124
3-1) ANALYSE PHARMACOCINETIQUE DES PRESCRIPTIONS :.....	124
3-1-1) L'EXERCICE DU PHARMACIEN :.....	124
3-1-2) L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE :.....	124
3-1-3) NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE :.....	124
3-1-4) ANALYSE D'UNE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES	126
4-1) REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS :.....	127
4-2) LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LE DOMAINE DE LA	128
PHARMACOVIGILANCE.....	128
5) BENEFICES CLINIQUES ET ASPECT ECONOMIQUE DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN :.....	130
CONCLUSION.....	133
BIBLIOGRAPHIE:.....	135
RESUMEE:.....	150

LISTE DES FIGURES

N° De Figure	TITRE De_Figure	PAGE
Figure N°1	TRANSMISSION CHIMIQUE(MARLENE FOUCHEY ,2009).	12
Figure N°2	VOIES DOPAMINERGIQUES IMPLIQUEES DANS L'ACTION DES NEUROLEPTIQUES (PREISS, 2016)	17
Figure N°3	DIAGNOSTIC PRECOCE DANS LA SCHIZOPHRENIE (ISSUE 1, PART 1, JANVIER 2011)	41
Figure N°4	LES TROIS VOLETS DE PRISE EN CHARGE EXTRAHOSPITALIERE DES ANTIPSYCHOTIQUES	44
Figure N°5	CHOIX DES MODALITES DE TRAITEMENT	52
Figure N° 6	CONSOMMATION EN FONCTION DES INDICATIONS DE BENZODIAZEPINES EN 2010 (67)	70
Figure N° 7	LE CERCLE VICIEUX DE L'INSOMNIE CHRONIQUE (70	75
Figure N° 8	SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES	88
Figure N° 9	FICHE DE RAPPEL DES PRECAUTIONS A PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PAR IMAO	96
Figure N° 10	STRUCTURATION DES ACTIVITES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES.	119

LISTE DES TABLEAUX

N° De Tableau	Titre De Tableau	Page
TABLEAU N°1	CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES.	16
TABLEAU N° 2	SYMPTOMES DE LA SCHIZOPHRENIE	42
TABLEAU N°3	INDICATIONS DES PRINCIPAUX ANTIDEPRESSEURS	45
TABLEAU N°4	POSOLOGIES DES ANTIDEPRESSEURS POUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION MAJEURE	46
TABEAU N° 5	MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS INDIQUES DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX*	48
TABLEAU N° 6	CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS	54
TABLEAU N°7	CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE SELON LA CIM-10 ET LE DSM-5.	64
TABLEAU N° 8	CRITERES MINIMAUX DE L'INSOMNIE SELON TROIS NOSOLOGIES PRINCIPALES	72
TABLEAU N° 9	LES INSOMNIES TELLES QU'ELLES SONT DECRITES SELON L'ISCD-2	73
TABLEAU N° 10	LES DIFFERENTS TYPES D'INSOMNIES SELON LA DUREE DES SYMPTOMES	73
TABLEAU N° 11	MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE UNE INSOMNIE	77
TABLEAU N° 12	FREQUENCE RELATIVE DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES	80
TABLEAU N° 13	:RECAPITULATIF DES EFFETS ANTI-CHOLINERGIQUES CENTRAUX ET PERIPHERIQUES	87
TABLEAU N° 14	:INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTIPSYCHOTIQUES.	91
TABLEAU N° 15	:MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'UNE ELEVATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN CAS D'ASSOCIATION AVEC UN ANTIDEPRESSEUR (D'APRES KENNEDY <i>ET AL.</i>	94
TABLEAU N° 16	PREVENTION ET CORRECTION DES EFFETS SECONDAIRES.	103
TABLEAU N°17	BILAN ET SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE RECOMMANDES POUR L'UTILISATION DES PRINCIPAUX	110

	THYMOREGULATEURS.	
TABLEAU N° 18	CONTRE INDICATIONS DES ANXIOLYTIQUES	112
TABLEAU N° 19	EFFETS INDESIRABLES LES PLUS SOUVENT RENCONTRES PAR LES PATIENTS ; D'AUTRES EFFETS PLUS RARES PEUVENT PARFOIS APPARAÎTRE ; PARLEZ-EN AVEC VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.	117
TABLEAU N° 20	NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE DEFINIS PAR LA SFPC	125

Abréviations

- 1 -AASM** (American Academy of Sleep Medicine)
- 2-ACCP:** American College of Clinical Pharmacy
- 3-ACTH:** adrénocorticotrophine
- 4-AD:** antidépresseur
- 5-ADH :** hormone antidiurétique
- 6-AINS :** anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 7-ALAT :** l'alanine aminotransférase
- 8 -AMM :** autorisation de mise sur le marché
- 9-APA :** American Psychiatric Association
- 10-ASAT :** aspartate aminotransférase
- 11- ATC :** La classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique)
- 12 -AVC :** accident vasculaire cérébral
- 13-BES :** bilan électrolytique sanguin
- 14-BZD :** benzodiazépine
- 15-Ca :** calcium plasmatique
- 16-CBZ :** Carbamazépine
- 17-CIM-10 :** la classification internationale des maladies 10e révision
- 18-CIVD :** coagulation intravasculaire disséminée
- 19-CPK :** créatine phosphokinase
- 20-CTM :** conciliation de traitement médicamenteuse
- 21-CYP3A4 :** le cytochrome P450 3A4
- 22-DNI :** document national de l'identité
- 23-DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- 24-DSM IV :** Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
- 25-DSMIV-TR :** manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
- 26-DSS :** Direction des structures de santé
- 27-ECG :** électrocardiogramme
- 28-ECR :** Etude contrôlée randomisée

- 29-EDM:** épisode dépressif majeur.
- 30-EI :** effet indésirable.
- 31-EIM :** Evènement Indésirable Médicamenteux
- 32-FDA :** food and drug administration
- 33-FF2P :** La fédération Française de psychothérapie et psychanalyse
- 34 -FIP :** fédération international des pharmaciens
- 35-FSH :** follicule stimulating hormone
- 36-GABA :** acide gamma-aminobutyrique
- 37-GH :** growth hormone
- 38-GPRA :** gouvernement provisoire de la république algérienne
- 39-GSK3 :** la glycogène synthase kinase 3
- 40-HDL :** high density lipoprotein
- 41-HTA :**hypertension artérielle
- 42-HTIC :**hypertension intracrânienne
- 43-5HT:** sérotonine.
- 44-IEC :** inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- 45-IM :** intramusculaire
- 46-IMAO :** inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type A
- 47-IMC :**indice de masse corporelle
- 48-IP :** intervention pharmaceutique
- 49-ICSD-2 :** International Classification of Sleep Disorders
- 50-ISRS:** Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- 51-ISRSNa :** Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline .
- 52-IV :**intraveineuse
- 53-LDL :** low density lipoprotein
- 54-LH :** luteinizing hormone
- 55-LI :** lithium
- 56-LSD :** diéthylamide de l'acide lysergique
- 57-MCO :** Médecine Chirurgie Obstétrique
- 58-MSH :** melanocyte-stimulating hormone

- 59-MSP** : Ministère de la Santé et de la population
- 60-NCS-R** :the national comorbidity survey replication
- 61-NFS** : numération-formule sanguine
- 62-NL** :neuroleptique
- 63-NRL** :neuroleptique
- 64-PMD** : psychose maniaco-dépressive
- 65-PTSD** : Post-traumatic stress disorder = Trouble de stress post-traumatique
- 66-QT** : l'allongement de l'intervalle
- 67-SFPC** : la société française de pharmacie clinique
- 68-SMN** : syndrome malin des neuroleptiques
- 69-SNC** : Système nerveux central
- 70-TSH** : thyroid stimulaing hormone
- 71-TDP** : torsades de pointes
- 72-TOC** : troubles obsessionnels compulsifs
- 73-TP** : taux de prothrombine
- 74-USA**: United States of America

Glossaire :

1. **Aboulie** : Diminution pathologique de la volonté.
 2. **Akathisie** : Incapacité de s'asseoir ou de rester assis, allongé ou immobile.
 3. **Alogie** : Trouble du langage consécutif à une lésion cérébrale qui perturbe l'utilisation des règles nécessaires pour la production et ou la compréhension d'un message verbal.
 4. **Alopécie** : Périfolliculite chronique qui provoque l'atrophie du cheveu et laisse une cicatrice déprimée. La chute des cheveux est définitive.
 5. **Analgésique** : substance qui atténue, supprime la sensibilité à la douleur.
 6. **Anhédonie** : est un symptôme médical retrouvé dans certaines maladies psychiatriques et parfois chez le sujet exempt de trouble. Il caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes.
 7. **Anosognosie** : est un trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition.
 8. **Anxiété** : est une sensation normale d'inquiétude, d'angoisse ressentie chez tous les être humains. Elle devient toutefois handicapante si elle est chronique.
 9. **Automédication** : est le traitement de certaines maladies par les patients grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces, dans les conditions d'utilisation indiquée.
 10. **Bradypsychie** : est le symptôme du ralentissement du cours de la pensée, présent dans les manifestations du pôle dépressif. La bradypsychie s'associe à une certaine asthénie générale et psychomotrice.
 11. **Cognitivo-comportemental** : est une psychothérapie à court terme basée sur l'observation et la régulation des liens entre les pensées, les émotions et les comportements.
 12. **Co-morbidité** : La présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire. L'effet provoqué par ces troubles ou maladies associés.
 13. **Dépression** : est une maladie qui se caractérise par une grande tristesse, un sentiment de désespoir ou une perte de motivation.
 14. **Diplopie** : est la vision double d'un objet unique. Une diplopie monoculaire persiste à l'occlusion de l'oeil sain et disparaît à l'occlusion de l'oeil atteint
 15. **Dopamine** : est une neurohormone produite par l'hypothalamus. Sa principale fonction hormonale est d'inhiber la libération de prolactine par le lobe antérieur de l'hypophyse.
- La **dopamine** est le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline.

16.Dyskinésies : sont des mouvements anormaux involontaires. Liée à une activité musculaire anormale, la **dyskinésie** touche la tête, la face et même la langue.

17.Dyslipidémie : est une concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides ou acides gras libres) dans le sang.

18.Dysthymie : est un trouble de l'humeur, chronique et persistant, impliquant un spectre dépressif. Elle est moins sévère qu'une dépression clinique.

19.Effets indésirables : Un effet indésirable d'un médicament ou d'un soin est un effet défavorable induit ou potentiellement induit par le traitement (gêne, allergie, complications graves, y compris le décès). Cet effet peut être immédiat ou différé.

20. Epilepsie : L'épilepsie est un trouble neurologique cérébral se traduisant par des crises épileptiques, causées par le fonctionnement anormal transitoire de cellules nerveuses cérébrales (des neurones). Ce fonctionnement excessif et simultané des neurones donne pour résultat des décharges "électriques" soudaines, les décharges épileptiques, qui se traduisent cliniquement par les crises épileptiques

21.GABA : est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères et les oiseaux.

22.Histamine : amine naturelle, est une cytokine, une molécule de signalisation du système immunitaire, de la peau, de l'estomac et du cerveau des vertébrés.

23.Humaniste-Existentiel :est une thérapie basée sur l'authenticité, la compréhension et l'acceptation du psychologue.

24.Hypnotique :Les hypnotiques (ou somnifères), sont des médicaments psychotropes généralement utilisés pour traiter les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveil fréquent *ou précoce*).

25.Idiopathique : est un adjectif utilisé en médecine qui indique : soit une maladie ou symptôme existant par lui-même (c'est-à-dire sans lien avec une autre maladie), soit une maladie ou symptôme dont on n'a pu attribuer la cause.

26.Insomnie : Difficulté à s'endormir ou à dormir suffisamment.

27.Lobotomie : Section de fibres nerveuses à l'intérieur du cerveau

28.Maladie : Altération, trouble de l'organisme

29.Mélancolie : État de tristesse vague accompagné de rêverie.

30.Neuromédiateur : Médiateur chimique assurant la transmission de l'influx nerveux.

31.Neurone : Cellule nerveuse

- 32. Neurotransmetteur** : Substance qui assure la transmission de l'influx nerveux.
- 33. Œdème** : Gonflement pathologique causé par une infiltration séreuse.
- 34. OMS** : est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948.
- 35. Pharmacie** : Science des remèdes et des médicaments, art de les préparer et de les contrôler.
- 36. Pharmacien** : est un professionnel de la santé, spécialiste du médicament, dont le rôle consiste à assurer la conformité de la prise en charge pharmaceutique et l'éducation thérapeutique du patient.
- 37. Pharmacocinétique** : Étude du devenir des médicaments dans l'organisme.
- 38. Pharmacologie** : Étude des médicaments, de leur action (propriétés thérapeutiques, etc.) et de leur emploi.
- 39. Pharmacovigilance** : Surveillance des effets secondaires nocifs éventuels d'un médicament.
- 40. Porphyrurie** : Maladie héréditaire due à une perturbation du métabolisme des porphyrines, provoquant une sensibilisation anormale à la lumière.
- 41. Psychiatre** : Médecin spécialiste des maladies mentales.
- 42. Psychiatrie** : Partie de la médecine qui étudie et traite les maladies mentales, les troubles de la vie psychique, notamment les psychoses.
- 43. Psychologie** : Étude scientifique des phénomènes de l'esprit.
- 44. Psychologue** : Spécialiste de la psychologie ; de la psychologie appliquée.
- 45. Psychose** : Maladie mentale ignorée de la personne qui en est atteinte (à la différence des névroses) et qui provoque des troubles de la personnalité (ex. paranoïa, schizophrénie...).
- 46. Psychothérapie** : est un traitement qui repose sur des moyens uniquement psychologiques fondés sur la parole au cours d'entretiens réguliers. Ils peuvent être réalisés seuls ou en groupe avec le psychothérapeute.
- 47. Psychotrope** : Se dit d'un médicament, d'une substance qui agit chimiquement sur le psychisme.
- 48. Schizophrénie** : est une psychose, c'est-à-dire une maladie mentale dans laquelle le sujet perd le contact avec la réalité et n'est pas conscient de son trouble. Elle se caractérise par des idées délirantes, des hallucinations, l'absence d'émotions ou l'incapacité de planifier des actions.
- 49. Sérotonine** : Substance aminée élaborée par certaines cellules de l'intestin et du cerveau, jouant un rôle important comme vasoconstricteur et neurotransmetteur.
- 50. Sevrage** : Privation d'alcool ou de drogue, lors d'une désintoxication.
- 51. Sociothérapie** : Psychothérapie visant à l'intégration de l'individu à un groupe, ou à une amélioration des relations dans le groupe.

52.Synapse : Région de contact entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule.

53.Syndrome : Ensemble de symptômes constituant une entité, et caractérisant un état pathologique.

54.Tachycardie : est une maladie qui fait battre le cœur trop vite. Un cœur en bonne santé bat entre 50 et 80 fois par minute. L'exercice physique, le stress ou la peur peuvent faire accélérer le cœur, mais c'est une réaction normale.

55.Troubles bipolaire : est un trouble de l'humeur (avant intitulé : psychose maniaco-dépressive (PMD)). Il se caractérise par une variation anormale de l'humeur : alternance de périodes d'excitation (manie ou hypomanie) et de dépression, voire de mélancolie profonde, entrecoupées de périodes de stabilité.

56.Thrombopénie : est une diminution anormale du nombre de plaquettes contenues dans le sang.

Introduction

Introduction

Introduction :

De nos jours, notre pharmacie regroupe un large panel de médicaments diverses et variés. Parmi eux, on peut décompter plusieurs grandes familles, dont les médicaments psychotropes. Ils sont employés pour soigner des maladies et troubles mentaux, de la crise d'angoisse à la schizophrénie.

En psychiatrie, l'emploi de psychotropes est bien souvent indispensable. Ces molécules comprennent plusieurs classes médicamenteuses. Outre les neuroleptiques qui occupent une place primordiale dans la thérapeutique de bon nombre de pathologies, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anxiolytiques et les hypnotiques.

Les médicaments psychotropes agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.

De nombreux médicaments psycho actifs sont très efficaces et largement utilisés par les psychiatres ou les autres médecins.

Dans cette thèse, nous allons étudier le cas des médicaments psychotropes. Les substances psychotropes sont des substances ayant un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui vont agir sur l'humeur, l'émotion, la conscience, les sensations, et d'autres fonctions psychologiques. Ce terme regroupe les médicaments psychotropes, mais aussi d'autres substances non médicamenteuses.

La prise de ces médicaments ne relève pas, dans la grande majorité des cas, de pratiques addictives, mais thérapeutiques, parfois dans le cadre d'une automédication (médicaments non prescrits à la personne qui les consomme). Toutefois, du fait des perturbations de la vigilance et des dépendances que certains entraînent, ces médicaments peuvent donner lieu à des usages problématiques ou à risques. Si certaines classes de médicaments psychotropes apparaissent peu détournées ou mésusées (antidépresseurs, neuroleptiques, lithium), d'autres le sont fréquemment par les usagers de drogues (anxiolytiques et hypnotiques). Enfin, certaines molécules (comme l'antiparkinsonien trihexyphénidyle [Artane®], le méthylphénidate [Ritaline®], la prégabaline [Lyrica®] ou tropicamide [Mydriaticum®]) le sont parfois dans des groupes d'usagers plus restreints.

Tous ces médicaments sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie des patients et compromettre leur prise en charge. Les effets indésirables, encore appelés à tort « effets secondaires », doivent être observés et consignés pour savoir s'ils sont imputables au traitement médicamenteux ou non et à quel médicament en particulier. Qu'ils soient modérés ou non, ils doivent être évalués régulièrement par le patient et son médecin pour déceler tout retentissement sur le fonctionnement psychosocial ou la qualité de vie. Le prescripteur doit

Introduction

chercher à adapter au mieux le traitement que ce soit par rapport à la tolérance, à la facilité de prise, et à la bonne compréhension du traitement.

Un traitement adapté est un traitement dont le bénéfice peut être reconnu par le patient ou son entourage. Ce bénéfice doit toujours être supérieur aux inconvénients.

Au vu des conséquences non négligeables que peuvent entraîner ces médicaments, il est judicieux de rappeler l'intérêt de rôle des acteurs de santé ;

Parmi ces acteurs, le prescripteur (médecin et dentiste) occupe une place importante dans ce circuit avec des actes médicaux qui sont bien codifiés et qui sont valorisés dans le système de santé de notre pays. Aussi, nous retrouvons les infirmiers qui ont la grande responsabilité .

d'accompagner les patients et de leur prodiguer les soins qu'auront mis en place les prescripteurs. Et enfin, il y a le pharmacien qui, dans l'esprit de tout le corps médical, ainsi que celle de l'administration, doit approvisionner les structures de santé en médicament et « exécuter» l'ordonnance rédigée par le prescripteur.

Vu la complexité et la diversité des thérapeutiques médicamenteuses, le pharmacien a un rôle primordiale à jouer. Ses connaissances sur le médicament ainsi que les autres produits pharmaceutiques font de lui un acteur important dans la prévention des effets iatrogènes.

Dans notre thèse, nous allons étudier les traitements qui existent en psychiatrie d'une façon globale qui comprend quatre parties.

Dans une première partie, nous allons tout d'abord définir les traitements utilisés en psychiatrie qui n'impliquent pas que la psychothérapie, il existe également des traitements biologiques.

Dans une seconde partie, nous nous intéressons aux indications des médicaments psychotropes dans différentes pathologies psychiatriques.

Dans une troisième partie, nous allons citer les effets indésirables des médicaments psychotropes et la prévention de ces derniers.

Enfin, une quatrième partie dans laquelle nous allons illustrer le rôle de pharmacien au sein du réseau de la santé et plus précisément dans les unités de psychiatrie.

CHAPITRE I :

TRAITEMENT EN PSYCHIATRIE

1-la sante mentale :

1-1) Définition :

La santé mentale est plus que l'absence de troubles mentaux, Elle fait partie intégrante de la santé ; en effet, il n'y a pas de santé sans santé mentale, Elle est déterminée par une série de facteurs socio-économiques, biologiques et environnementaux, C'est un droit humain fondamental. (1)

Il existe des stratégies et des interventions intersectorielles d'un bon rapport coût/efficacité pour promouvoir, protéger et recouvrer la santé mentale. (2)

La santé mentale est une composante essentielle de la santé. La Constitution de l'OMS définit la santé comme suit: «La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité». Cette définition a pour important corollaire que la santé mentale est davantage que l'absence de troubles ou de handicaps mentaux.

La santé mentale est un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté. Dans ce sens positif, la santé mentale est le fondement du bien-être d'un individu et du bon fonctionnement d'une communauté.

La santé et le bien-être mentaux sont indispensables pour que l'être humain puisse, au niveau individuel et collectif, penser, ressentir, échanger avec les autres, gagner sa vie et profiter de l'existence. C'est pourquoi, la promotion, la protection et le rétablissement de la santé mentale sont des préoccupations centrales pour les personnes, les collectivités et les sociétés partout dans le monde.(2) .

Elle représente un enjeu majeur de santé publique et l'Organisation Mondiale de la Santé estime que près de 10% de la population adulte mondiale, soit environ 450 millions de personnes, souffrent de troubles mentaux. Une personne sur quatre dans le monde développera au cours de son existence un trouble mental, quelle qu'en soit la forme.

Les troubles mentaux représentent 7.4% de la charge globale de morbidité et constituent la principale cause d'incapacité dans le monde. Les personnes qui en sont atteintes sont exposées à un risque accru de mortalité prématurée. Les personnes vivant avec des troubles mentaux sont souvent l'objet d'exclusion et de stigmatisation de la part de leur entourage, elles sont également plus exposées au risque de suicide que la population générale. En raison des interruptions de longue durée qu'ils entraînent dans la vie professionnelle, d'une moindre participation à l'emploi et aux activités économiques en général, les troubles mentaux sont à l'origine de coûts économiques importants. La bonne santé mentale est la condition essentielle pour tout progrès humain et social.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

Dans ce sens, la promotion de la santé mentale et le bien-être ainsi que le renforcement de la prévention et du traitement de l'abus de substances psychoactives figurent parmi les cibles à atteindre dans le cadre des Objectifs de Développement Durable retenus par les Nations Unies dans l'Agenda 2030 pour le développement durable. (1)

1-1-1) Les déterminants de la santé mentale :

Des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques multiples déterminent le degré de santé mentale d'une personne à un moment donné. Ainsi, des pressions socio-économiques persistantes sont des facteurs de risque reconnus pour la santé mentale des individus et des communautés. Les données factuelles qui l'attestent le mieux sont les indicateurs de pauvreté, notamment les faibles niveaux d'instruction.

Les problèmes de santé mentale sont également associés aux éléments suivants: changement social rapide; conditions de travail éprouvantes; discrimination à l'égard des femmes; exclusion sociale; mode de vie malsain; risques de violence ou de mauvaise santé physique; et violations des droits de l'homme.(1)

Par ailleurs, certains profils psychologiques et certains traits de personnalité prédisposent aux troubles mentaux. Enfin, les troubles mentaux peuvent être dus à des causes biologiques, notamment à des facteurs génétiques qui contribuent à des déséquilibres chimiques du cerveau. (2)

2- LA PSYCHIATRIE :

La psychiatrie, spécialité médicale consacrée à l'étude et au traitement des maladies mentales, connaît une prodigieuse expansion depuis ces dernières décennies. Avec le progrès des neurosciences, de la psychopharmacologie et de l'imagerie cérébrale, la recherche des origines de la folie a sans doute beaucoup avancé. Mais elle reste encore partagée entre des courants médicaux organicistes et d'autres qui relèvent de la psychologie dynamique individuelle et sociale.

Le terme lui-même apparaît sous la plume du médecin allemand J.C. Rail en 1802, écrit "psychiatrie", et en France vers 1810, Mais il ne sera guère utilisé avant 1860. Jusque-là, c'est le terme de "médecine aliéniste" qui est généralement utilisé, en référence à l'aliénation mentale et aux aliénés qui en souffrent, terme introduit par P. Pine à la fin du XVIII ème siècle et signant l'introduction de cette nouvelle spécialité médicale qui va prendre en charge ce que l'on appelait jusqu'alors la folie (3)

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

2-1) LA PSYCHIATRIE EN ALGERIE :

2-1-1) SUR LE PLAN STRUCTURAL :

- **La Constitution (2016)** : dans son article 66, elle stipule que tous les citoyens ont droit à la protection de leur santé. Elle précise que l'Etat assure la prévention et la lutte contre les maladies épidémiques et endémiques et que l'Etat veille à réunir les conditions de soins pour les personnes démunies.

- **Loi relative à la Santé (Loi n° 18-11 du 2 juillet 2018)** : Elle précise dans son Titre III les modalités de protection des malades atteints de troubles mentaux ou psychologiques.

- **Loi relative à la Prévention et à la Répression de l'Usage et du Trafic Illicites de Stupéfiants et de Substances Psychotropes (Loi N° 04/18 du 25/12/2004)** : L'action publique n'est pas exercée à l'égard des personnes qui se sont conformées au traitement médical de désintoxication qui leur aura été prescrit et l'auront suivi jusqu'à son terme.

- **Loi relative aux assurances sociales (Loi n° 83-11 du 2 juillet 1983)** : Bénéficiaire des dispositions de la loi, tous les travailleurs, quel que soit le secteur d'activité auquel ils appartiennent. Bénéficiaire également des prestations d'assurances sociales (maladie, maternité, invalidité, décès) les personnes handicapées, physiques ou mentales, qui n'exercent aucune activité professionnelle. Ils sont également exonérés du paiement des cotisations.

- **Décret Exécutif 10-116 du 18 /04/ 2010**: Fixant les conditions, le contenu et les conditions de délivrance, d'utilisation et de renouvellement de la carte électronique de l'assuré social carte « chiffa » - dispositif de prise en charge des maladies chroniques : les maladies mentales, en tant que maladies chroniques et quand le handicap psychique est reconnu, ouvrent droit au taux de remboursement des médicaments à 100%.

- Renforcement de la décentralisation des soins de santé mentale. **Instruction ministérielle N°13 du 24 septembre 2001.**

Sectorisation psychiatrique : **Circulaire n° 03 du 8 1Avril 1997/MSP/DSS/DU.** Texte déterminant les zones géographiques couvertes par les établissements psychiatriques selon les différentes modalités d'hospitalisation.

- **Instruction ministérielle N° 006 du 06 mai 2002** : précisant les Missions et les fonctionnements des Centres Intermédiaires de Santé Mentale : regroupement de tous les soins et les actes de prévention en santé mentale classiquement réalisés en hôpital psychiatrique : urgence, diagnostic, traitement psychothérapeutique et réhabilitation. Ils seront réalisés en milieu ambulatoire proche de l'utilisateur, adaptés aux besoins de la population desservie.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

- Prise en charge des toxicomanes : Instruction ministérielle N° 024 du 28 juin 2007
- Centres de Soins Intermédiaires en Addictologie : Arrêté N°98 du 17 Mars 2014.
- Décret 87-146 du 30 /06/1987 portant créations d'un Bureau d' Hygiène Communale. (2)

2-1-2) SUR LE PLAN HISTORIQUE :

En quarante ans, la psychiatrie algérienne a déjà vécu bien des bouleversements. Son évolution a traversé quatre périodes, dont l'exposé succinct est nécessaire à la compréhension de la situation actuelle.

Durant la période postcoloniale (1962 à 1972), le pays s'est vidé de ses psychiatres et de ses malades européens. La prise en charge des 6 000 lits de psychiatrie et des consultations s'est faite par des psychiatres étrangers. Parmi ceux-ci, de jeunes psychiatres français venus dans le cadre de leur service national et des coopérants des pays de l'Est. La deuxième période, qui se prolonge jusque dans les années 1990, a été féconde et a permis la mise en place :

- de la formation des psychiatres et des psychologues (la première promotion de 5 psychiatres est sortie à Alger en 1971).
- de l'organisation des secteurs psychiatriques avec les unités d'urgence.
- de la généralisation des soins gratuits : hospitalisation, consultation, traitement sont entièrement à la charge de l'État et de la sécurité sociale.
- la promulgation de la première loi de santé mentale.
- la mise en route ou construction de 5 hôpitaux psychiatriques de 250 lits.

Cet intérêt pour la psychiatrie a été possible grâce à deux facteurs :

- L'action du docteur Frantz Fanon, psychiatre, qui, après avoir travaillé à Blida, a rejoint le GPRA à Tunis. Ayant vécu auprès des futurs responsables politiques, il a pu les sensibiliser aux troubles psychiques post-colonisations et à la théorie de la double aliénation des malades mentaux colonisés. Frantz Fanon, décédé d'une leucémie en 1961, n'a pas fait le lien avec les générations des psychiatres algériens postindépendance.
- L'action du premier professeur en psychiatrie, Khaled Ben Miloud et des professeurs Mahfoud Boucebcı et Belkacem Bensmaïn, le premier formé en Suisse à Genève, les deux autres en France.

Une décennie noire a mis un terme à cette période exceptionnelle : violence sociale, assassinat d'intellectuels dont M. Boucebcı, fuite des psychiatres (plus de 150 ont quitté le pays ces quinze dernières années) et, surtout, isolement total du pays. Depuis l'année 2000, les psychiatres tentent de penser et de panser cette période de violence sociale, de sortir de leur isolement dans un contexte politique et social différent.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

Une étude épidémiologique en population générale, réalisée à Alger en 2003, a montré que 43 % de la population souffre de troubles anxieux dont 13 % de PTSD. Les psychiatres, et particulièrement ceux qui ont la responsabilité de la formation, doivent trouver un nouveau souffle. Ces dernières années ont vu disparaître la première génération de psychiatres (B. Bensmain en 2002 et K. Ben Miloud en 2003). (4)

L'Algérie a réalisé des avancées significatives dans la prise en charge des troubles mentaux depuis son indépendance en 1962. Les défis actuels concernant le développement et l'organisation des soins de santé mentale ont mené le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière à lancer le Plan National de Promotion de la Santé Mentale 2017 –2020. Ce plan vient répondre à la nécessité d'offrir au pays un cadre stratégique d'ensemble coordonnant les activités de promotion, de prévention, de traitement et de réadaptation. Les actions programmées visent le renforcement de la protection et la promotion des droits fondamentaux des patients, la sensibilisation de la société et accordent une importance prépondérante aux soins communautaires. Elles permettront le renforcement de l'accessibilité aux soins de santé mentale, une meilleure équité et inciteront à la mise en place de solutions innovantes aux problèmes posés par la prise en charge des troubles mentaux.

Enfin, la mise en oeuvre du plan contribuera à l'action du pays pour atteindre les cibles définies dans les Objectifs de Développement Durable retenus par les Nations Unies dans l'Agenda 2030 pour le développement durable dans le monde. (1)

3- Traitement en psychiatrie :

Les traitements pharmacologiques comprennent 4 classes de médicaments: les neuroleptiques, les thymo-régulateurs, les antidépresseurs, les anxiolytiques. Les traitements utilisés en psychiatrie n'impliquent pas que les médicaments ou la psychothérapie, il existe également des traitements biologique

3-1) Traitements médicamenteux :

3-1-1) les psychotropes :

Les psychotropes sont des médicaments qui agissent sur différents récepteurs impliqués dans la neurotransmission: dopamine, sérotonine, GABA

Il en existe 4 classes: **Neuroleptiques, Antidépresseurs, Thymorégulateurs, Anxiolytiques.**

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

3-2) La psychothérapie :

La psychothérapie a pour objet de traiter le mal-être que chacun peut rencontrer un jour dans sa vie. Selon les personnes et les circonstances, ce mal-être se manifeste dans le domaine psychologique, existentiel, affectif, sexuel, relationnel ou social.

Le travail du psychothérapeute consiste à proposer à la personne, en fonction de sa situation spécifique et de son désir de changement, des moyens qui vont lui permettre d'évoluer vers un état souhaité de mieux-être.

Si le bon déroulement de la psychothérapie dépend en grande partie, de la dynamique relationnelle qui se crée entre la personne qui consulte et le psychothérapeute, il repose également sur l'utilisation d'une ou plusieurs méthodes de psychothérapie reconnues.

On estime actuellement à près de 400 le nombre des méthodes de psychothérapie existant en Europe et aux Etats-Unis. Cette diversité qui témoigne de l'inventivité créatrice et du dynamisme de la psychothérapie, reflète également un éclectisme qui place l'utilisateur devant une question complexe : quelle méthode de psychothérapie choisir ? Propriétés pharmacologiques découlent les indications et précautions

Les méthodes :

Pour apporter des éléments de réponse à cette question la FF2P1 propose dans cette Nouvelle édition de son annuaire une classification simple des principales méthodes de psychothérapie en fonction de 5 grands courants de la psychothérapie actuelle :(5)

- **Humaniste - Existentiel**
- **Analytique**
- **Cognitivo-comportemental**
- **Systémique**
- **Multi référentiel**

3-3) Traitements biologiques non médicamenteux :

Les traitements dit « biologiques » en psychiatrie se basent sur le principe que les troubles mentaux soit trouvent leur origine dans des dysfonctionnements au niveau cérébral, soit ont pour répercussion des changements/déséquilibres au niveau des neurotransmetteurs dans le cerveau. Ils cherchent à agir au niveau de l'expression neurophysiologique des dysfonctionnements.

Outre les médicaments, il existe d'autres types de traitements biologiques dont la plupart sont devenus actuellement totalement obsolètes. Vu leur inefficacité en comparaison avec les

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

alternatives médicamenteuses, l'utilisation des anciennes techniques ne se justifie plus éthiquement. C'est le cas par exemple de la technique du magnétisme qui connut un grand succès au 18^e siècle avec Mesmer. On peut citer les traitements dits « de choc » et la neurochirurgie qui ont été utilisés pour des personnes souffrant de troubles mentaux. (5)

3-3-1) Les thérapies de choc :

Sont surtout les électrochocs qui, avec le renfort du cinéma, ont frappé les esprits du grand public, rejoignant l'imagerie commune à propos de la folie et des institutions psychiatriques. L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie, plus communément connue sous le terme d'électrochocs, a été mise au point par le psychiatre italien Cerletti aux alentours des années 1930, sur base de l'observation empirique que certains délires schizophréniques s'amélioraient à la suite d'une crise d'épilepsie. Le principe du choc électrique réside dans le fait de déclencher une crise d'épilepsie artificielle, avec l'espoir qu'elle produira un effet bénéfique sur certains symptômes dépressifs ou psychotiques. Les électrochocs ont été largement utilisés dans le traitement des psychoses, principalement de la schizophrénie et de la mélancolie. La technique consiste en l'application d'une décharge électrique sur le crâne sous anesthésie générale et curarisation (paralysie temporaire artificielle des muscles afin d'éviter des spasmes ou contractions trop importantes).

A l'heure actuelle, le recours aux électrochocs est devenu très rare, étant réservé à quelques indications précises d'états dépressifs sévères ou de délires schizophréniques résistants aux traitements médicamenteux.

Le choc par décharge électrique ne représente qu'une des formes de thérapies par le choc. Dans le passé, la psychiatrie en a utilisé d'autres, qui n'ont plus cours aujourd'hui, comme par exemple :

- le choc chimique ou choc au cardiazol est une thérapeutique mise au point par von Meduna au début du 20^e siècle; le choc au cardiazol, substance à effet épiléptogène, était basé sur le même principe que les électrochocs, à savoir l'antagonisme supposé entre l'épilepsie et la schizophrénie.
- le choc thermique : basé sur une observation ancienne, déjà relevée par Hippocrate, de l'effet bénéfique occasionné par de fortes fièvres sur les symptômes délirants. Ce principe a donné lieu à la malariathérapie, largement pratiquée dans le milieu du 20^e siècle : la méthode consistait à inoculer à des patients psychotiques le parasite de la malaria afin de produire chez eux de très fortes fièvres.
- le choc métabolique par coma insulinaire : la technique mise au point par le **Docteur Sakel** visait à plonger le malade dans un coma hypoglycémique par administration d'insuline, puis à l'en faire sortir par un resucrage progressif dans un contexte de maternage intensif. La cure de Sakel

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

était réservée à des psychoses chroniques et a été elle aussi très utilisée avant l'ère des neuroleptiques

3-3-2) La contention

A l'opposé des thérapies de chocs, les traitements biologiques en psychiatrie ont également tenté de contenir l'agitation des patients. Les bains étaient autrefois une méthode très utilisée. Outre l'isolement et la contention physique, la recherche de sédation s'est surtout développée grâce au recours à des substances chimiques, comme par exemple les barbituriques ou les opiacés. Les « cures de sommeil » où les patients étaient plongés dans un sommeil profond proche d'un état subcomateux (narcothérapie), ou à l'inverse la déprivation de sommeil, ne sont plus pratiquées de nos jours.

3-3-3) Neurochirurgie :

Dans le passé, a été utilisée la lobotomie. Cette méthode a toutefois fait l'objet de nombreuses critiques, d'autant plus que son efficacité a été controversée.

De nos jours on voit arriver la technologie moderne qui ouvre de nouvelles perspectives, comme par exemple le recours à des implants cérébraux, qui selon la zone où ils sont placés permettent de réguler des émotions, des idées ou des comportements

4) LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES :

4-1) DEFINITION :

C'est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique. Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses « neurones ». Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs ou neuromédiateurs dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

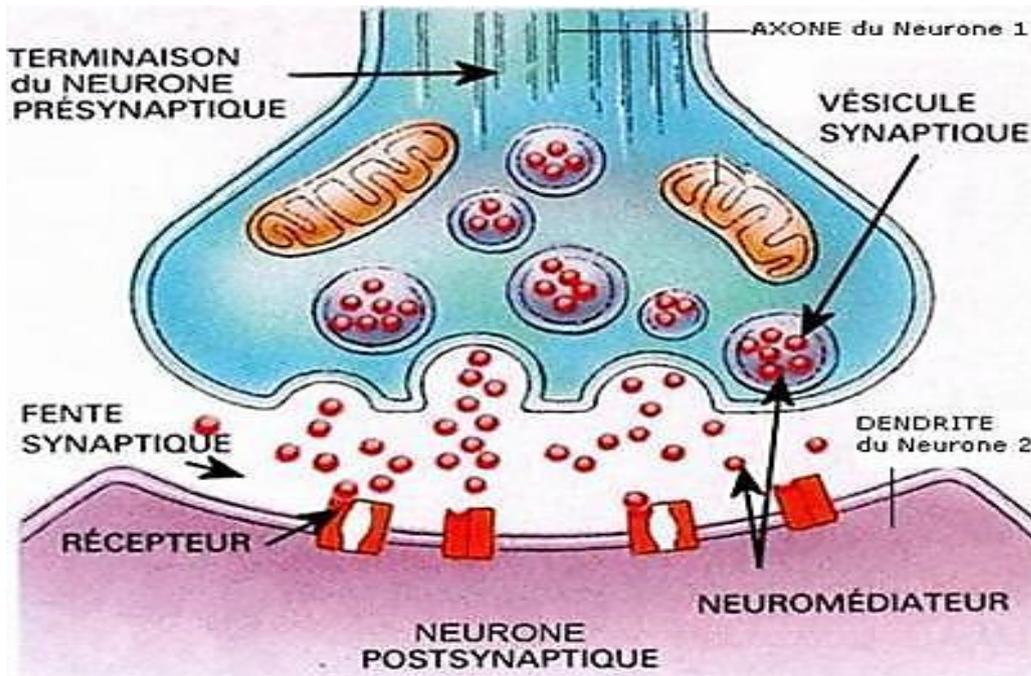


Figure N°1 : transmission chimique (Marlène fouchey ,2009).

Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante, entraîner des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies : comme la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux. Ce fonctionnement est d'une grande complexité, car il fait intervenir de nombreux systèmes biochimiques.

La recherche scientifique a pu démontrer que des anomalies de biologie cérébrale étaient associées aux troubles psychiques. On sait par exemple que des anomalies du système sérotoninergique (c'est-à-dire l'ensemble des neurones qui utilisent la sérotonine comme neurotransmetteur) sont observées à la fois dans les troubles de l'humeur, dans les troubles psychotiques et schizophréniques et dans les troubles anxieux.

Les médicaments psychotropes modulent les effets des neurotransmetteurs : ils améliorent ou stabilisent les anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses. (6)

4-2) classification des psychotropes :

On peut classer les psychotropes en fonction de plusieurs types de critères.

4-2-1) Classifications selon les effets :

→ **En 1924**, le pharmacologue **Louis Lewin** établit une classification des psychotropes dans leur ancien sens de drogues psychoactives. Il a déterminé ainsi cinq (5) grandes catégories de psychotropes selon leurs effets.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

- Les euphorisants *Euphorica* : drogues qui calment l'activité psychique par la diminution de la perception des sensations ; les opiacés et la cocaïne sont des exemples.

- Les hallucinogènes *Phantastica* : produits hallucinogènes tels le chanvre indien, la mescaline, le solanaceae etc.

- Les déprimants *Inebriantia* : Produisent une dépression pouvant mener jusqu' à la perte de conscience.

Exemple : l'alcool, l'Ether, le chloroforme etc.

- Les stimulants *Exitantia* : Ils sont essentiellement d'origine végétale et induisent un état d'excitation sans pour autant altérer l'état de conscience. Le café, le thé, le Khat ou la noix de cola sont des exemples.

- Les somnifères *Hypnotica* ; ce sont des calmants et les somnifères tels que les barbituriques

La classification de Lewin ne tient pas compte du dosage qui est un facteur pouvant faire varier l'effet de la drogue.

→ **La classification de DELAY ET DENIKER (1957)** qui est la plus fréquemment utilisée. Cette classification distingue les substances psycho-actives en fonction de leur activité sur le système nerveux central (SNC). Ainsi, on distingue :

Les psycholeptiques ou sédatifs psychiques, ralentissent l'activité du système nerveux central comprenant :

- les nooleptiques tels que les hypnotiques ;

- les thymoleptiques tels que les neuroleptiques ;

- les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium ;

- les psycholeptiques divers tels que les anxiolytiques, les sédatifs classiques, les antiépileptiques ;

- Les psychoanaleptiques ou excitants psychiques, accélérant l'activité du système Nerveux comprenant :

* les nooanaleptiques tels que les stimulants de la vigilance (amphétamines) ;

* les thymoanaleptiques tels que les stimulants de l'humeur (antidépresseurs) ;

* les stimulants divers tels que le khat et la caféine ;

- Les psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques perturbant l'activité du système nerveux comprenant :

- les hallucinogènes (mescaline, diéthylamide de l'acide lysergique ou LSD)

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

- les stupéfiants (morphine, héroïne, opium)
- l'alcool et ses dérivés

4-2-2) CLASSIFICATION ANATOMIQUE, THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE (ATC) DE L'OMS :

La classification ATC de l'OMS répartit les médicaments en catégorie en tenant compte de leur site anatomique d'action, et des propriétés thérapeutiques et chimiques (7), (8), (9). Les médicaments sont classés selon cinq critères différents :

- Le site d'action dans le corps humain.
- Le principal usage thérapeutique.
- L'usage thérapeutique spécifique.
- La classe chimique.
- La substance chimique c'est-à-dire le médicament lui-même.

Les psychotropes sont des médicaments du système nerveux. La classification ATC répartit les médicaments du système nerveux en sept sous- groupes :

- les anesthésiques.
- les analgésiques.
- les antiépileptiques.
- les antiparkinsoniens.
- les psycholéptiques.
- les psychoanaleptiques.
- les autres médicaments du système nerveux.

La classification ATC n'emploie pas le terme psychotrope.

Toutefois la définition retenue et l'usage courant nous permettent de considérer certains analgésiques comme psychotropes ; certains psycholéptiques et certains psychoanaleptiques sont aussi des psychotropes. Les médicaments considérés comme psychotropes sont :

- les analgésiques opiacés.
- les anxiolytiques.
- les hypnotiques.
- les antipsychotiques (neuroleptiques).
- les antidépresseurs.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

5) NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES) :

5-1) HISTORIQUE :

En 1952 a été découverte en France la Chlorpromazine (Largactil®), première molécule à effet neuroleptique identifiée. Les neuroleptiques sont des médicaments qui participent à la prise en charge des patients atteints de psychose.

Les neuroleptiques sont classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation.

Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients.

Depuis une dizaine d'années, le terme « antipsychotique », d'origine anglo-saxonne, est utilisé pour désigner la nouvelle génération de médicaments neuroleptiques, qu'on appelle aussi parfois neuroleptiques de seconde génération, ou antipsychotiques atypiques de deuxième génération.

-Dans quelques cas toutefois, certains symptômes « résistent » à l'action de ces médicaments.

-Les neuroleptiques de 1ère et 2ème génération n'entraînent pas de dépendance psychique.(10)

5-2) CLASSIFICATION, RAPPELS PHARMACOLOGIQUES :

5-2-1) CLASSIFICATION CHIMIQUE :

La classification la plus couramment utilisée pour ces médicaments est la classification chimique (11) ; les neuroleptiques appartiennent à plusieurs groupes chimiques :

- Les phénothiazines (chlorpromazine).
- Les butyrophénones (halopéridol).
- Les thioxanthènes (flupenthixol).
- Les benzamides (sulpiride).
- Les diphénylbutylpipéridines (pimozide).
- Les diazépines et oxazépines (cloxapineolanzapineloxapine).
- Les dibenzothiazépines (quétiapine).
- Les benzisoxazoles (rispéridone).

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

5-2-2) CLASSIFICATION PHARMACOCLINIQUE :

Cliniquement on répartit les neuroleptiques en trois groupes en fonction de leurs propriétés sédatives et désinhibitrices.

- Neuroleptiques sédatifs anti productifs avec la chlorpromazine.
- Neuroleptiques incisifs désinhibiteurs avec les benzamides (sulpiride).
- Neuroleptiques d'action mixte comme l'halopéridol.

TABLEAU N°1 : Classification des Neuroleptiques.

Classe	Effets clinique	Spécialité Pharmaceutique
Neuroleptiques Sédatifs	Atténuent surtout l'angoisse et l'agitation psychotique ou maniaque	-LARGACTIL® -NOZINAN® -MELLERIL® -Tercian®
Neuroleptiques anti Productifs (incisifs)	Action <<Anti productive>> sur le délire et hallucination des états paranoïdes (enlever le delire)	-LARGACTIL® -Haldol® -Moditen® -Leponex® -Risperdal® -Zyprexa®
Neuroleptiques anti Déficitaires (désinhibiteurs).	Action anti déficitaire sur l'apragmatisme, le déficit intellectuel et le retrait affectif.	A faible dose : -Dogmatil® -Orap® -piportil® -Solian®
Antipsychotiques dit Atipiques	Action sur les symptômes positifs, négatifs, voire affectifs schizophrénie.	-Risperdal® -Zyprexa® -Abilify® - Leponex®

5-3) Mode d'action des neuroleptiques :

Les antipsychotiques sont définis par leur action antidopaminergique. Les antipsychotiques agissent au niveau de 4 voies dopaminergiques : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigro-striée et la voie tubéroinfundibulaire.

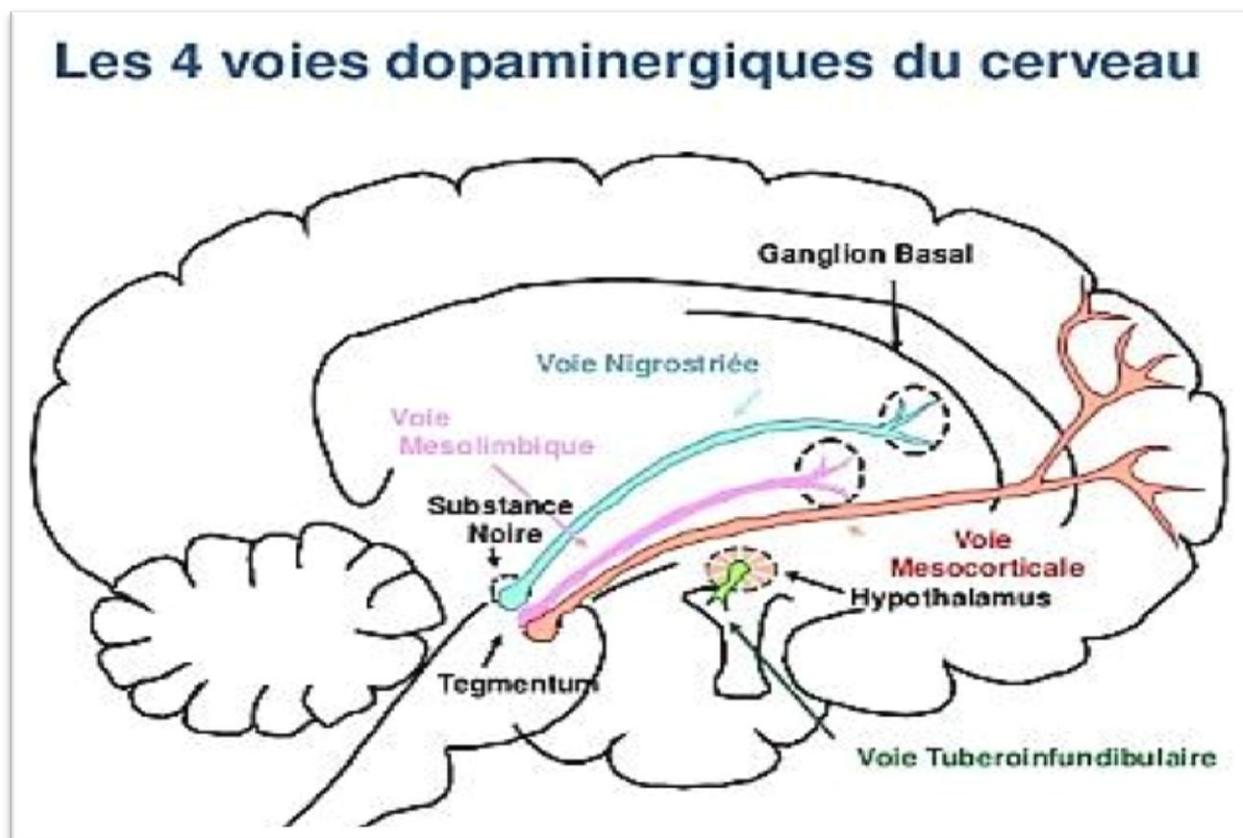


Figure N^o2 : Voies dopaminergiques impliquées dans l'action des neuroleptiques (Preiss, 2016)

Les effets biochimiques sont complexes, mais tous les antipsychotiques agissent sur les récepteurs D2 de la dopamine. Le blocage de ces récepteurs par les antipsychotiques permet de diminuer l'agitation et les hallucinations observées dans la psychose mais entraîne également les effets secondaires extrapyramidaux. Les antipsychotiques n'ont pas tous la même affinité pour ces récepteurs. Ainsi l'halopéridol présente une forte affinité pour les récepteurs D2 de la dopamine alors que la rispéridone possède une affinité intermédiaire, et l'olanzapine et la quétiapine ont une affinité faible à modérée (11). Les antipsychotiques de seconde génération, aussi appelés antipsychotiques atypiques, sont ainsi nommés car ils ont souvent une affinité moindre pour les récepteurs D2 de la dopamine par rapport aux antipsychotiques de première génération, et parce qu'ils ont également des affinités pour d'autres types de récepteurs. Ces affinités entraînent des effets thérapeutiques et indésirables différents des effets provoqués par les antipsychotiques de première génération. Les autres récepteurs concernés par les antipsychotiques sont :

- Les récepteurs α_1 adrénergiques : ils sont situés au niveau de la paroi des artères. Le blocage de ces récepteurs entraîne un défaut de vasoconstriction,

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

donc une hypotension orthostatique, compensée par une tachycardie réflexe. L'affinité de l'halopéridol pour ce récepteur est plus faible que celle de la rispéridone, de l'olanzapine, et de la quétiapine (celle de la quétiapine étant la plus forte).

- Les récepteurs 5HT de la sérotonine : le blocage de ces récepteurs a pour effet une diminution de l'anxiété et une stimulation de l'appétit. Il a également pour effet de compenser les effets extrapyramidaux du blocage des récepteurs D2 de la dopamine.

- Les récepteurs H1 de l'histamine : le blocage de ces récepteurs entraîne une sédation et une stimulation de l'appétit. L'olanzapine et la quétiapine ont une affinité importante pour ces récepteurs.

- Les récepteurs muscariniques cholinergiques : le blocage de ces récepteurs est responsable d'effets indésirables anticholinergiques tels qu'une sécheresse buccale, une constipation, ou des troubles urinaires. L'olanzapine, la quétiapine et la clozapine ont une forte affinité pour les récepteurs muscariniques. L'halopéridol et la rispéridone n'ont aucune affinité pour ces récepteurs

5-4) Les différentes formes des neuroleptiques :(12)

***La forme orale :** se présente en comprimé, en solution buvable ou en comprimé orodispersible. Elle est à prendre régulièrement une ou deux fois par jour, selon la prescription médicale. Cette forme nécessite une attention quotidienne et une bonne implication du patient et de son entourage. Cette forme est en général utilisée dans la phase initiale de la prise en charge.

***La forme injectable.**

5-5) Le délai d'action des neuroleptiques :

La réponse au traitement neuroleptique apparaît en 2 ou 6 semaines. Une réponse insuffisante après 6 semaines impose une modification de posologie ou un changement de molécule.

5-5-1) Un neuroleptique d'action prolongée :

Prend le relais d'une forme orale, suivant l'équivalence de la dose orale, mais il est parfois utile de réévaluer la posologie du neuroleptique d'action prolongée après la troisième ou quatrième injection, en fonction des effets ressentis par le patient. (13)

5-5-2) Effet immédiat :

qui peut être administrée en urgence en cas de crise d'agitation par exemple, avant de prendre le relais par une forme orale.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

6) Les antidépresseurs : (14)

6-1) Historique :

- Cette classe de psychotropes a également beaucoup évolué ces dernières années. Ils sont indiqués pour traiter les troubles dépressifs caractérisés, c'est-à-dire qui ont atteint un certain degré de sévérité et de durée. Certains ont vu leur indication thérapeutique étendue aux troubles anxieux.

- Ces troubles dépressifs peuvent être associés à d'autres (par exemple : troubles anxieux, schizophrénie, dépendance à l'alcool ou aux drogues). Ils agissent aussi sur des neurotransmetteurs (Dopamine, sérotonine, noradrénaline principalement).

Ces traitements sont en général prescrits de 6 à 8 mois ou parfois Plus. Leur bénéfice et leurs effets indésirables doivent être évalués Périodiquement.

- La découverte de l'action antidépressive de l'iproniazide par N. Kline (1958) et de l'imipramine par R. Kuhn (1957) est relativement récente. Depuis, diverses familles d'antidépresseurs ont été décrites : inhibiteurs de recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline et inhibiteurs de mono-amine-oxydase.

Les antidépresseurs les plus récents ont moins d'effets contraires que les précédents.

6-2) Classification et action pharmacologique :

Les antidépresseurs permettent d'augmenter les concentrations synaptiques en noradrénaline, sérotonine et dopamine soit en inhibant plus ou moins spécifiquement la recapture de ces neurotransmetteurs ; soit en s'opposant à leur catabolisme ; Soit en stimulant les récepteurs post synaptiques.

6-2-1) Première génération : les tricycliques (ou imipraminiques)

Ces médicaments découverts dans les années 60 [ex : Clomipramine (Anafranil®)] sont efficaces dans les dépressions sévères, mais ils ont également d'autres indications : attaques de panique, troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.) ou d'autres troubles. Ils peuvent présenter des effets indésirables plus ou moins fréquents :

Hypotension, constipation, sécheresse de la bouche et troubles visuels.

Des médicaments correcteurs de ces effets peuvent être proposés

ou parfois une diminution de posologie ou un changement de médicament permet une meilleure tolérance.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

6-2-1-1) Les imipramiques :

Les antidépresseurs imipramiques, appelés aussi antidépresseurs tricycliques sont des inhibiteurs non-spécifiques de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine : Imipramine (Tofranil®), Clomipramine .

6-2-2) Deuxième génération : Les nouveaux antidépresseurs (ISRS et IRSNA)

Ils sont plus spécifiques par leur mécanisme d'action, car ils agissent sur un des neurotransmetteurs, la sérotonine : la Fluvoxamine (Floxyfral®), la Fluoxétine (Prozac®), la Paroxétine (Deroxat®), le Citalopram (Seropram®), l'Escitalopram (Seroplex®), la Sertraline (Zoloft®), et tous leurs génériques.

Ces médicaments ont également d'autres indications, en particulier les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.), le trouble panique, l'anxiété généralisée ou les états de stress post traumatique.

- D'autres médicaments agissent au niveau de deux neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) : la Venlafaxine (Effexor®), le Minalcipran (Ixel®), la Mirtazapine (Norset®) et la Duloxétine (Cymbalta®).

- D'autres encore, en agissant par augmentation du taux de renouvellement de la Noradrénaline peuvent avoir une action régulatrice sur le sommeil souvent perturbé lors d'épisodes dépressifs : Miansérine (Athymil®).

Un des derniers antidépresseurs commercialisés, l'Agomélatine (Valdoxan®), resynchronise l'horloge biologique liée au jour et la nuit en augmentant les taux de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, sans affecter les taux de sérotonine. Ce dernier a donc également une action régulatrice sur le sommeil.

Ils sont en général bien tolérés mais peuvent, dans certains cas, présenter des effets indésirables sur le plan digestif (nausées, vomissements, sensations vertigineuses) ou des troubles sexuels. Ce sont, actuellement, les médicaments les plus prescrits. La monothérapie est la règle.

6-2-3) Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : on a

Les IMAO sélectifs de la monoamine de type A : Moclamine : moclobemide ;

Les IMAO non sélectifs : Morsilid : iproniazide

6-2-3-1) Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

PROZAC ® fluoxétine

DEROXAT® paroxétine

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

ZOLOFT® sertraline

SEROPRAM® - SEROPLEX® citalopram la recapture de la

6-2-3-2) Antidépresseurs inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) :

EFFEXOR® venlafaxine

IXEL® milnacipran

CYMBALTA® duloxétine

6-3) Le délai d'action :

La réponse au traitement antidépresseur est en général de 2 à 3 semaines et le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 à 8 mois voire 1 an), afin de prévenir les risques de l'épisode dépressif

7) Les régulateurs de l'humeur ou normo-thymiques :

7-1) Historique :

Appelés aussi thymorégulateurs ou normothymiques, ces médicaments sont apparus dans les années 60. Ils servent à soigner un épisode dépressif survenant dans le cadre de troubles bipolaires (appelés anciennement psychose maniaque-dépressive ou P.M.D.). Ils servent aussi à prévenir la survenue, quelle soit dépressive ou maniaque, des épisodes aigus de cette pathologie.

7-2) Action pharmacologique :

Ces traitements permettent de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des épisodes et améliorent la qualité des intervalles intercritiques.

Il en résulte une amélioration du fonctionnement global du patient. La durée du traitement est le fruit d'une négociation médecin-malade, avec une échéance à 2 ou 3 ans avant d'évaluer pleinement l'efficacité du traitement, dont l'objectif reste au long cours. Le principal et le plus ancien de ces médicaments est à base de sels de lithium : Carbonate de lithium (Téralithe® ou Téralithe LP®).

7-3) Lithium :

7-3-1) HISTOIRE :

Les sels de lithium ont été utilisés comme traitement de la goutte au cours du XIXème siècle. A la même époque, le bromure de lithium a été prescrit en tant que sédatif (notamment chez les

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

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.

7-3-2) 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.

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

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

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.

7-3-3) 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 900 et 1320 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.

Les autres médicaments indiqués dans les troubles bipolaires sont des molécules utilisées également dans les troubles épileptiques :

la Carbamazépine (Tegretol® et Tegretol LP®), les sels de l'acide valproïque (Depamide®, Depakote®), et la Lamotrigine (Lamictal®).

7-4) Lamotrigine :

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.

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

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

heures, est prolongée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, pouvant aller jusqu'à 110 heures chez ceux avec une insuffisance hépatique sévère.

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.

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.

7-5) Valproate :

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.

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.

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).

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

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).

7-6) Carbamazépine :

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)

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.

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

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.

7-7) 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.

En cas de résistances à ces traitements, le médecin prescripteur peut être amené à associer les normothymiques entre eux. Ils nécessitent également une surveillance médicale au début du traitement, ainsi qu'une surveillance biologique sur le plan hépatique, il est parfois utile de vérifier le taux sanguin pour ajuster le traitement.

8) Les anxiolytiques ou tranquillisants :

DEFINITIONS :

L'anxiété est une sensation émotionnelle qui apparaît lorsque l'individu se sent en danger. Elle peut se fonder sur un motif objectif. Dans ce cas, le caractère pathologique se situe dans l'intensité des manifestations psychiques et somatiques. L'anxiété peut survenir de façon pathologique sans risque concret. (15), (16)

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

La nervosité ou tension psychique résulte des conflits internes qui s'extériorisent sous forme d'une hyper excitabilité dans le comportement, associée à une perturbation des fonctions cardiovasculaires, respiratoires, digestives, urogénitales, hormonales ou du tonus musculaire (17).

Le sommeil est un état physiologique qui est influencé fortement par l'anxiété et la nervosité. Les troubles du sommeil sont :

- les troubles de l'endormissement.
- les troubles du maintien du sommeil.
- les éveils précoces.

On distingue deux types de facteurs qui perturbent le sommeil :

- les facteurs exogènes (bruit, alcool, médicaments ...).
- les facteurs endogènes (douleur, maladies, anxiété, tension psychique).

STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

En 1903, on a introduit en thérapeutique le premier barbiturique, le barbital. Les barbituriques' ont été les premiers sédatifs hypnotiques les plus utilisés jusqu'au milieu du vingtième siècle.

A partir de 1960, les benzodiazépines font leur apparition et elles remplacent très rapidement les autres médicaments utilisés comme hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques. Les benzodiazépines sont les médicaments les plus prescrits dans le monde.

BENZODIAZEPINES :

Les benzodiazépines sont des médicaments symptomatiques qui ont un large profil pharmacologique. En effet elles possèdent toutes des propriétés anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxante et amnésiante.

Caractéristiques pharmacologiques :

Les benzodiazépines exercent leur action par interaction avec un récepteur spécifique au niveau des récepteurs GABA- ergiques de type A couplé au canal chlorique (Cl⁻) Les agonistes du récepteur GABA activent les récepteurs et conduisent à l'ouverture du canal chlorique. L'entrée du chlore dans la cellule nerveuse entraîne une hyperpolarisation de la membrane. Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur du SNC. (17)

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

Les variations de la conductivité aux chlorures induits par le GABA et ses agonistes ont un effet inhibiteur sur les influx excitateurs. Les benzodiazépines en se fixant sur leurs récepteurs potentialisent l'action de GABA en renforçant sa transmission synaptique inhibitrice.

Les benzodiazépines possèdent des caractéristiques pharmacologiques qui orientent leur utilisation (16). C'est le cas de leur demi-vie d'élimination qui permet de classer les benzodiazépines en trois groupes :

- les benzodiazépines à demi vie longue : clonazépam, diazépam, (supérieur à 20h) sont utilisées comme anxiolytique.
- les benzodiazépines à demi-vie moyenne (entre 10 et 20 heures) : alprazolam, témazépam.
- les benzodiazépines à demi-vie courte : midazolam, oxazépam, triazolam moins de 10h sont utilisées comme hypnotiques.

BARBITURIQUES :

Caractéristiques pharmacologiques :

Les barbituriques ont longtemps été utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie, l'épilepsie. Le mécanisme d'action des barbituriques est très complexe, ils renforcent l'action du GABA, ils augmentent l'efficacité maximale du GABA et à faible dose, ouvrent le canal chlorique même en l'absence de GABA. Les barbituriques augmentent la durée moyenne de l'ouverture du canal chlorique alors que les benzodiazépines en élèvent la probabilité d'ouverture. Aux plus faibles doses actives les actions des barbituriques et des benzodiazépines sont peu différentes. Mais lorsqu'on augmente la dose, la différence devient nette. Les benzodiazépines sont plus puissantes que les barbituriques qui ont par ailleurs un index thérapeutique faible. (17)

Selon leur durée d'action sédatrice-hypnotique, on distingue :

- Les barbituriques d'action ultra courte (thiopental).
- Les barbituriques à action courte (penthiobarbital, sécobarbital).
- Les barbituriques d'action longue (phénobarbital).

Délai d'action :

Leur prescription doit être limitée à 12 semaines et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique. L'arrêt du traitement doit toujours se faire par diminution progressive de la dose afin d'éviter la réapparition d'angoisse.

D'autres médicaments peuvent être utilisés, tels que :

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

- Buspirone (Buspirone®) ;
 - Hydroxyzine (Atarax®) une molécule plus ancienne utilisée auparavant pour les manifestations allergiques diverses. Utilisés à bon escient, ces médicaments sont utiles en psychiatrie dans le cadre d'une prise en charge globale du patient. Leur prescription doit être réévaluée périodiquement pour limiter une consommation parfois excessive.
- Il n'y a aucun intérêt démontré à associer chez un même patient deux anxiolytiques.

Conduites de traitement :

- Les tranquillisants sont des médicaments symptomatiques, leur usage doit cesser dès que le symptôme a disparu.
- la prescription de tranquillisants est limitée à 12 semaines au maximum.
- Les tranquillisants sont l'une des catégories de médicaments dont la sécurité d'emploi est la plus grande, notamment le groupe des benzodiazépines. Un certain nombre de règles simples doivent être respectées lors de leur prescription afin de limiter les effets indésirables.
- Dans le traitement de l'anxiété, indication la plus fréquente de ces médicaments, les benzodiazépines sont les plus prescrites.

Précautions d'emploi :

- Le traitement ne doit pas être poursuivi inutilement.
- Chez les sujets prédisposés, des convulsions peuvent survenir lors d'un sevrage, même lorsque les posologies sont usuelles et le traitement de courte durée.
- Les formes injectables (IV) doivent s'injecter lentement pour éviter la survenue d'une apnée.
- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.
- Les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être avertis des risques de somnolence diurne.

Administration :

La posologie journalière est répartie en 2 ou 3 prises. Le VALIUM agit aussi vite par voie rectale que par voie veineuse (moins de 4 minutes) ; l'administration en IM n'offre aucun avantage particulier par rapport à la voie orale.

9) Les hypnotiques ou somnifères

Définition :

On appelle hypnotique toute substance capable d'induire et/ ou de maintenir un état de sommeil proche du sommeil physiologique. Les hypnotiques ont en commun une action dépressive

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

sur le système nerveux central qui, selon la dose utilisée, entraîne un effet sédatif, le sommeil ou un coma.

Ils induisent le sommeil et permettent de le réguler pour éviter l'installation d'une insomnie, qui est en général liée à la pathologie psychique.

L'hypnotique idéal :

Même si l'hypnotique idéal n'existe pas, il semble utile de définir ses caractéristiques afin de juger des avantages et des inconvénients des molécules aujourd'hui disponibles.

- 1- l'hypnotique idéal devrait induire rapidement le sommeil et le maintenir sans interruption pendant 7 à 8 heures ;
- 2- l'architecture physiologique du sommeil serait préservée ;
- 3- l'hypnotique devrait conserver son efficacité à long terme ;
- 4- il ne provoquerait pas d'effets résiduels au réveil et ne serait à l'origine ni d'accoutumance ni de dépendance ;
- 5- il ne donnerait pas non plus de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement ;
- 6- il devrait avoir une marge de sécurité importante entre dose thérapeutique et dose toxique ;
- 7- il ne devrait pas interférer avec d'autres médicaments et produits alimentaires.

Règles de prescription et de délivrance :

En raison du risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes, plusieurs mesures, notamment de retrait, de déremboursement, de suppression de fort dosage et de limite de durée de prescription ont été prises successivement au cours des quinze dernières années. L'ordonnance n'est pas renouvelable et doit comporter les renseignements habituels sur le prescripteur, le patient ainsi que sur le traitement et sa durée.

Classification des traitements pharmacologiques des insomnies :

Deux grandes familles de médicaments sont utilisées dans le traitement de l'insomnie, les BZD, et leurs analogues, et les antidépresseurs.

Citons les principaux traitements pharmacologiques des insomnies :

Les barbituriques

Les barbituriques, commercialisés en 1903, ont représenté, jusque dans les années 1980, la principale classe d'hypnotiques. Ces agonistes des récepteurs GABAA et antagonistes du glutamate ne sont plus utilisés dans cette indication.

Les BZD et leurs analogues

Les antihistaminiques

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

Les antidépresseurs

Le Circadin®

Mécanisme d'action des benzodiazépines et de leurs analogues :

L'effet hypnotique des benzodiazépines et de leurs analogues s'explique par leur interaction avec la transmission GABAergique et plus précisément par leur action au niveau des récepteurs GABAA. Le GABA (ou acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il a un rôle important dans l'initiation et le maintien du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal.

Les benzodiazépines se fixent sur un site aux BZD sur le récepteur GABAA, et potentialisent ainsi de façon plus ou moins spécifique la transmission GABAergique au niveau central, médullaire et périphérique. Les benzodiazépines augmentent ainsi la probabilité d'ouverture du canal chlore de la membrane neuronale, sans déclencher pour 82 autant directement cette ouverture. Elles n'agissent donc pas directement mais sensibilisent à l'activité du GABA. C'est une notion importante qui explique que l'inhibition induite au niveau de la transmission

GABAergique ne puisse donc être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique, d'où le bon profil de tolérance de ces médicaments.

Recommandations :

Identifier la cause de l'insomnie et les éventuels facteurs sous-jacents traités avant toute prescription d'hypnotique ;

En raison du danger potentiel lié à l'utilisation de benzodiazépines, évaluer le rapport bénéfice/risque de toute prescription avant le début du traitement et réévaluer pour tout renouvellement de l'ordonnance ;

Respecter la dose : débiter le traitement par la dose minimale préconisée ; augmenter, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace pour le patient et ne pas dépasser la dose maximale préconisée ;

Respecter la durée de prescription : elle doit être aussi brève que possible

De 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle ;

De 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire.

-Certains de ces hypnotiques appartiennent à la famille des benzodiazépines :

Lormétazepam (Noctamide®), Loprazolam (Havlane®) et Témazépam

(Normison®).

D'autres sont apparentés à cette famille, comme la Zopiclone (Imovane®)

CHAPITRE I : TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE

ou le Zolpidem (Stilnox®).

Dans les ceux cas, le traitement doit être le plus bref possible. Leur prescription doit être limitée (4 semaines au maximum) et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique. L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la dose.

Il est recommandé de NE PAS associer deux molécules de la même famille (benzodiazépine hypnotique et benzodiazépine anxiolytique, Par exemple). On utilise encore parfois l'Alimémazine (Théralène®). Ce produit, qui a des propriétés antiallergiques et sédatives, est indiqué dans les insomnies occasionnelles. Les effets indésirables peuvent être la sédation, l'hypotension, la constipation ou la sécheresse de bouche. Comme la durée d'action de ce produit est relativement longue, il est conseillé de le prendre relativement tôt dans la soirée, avant 22 heures.

10) Les correcteurs :

Définition :

On appelle « correcteurs » des médicaments qui sont utilisés pour corriger certains effets iatrogènes (indésirables) induits principalement par la prise de neuroleptiques et d'antidépresseurs.

CHAPITRE II:
INDICATIONS ET PATHOLOGIES
DE
CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

1-Neuroleptiques :

1-1) Utilisation :

Depuis leur introduction, la principale indication des neuroleptiques demeure les troubles psychotiques de l'adulte. Outre les états psychotiques aigus, les psychoses chroniques représentent l'essentiel des prescriptions.(18)

1-1-1) Indications principales : LES PSYCHOSES : (19)

- aiguës : trouble schizophréniforme, épisode maniaque, mélancolie délirante
- Chroniques : schizophrénie, trouble délirant

1-1-2) Indications annexes :

***Troubles psycho-comportementaux des démences :**

- Manifestations comportementales des troubles de personnalité (anti-sociale, borderline...)
- Trouble obsessionnel compulsifs (TOC) et maladie de Gilles de la Tourette (en association aux antidépresseurs lorsque le patient est résistant aux NL)

1-1-3) Indications différentielles des neuroleptiques (d'après l'AMM) :

- Psychoses aiguës ou chronique de l'adulte : pratiquement tous
- Traitement de la manie et prévention des récives: olanzapine ZYPREXA®
- Troubles du comportement de l'enfant: périciazine NEULEPTIL®, lévomépromazine NOZINAN®, cyamémazine TERCIAN® , tiapride TIAPRIDAL®
- Episode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur):lévomépromazine NOZINAN® , cyamémazine TERCIAN®
- Anxiété (si échec des thérapeutiques habituelles): halopéridol HALDOL®
- Agitation et agressivité (éthylisme et sujets âgés): tiapride TIAPRIDAL®
- Algies intenses et rebelles, chorées, Gilles de la Tourette : tiapride TIAPRIDAL ®
- Troubles psychotiques au cours du Parkinson (en cas d'échec des thérapeutiques habituelles): clozapine LEPONEX ®

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

- Vomissements lors des traitements antimitotiques : halopéridol HALDOL® (N.B. indication plutôt ancienne, car il existe maintenant des antiémétiques plus puissants - les « sétrons »- utilisées dans les chimiothérapies anticancéreuses hautement.

- Certains neuroleptiques (cyamémazine ou Tercian, lévomépromazine ou Nozinan) peuvent être utilisés à titre anxiolytique sur de courtes durées, en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles. Le tiapride peut être employé lors du sevrage alcoolique, du syndrome de Gilles de la Tourette ou dans certains syndromes douloureux ou choréiques.

-Les formes injectables de neuroleptiques ont l'indication dans les traitements de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des psychoses. Les recommandations les plus récentes préconisent de débiter le traitement le plus précocement possible après établissement du diagnostic de schizophrénie .(18)

- Le choix du neuroleptique repose sur les effets thérapeutiques et indésirables des neuroleptiques précédemment pris par le patient, sur les préférences du patient, sur les comorbidités somatiques associées contre-indiquant certains neuroleptiques et enfin, sur le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits. L'usage des neuroleptiques de seconde génération, du fait de leur meilleure tolérance neurologique, est recommandé, en première intention, dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie, sauf chez les patients ayant été traités antérieurement avec succès par un neuroleptique de première génération ou préférant ce dernier. Le choix d'un neuroleptique de seconde génération, par rapport à un autre, est guidé par son profil d'effets secondaires.

-Les neuroleptiques de première et de seconde génération sont efficaces dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie (délire, hallucinations) (effets antipsychotiques ou incisifs). Ils exercent également, pour la plupart d'entre eux, des effets sédatifs en cas d'agitation. Leur efficacité dans le traitement des symptômes négatifs ou déficitaires (émoussement affectif, retrait social...) (effet désinhibiteur et/ ou antidéficitaire) et dans celui des troubles cognitifs demande à être confirmée. Les neuroleptiques à action prolongée sont réservés aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration dans le cadre de pathologies chroniques (schizophrénie). Leur usage doit toujours être précédé par la prescription du même neuroleptique par voie orale. 234 L'usage de la clozapine (neuroleptique de seconde génération) est réservé, en France, à la schizophrénie sévère et résistante, évoluant depuis au moins 2 ans, sous réserve d'une surveillance hématologique stricte. La précocité de la mise en route du traitement, l'absence de

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

symptômes négatifs, un âge de début plus tardif, le sexe féminin sont des facteurs prédictifs d'une réponse favorable au traitement.

-Les posologies seront progressivement croissantes. Les doses quotidiennes prescrites lors des phases aiguës de psychose seront de **10 à 30 mg/j pour l'aripiprazole, 10-20 mg/j pour l'olanzapine, 2-8 mg/j pour la rispéridone, 200-800 mg/j pour l'amisulpride, de 5 à 20 mg/j pour l'halopéridol**. Il n'y a pas lieu d'associer deux neuroleptiques à visée antipsychotique, ni d'administrer d'emblée un correcteur anticholinergique. Des recommandations spécifiques ont été établies pour les premiers épisodes psychotiques.

-Les doses de neuroleptiques sont plus faibles (la fourchette maximale est réduite de moitié environ). Le traitement de la phase de stabilisation, au décours de l'épisode aigu, repose sur la poursuite du même traitement pendant au moins un an. En ce qui concerne le traitement d'entretien, si le patient a présenté de multiples épisodes ou deux épisodes en moins de 5 ans, l'utilisation d'un neuroleptique au long cours est préconisée.

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

1-2) Schizophrénie :

1-2-1) Définition :

Schizophrénie ; (Bleuler, de Zurich, 1911) terme par lequel Bleuler désigne tous les états mentaux qui présentent comme caractère essentiel la dissociation et la discordance des fonctions psychiques (affectives, intellectuelles et psychomotrices), avec perte de l'unité de la personnalité, rupture du contact avec la réalité et tendance à s'enfermer dans un monde intérieur. L'évolution plus ou moins rapide, souvent par poussées, aboutit parfois à la démence. Bleuler fait de la schizophrénie un syndrome de démence précoce (20).

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Le mot « schizophrénie » a pour étymologie grecque « schizein » signifiant fendre et "Phrên" qui se traduit par la pensée. Le premier à avoir utilisé ce terme est un psychiatre suisse, Eugen Bleuler, en 1908. Littéralement, nous pouvons comprendre « esprit fendu ». En effet, Eugen Bleuler a remplacé l'ancien terme, démence précoce, utilisé par Emil Kraepelin pour décrire cette maladie par schizophrénie, car il n'y avait pas d'évolution systématique vers la détérioration chez les patients atteints (21).

1-2-2) Epidémiologie :

La schizophrénie touche de 0,3 à 1% de la population mondiale selon les sources (1,3), mais il a été rapporté une différence en fonction du pays, de la zone géographique, ou encore une variation ethnique. D'autre part la pathologie se déclenche le plus fréquemment entre vingt et trente ans. Les hommes déclarent leur premier épisode plus tôt que les femmes : autour de vingt cinq ans contre la fin de la vingtaine (22). En effet, ils auraient une plus grande sensibilité aux désordres neuro-développementaux (23). Plus la personne est jeune lors de l'entrée dans la maladie plus le pronostic sera mauvais (22). Concernant l'espérance de vie des patients, elle est diminuée de dix ans par rapport à la population générale du fait d'un fort taux de suicide et de tentative de suicide dans cette population. De plus, cette population de malades meurt d'avantage de complications cardiovasculaires, à cause de leurs habitudes de vie et des effets indésirables cardio-vasculaires des traitements médicamenteux (24). La persistance de symptômes peut être à l'origine d'un lourd handicap c'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la classe dans les dix maladies entraînant le plus d'invalidité. Elle entraîne très fréquemment le malade vers une précarité et une désocialisation (21).

En Algérie, près de 3 millions d'algériens souffrent de schizophrénie a expliqué le Pr Tedjiza, chef du service de psychiatrie à l'hôpital Drid Hocine à Alger, il a révélé que ce chiffre est universel, sous toutes les latitudes et dans tous les contextes, seulement, ces taux, ne représentent que les formes graves de la maladie. Pr Tediza a aussi affirmé que lorsqu'on parle de schizophrénie, on juge qu'il y a un recul séculaire partout ailleurs dans le monde avec des formes bénignes, même dans les pays du tiers-monde. Mais en Algérie, cette assertion n'est pas vérifiée car ils ne disposent pas d'assez de recul. Il a affirmé que, cette pathologie n'est pas uniquement le fait de la seule prédestination génétique. Il s'agit aussi et surtout d'une collision avec les événements, car le stress majeur et les traumatismes sont déterminants dans le développement ou non d'une maladie. Et l'Algérie ayant connu et connaissant toujours de graves événements anxiogènes, les citoyens ont

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

tendance à être d'autant plus fragilisés et ainsi exposés au trouble. Il a expliqué aussi que, rares sont les formes bénignes de schizophrénie enregistrées. La plupart sont malignes car la répétition des stress et stimuli traumatisants entretient et aggrave les maux ».

Le professeur a aussi précisé qu'il est évident que le taux 1% est largement dépassé en Algérie tant le cumul des facteurs déclenchants est important et tant le traitement n'est pas systématique. Il a aussi expliqué que l'un des facteurs qui induit à un pronostic des plus défavorables est précisément le délai de mise en action d'une prise en charge adéquate. Mais ces retards ne sont toutefois pas tant dus à une carence du dispositif de prise en charge mais aussi à une permissivité de la famille vis-à-vis du malade, ou encore une répugnance et une réticence du sujet à aller consulter, car les troubles mentaux demeurent malheureusement dans notre société un sujet tabous. (25)

Selon le Pr Kacha ; chef de service hospitalo-universitaire de la clinique psychiatrique de Chéraga, la schizophrénie est classée au premier rang des troubles psychiatriques en Algérie, deux hommes pour une femme sont touchés par la maladie, cette pathologie occupe 70% des lits d'hospitalisation avec, là aussi, deux lits d'homme pour un lit de femme. (26)

1-2-3) LES FACTEURS DE DECLENCHEMENTS :

Le déclenchement de la schizophrénie peut être dû à plusieurs facteurs qui peuvent être de nature endogènes, notamment une prédisposition génétique attestée par les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption (27) ; l'existence d'une composante génétique de la maladie est aujourd'hui classiquement admise et bien étayée par les études menées en épidémiologie génétique. (28)

-D'autres facteurs peuvent aussi entrer en jeu ; neuro développementaux : les agressions subies pendant la gestation et l'accouchement semblent être déterminantes pour la survenue à l'âge adulte de ce trouble, comme en témoigne la plus grande fréquence d'antécédents d'accidents obstétricaux lors de la naissance des schizophrènes. (27)

-Cependant, la seule présence de ces facteurs physiologiques est insuffisante pour provoquer l'apparition de la schizophrénie ; il faut que s'y ajoutent certains types de stress, par exemple, un stress toxique comme les drogues, ou un stress social comme l'expression d'émotions (hostilité, attitudes envahissantes) de la part de l'entourage, ou encore des pressions de performance, qui

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

peuvent avoir un effet déclencheur de schizophrénie quand le cerveau est déjà constitutionnellement fragile. Il est vrai cependant, que bon nombre d'individus subissent, de façon quotidienne, de tels stress ; or, ils ne développeront pas de schizophrénie en l'absence de facteurs biologiques les prédisposant à cette maladie. Puis, une fois que la schizophrénie s'est manifestée, l'individu reste aux prises avec des symptômes résiduels qui, selon une causalité circulaire, le rendent encore plus sensible aux facteurs susceptibles de déclencher des rechutes. (29)

1-2-4) LES FORMES CLINIQUES :

1-2-4-1) SCHIZOPHRENIE SIMPLE :

C'est une forme mineure apparaissant comme exagération des caractères schizoïdes, la vie est organisée d'une manière stéréotypée et ritualisée avec baisse de l'intérêt et du rendement, inertie et apathie. Il y a rarement hallucinations ou délires mais des bizarreries et une excentricité prononcée. L'installation est insidieuse.

1-2-4-2) SCHIZOPHRENIE PARANOÏDE :

C'est la plus typique, caractérisée par un puissant syndrome dissociatif et un ou plusieurs délires relativement permanents (thèmes : possession, persécution). Elle survient au cours d'accès, vers les âges 17 à 25 ans, Elle est très sensible aux **neuroleptiques** de ce fait c'est la plus accessible au traitement, ce qui permet d'en contrôler l'évolution.

1-2-4-3) L'HEBEPHRENIE : (DESORGANISEE) :

Elle débute typiquement à l'adolescence, insidieusement (d'où sa gravité). On la repère généralement par des troubles de la concentration (se traduit par une baisse du rendement scolaire ou professionnel). On assiste peu à peu à l'apparition de troubles affectifs et des troubles du caractère, conduisant à un repli social et une indifférence à tendance hostile envers l'entourage. Après cela, le syndrome dissociatif domine largement. Peu à peu, un véritable autisme se met en place, mais le délire y est absent.

1-2-4-4) SCHIZOPHRENIE CATATONIQUE :

Le syndrome dissociatif est prédominant dans la sphère de la motricité. On parle parfois de « stupeur catatonique ». Lorsqu'on observe un mutisme et un immobilisme total, et au contraire, on peut observer des accès de « fureur catatonique », pouvant survenir sous forme de décharges

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

motrices, dont la violence est incontrôlable ; c'est la plus grave vu qu'elle se présente des signes négatifs ; parfois elle répond à la sismothérapie.

1-2-5) LES FORMES ATYPIQUES :

- Forme résiduelle.
- Forme indifférenciée.
- Schizophrénie dysthémique.

Selon la classification DSM 5 américaine (en fonction de la réponse au traitement):

- Type I : schizophrénie paranoïde et simple.
- Type II : schizophrénie catatonique et hébéphrénique.
- Type III : indifférenciée.

1-2-6) Diagnostic :

Un médecin, en général un psychiatre, posera le diagnostic de schizophrénie, en s'appuyant sur les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) qui fait l'objet d'un large consensus (30) .Ces critères sont résumés ci-dessous :

A -Selon le DMS-5, le patient doit présenter au moins deux des cinq symptômes suivants sur une période d'un mois:

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé
4. Comportement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (ex. réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

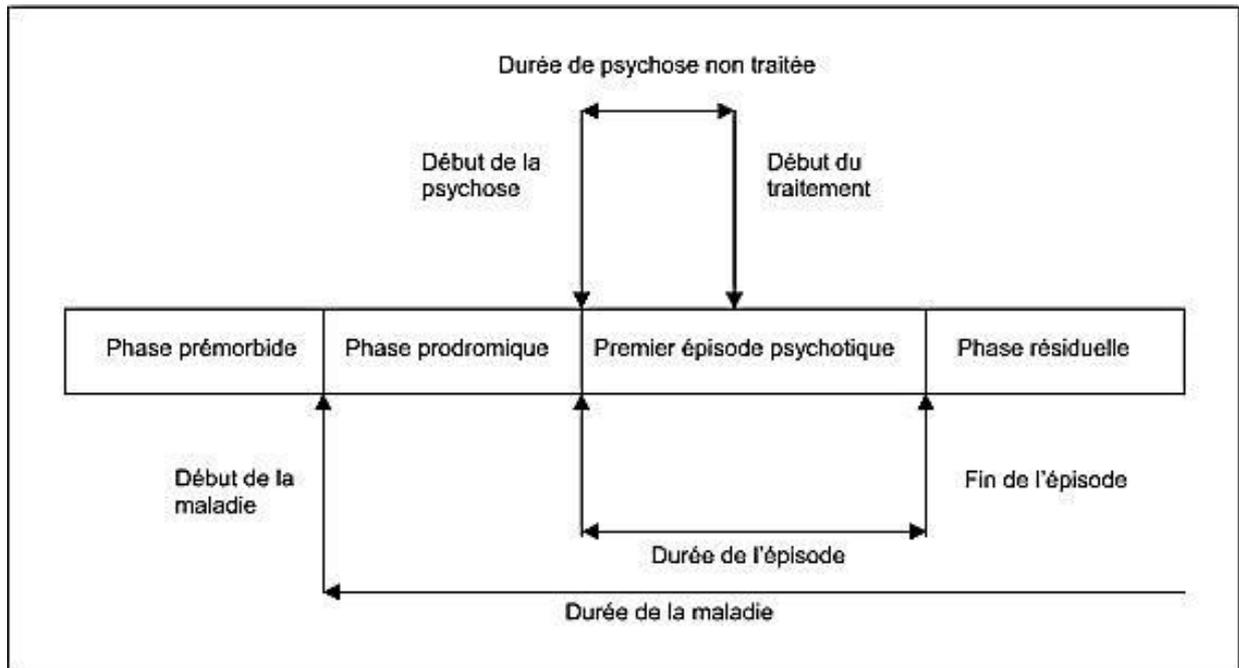


Figure N°3 : Diagnostic précoce dans la schizophrénie (Issue 1, Part 1, Janvier 2011)

B- Un ou plusieurs domaines du fonctionnement (travail, relations interpersonnelles, soins personnels) sont significativement ralentis depuis le déclenchement de la maladie (si le malade est un adolescent: incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C- Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes.

D- Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec des manifestations

Sont éliminés.

E- La perturbation n'est pas due à une drogue donnant lieu à un abus ou un médicament) ou

à une autre maladie.

F- Si le malade présente un trouble du spectre autistique ou un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les symptômes

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

positifs (idées délirantes ou hallucinations) accompagnent ceux requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois.

TABLEAU N°2 : symptômes de la schizophrénie

Symptômes positifs ou productifs	Symptômes négatifs ou déficitaires
Hallucinations	Alogie
Idées délirantes	Anhédonie
Pensées imposées	Aboulie
Agitation psychomotrice	Emoussement affectif
Distorsion ou exagérations du langage et de la communication	Retrait social

1-2-7) LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE :

1-2-8) SERVICES DE SANTE MENTALE :

Plus de 50% des schizophrènes ne bénéficient pas des soins appropriés. On trouve dans les pays à revenu faible ou intermédiaire 90% des cas de schizophrénie non traités. Le manque d'accès aux services de santé mentale est un problème important. Par ailleurs, les sujets atteints ont une probabilité moins grande d'aller se faire soigner que l'ensemble de la population.

1-2-9) PRISE EN CHARGE :

repose un trépied associant :

1-2-9-1) LES NEUROLEPTIQUES (BIOTHERAPIE) :

Le choix du neuroleptique selon les symptômes.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

1-2-9-2) LES PSYCHOTHERAPIES (LA PSYCHOTHERAPIE DE SOUTIEN) :

- Obtenir la confiance du patient.
- Avoir un thérapeute stable et disponible.
- Obtenir la confiance de l'entourage de patient.

1-2-9-3) LA SOCIOTHERAPIE :

Ce sont les mesures qui vont faciliter la réintégration sociale. Elles complètent les deux premiers volets qui sont la chimiothérapie et la psychothérapie, Sachant que le taux de :

- réussite est de 25%.
- d'échec est de 25%.
- intermédiaire est de 50%.

Il apparaît clairement que certains hôpitaux psychiatriques ne sont pas efficaces pour traiter les sujets atteints de troubles mentaux et qu'ils violent les droits fondamentaux des malades. Il faut étendre et accélérer les efforts pour transférer les soins de santé mentale des établissements spécialisés à la communauté. L'engagement de la famille et de la communauté en général pour apporter cet appui est très important.

Des programmes dans plusieurs pays à revenu faible ou intermédiaire (Éthiopie, Guinée-Bissau, Inde, Iran, Pakistan, Tanzanie, par exemple) ont démontré qu'on pouvait dispenser des soins aux sujets atteints de troubles mentaux sévères au sein du système des soins de santé primaires en :

- Formant le personnel des soins de santé primaire.
- donnant l'accès aux médicaments essentiels.
- aidant les familles à dispenser les soins à domicile.
- éduquant le public pour diminuer la stigmatisation et les discriminations.
- en améliorant leur autonomie grâce à des interventions psychosociales concernant la vie quotidienne et la vie en société.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

- en favorisant leur indépendance si possible ou en les accompagnants dans leur vie quotidienne, en leur proposant une aide pour le logement ainsi qu'un emploi protégé. Ceci favorisera l'amélioration de leur état. Les schizophrènes ont souvent des difficultés à obtenir ou à conserver un emploi normal ou un logement.



Figure N°4: Les trois volets de prise en charge extrahospitalière des antipsychotiques

2) Les antidépresseurs :

2-1) Indications :

Chaque antidépresseur mis sur le marché a fait la démonstration de son efficacité dans la dépression par rapport au placebo. L'autorisation de mise sur le marché accordée par les autorités de santé à l'issue d'un long processus d'évaluation sanctionne et reconnaît cette efficacité. Par la suite, de nombreuses études ont comparé de façon directe ou indirecte l'efficacité des antidépresseurs entre eux.

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Il en ressort des différences d'ordre statistique, la difficulté résidant dans la détermination d'une différence cliniquement significative. La principale différence

entre les antidépresseurs repose donc sur leur profil de tolérance, lié largement à leur profil pharmacologique. A ce niveau, les différences sont appréciées au niveau du prescripteur qui choisit le traitement adapté en fonction du profil et de l'histoire de son patient.(31)

Les antidépresseurs ont également démontré leur efficacité dans un large panel d'indications. Beaucoup sont indiqués non seulement pour la dépression mais également le trouble panique, l'anxiété généralisée ou sociale et enfin d'autres indications pour certains d'entre eux telles que les troubles obsessionnels chroniques (TOC), la boulimie, le stress post-traumatique etc.

-Le Tableau 5 résume les indications des différents antidépresseurs –indépendamment de la zone géographique.

Tableau N°3 : Indications des principaux antidépresseurs

Antédé- presseurs	MDD	Tp	TAG	Anxiété sociale	toc	Stress pt	boulimie	DPM	DNPD	Fibro- myalgie
Amitriptyline	X									
nortriptyline	X									
fluoxétine	X*	X			X*		X			
sertraline	X	X		X	X*	X		X		
paroxétine	X	X	X	X	X	X				
fluvoxamine					X*					
citalopram	X									
escitalopram	X		X							
venlafaxine	X	X	X	X						
Duloxétine	X		X						X	X
bupropion	X									
trazodone	X									

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

TAG :trouble d'anxiété généralisée DPM :Dysphorie pre-menstruelle

TOC :.troubles obsessionnels compulsifs * :indication étendue à l'enfant de 6-8 à 18ans

TrP :trouble de panique Stress pt :Stress post-traumatique

DNPD :Douleur neuropathique périphérique diabétique

L'indication commune à tous les antidépresseurs est la dépression de l'humeur à un niveau pathologique en intensité et en durée, désignée sous le terme de : "épisode dépressif majeur" (c'est-à-dire caractérisé).

Tableau N°4 : posologies des antidépresseurs pour le traitement de la dépression majeure

Nom chimique	Nom commercial	Dosage recommandé pour le traitement de la dépression majeure(en mg /jour)	Dose maximale recommandée (en mg/jour)
Amitriptyline	Elavil®	75 à 200	300
Clomipramine	Anafranil®	100 à 250	300
Désipramine	Norpramin®	75 à 200	300
Doxépine	Sinequan®	75 à 150	300
Imipramine	Tofranil®	75 à 200	300
Maprotiline	Ludiomil®	75 à 150	200
Nortriptyline	Aventyl®	75 à 150	200
Trimipramine	Surmontil®	75 à 200	300
Citalopram	Celexa®	20 à 40	60
Fluoxétine	Prozac®	20 à 40	80
Fluvoxamine	Luvox®	100 à 200	300
Paroxétine	Paxil®	20 à 40	60
Sertraline	Zoloft®	50 à 150	200
Moclobémide	Manenx®	300 à 450	600
Phénelzine	Nardil®	30 à 90	90
Tranlycypromine	Parnate®	20 à 60	60
Venlafaxine	Effexor®	75 à 225	575
Mirtazapine	Remeron®	15 à 45	60
Trazodone	Desyrel®	150 à 300	600
Bupropion	Wellbutrin®	150 à 300	450

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Cas particuliers :

Certaines molécules ont obtenu une indication spécifiant "épisode dépressif majeur y compris les formes sévères".

Certains antidépresseurs sont officiellement indiqués dans la prophylaxie des récurrences dépressives.

Certains antidépresseurs ont prouvé leur efficacité et obtenu une indication officielle dans le traitement d'affections psychiatriques autres que la dépression (trouble panique, anxiété généralisée, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, troubles des conduites alimentaires,...).(32)

Les effets des antidépresseurs dans les troubles anxieux sont clairement indépendants de leurs effets dans les troubles dépressifs.(33)(34)

L'Annexe 1 résume les indications de chaque antidépresseur.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

TABEAU N°5 - MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS INDIQUES DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX*

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil® Clomipramine Anafranil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé).
	Amoxapine Défanyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Amitriptyline Elavil® Laroxyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Maprotiline Ludiomil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Dosulépine Prothiaden®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Doxépine Quitaxon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Trimipramine Surmontil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Imipramine Tofranil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séropam®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour les formes comprimé et solution buvable).
	Escitalopram Seroplex®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). - Traitement du trouble anxiété généralisée.
	Fluoxétine Prozac®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.
	Fluvoxamine Floxyfral®	- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé). - Troubles obsessionnels compulsifs.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM
ISRS (suite)	Paroxétine Deroxat® Divarius®	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Troubles obsessionnels compulsifs. - Trouble anxiété sociale (phobie sociale). - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois. - Etat de stress post-traumatique.
	Sertraline Zoloft®	<p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire. - Troubles obsessionnels compulsifs. <p>Chez l'enfant de 6 à 17 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles obsessionnels compulsifs.
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ix	Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.
	Venlafaxine Effexor®	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). <p>Remarque : La venlafaxine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.
	Venlafaxine Effexor LP®	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire. - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois. - Trouble anxiété sociale (phobie sociale).
	Duloxétine Cymbalta®/ Xeristar® <i>(non commercialisé en France)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
IMAO non sélectif sélectif A	Iproniazide Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention
	Moclobémide Moclamine®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
« Autres antidépresseurs »	Miansérine Athymil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Mirtazapine Norset®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Tianeptine Stablon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

* Les spécialités listées ici sont les spécialités princeps ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

2-2) Critères de choix d'un antidépresseur :

2-2-1) Généralités :

Tous les antidépresseurs ont montré leur efficacité dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

Cependant, certains symptômes "seraient" prédictifs d'une bonne réponse aux antidépresseurs, notamment : ralentissement psychomoteur, et la diminution de la réactivité émotionnelle et désintérêt pour l'entourage.

A l'inverse, une moins bonne réponse pourrait être prédite par une intensité dépressive trop faible ou au contraire trop sévère.(35),(36)

2-2-2) Critères individuels :

La sélection d'une molécule particulière pour un patient donné dépend d'une grande variété de facteurs :

1. notion d'une réponse positive ou négative à une molécule dans les antécédents ;
2. nature des effets secondaires d'une molécule. Une pathologie somatique peut diminuer ou augmenter la toxicité de certains antidépresseurs. L'effet sédatif ou au contraire psycho-stimulant de l'antidépresseur peut être recherché et guider le choix ;
3. coût journalier du traitement ;
4. expérience du praticien avec une molécule donnée. (37), (38)

Cas particuliers :

Si un autre trouble psychiatrique co-existe (co-morbidité), le choix peut se porter sur une molécule ayant une efficacité spécifique sur le trouble associé.

En cas d'échec d'un premier antidépresseur, le choix d'un autre produit se portera parmi les molécules appartenant à une famille différente.(39) ,(40),(41)

2-3) Modalités de traitement :

2-3-1) Délai d'action d'un antidépresseur :

Le délai d'action correspond au temps mis par le traitement antidépresseur pour exercer son effet sur l'humeur dépressive : ce délai varie de trois à six semaines. Durant cette période, la personne déprimée peut ressentir une amélioration au niveau du ralentissement moteur, de la qualité du sommeil, de l'anxiété.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

2-3-2)Durée du traitement :

Le traitement d'un épisode dépressif majeur implique trois phases :

1. Traitement de la phase aiguë : il dure de trois à six semaines (délai d'action de l'antidépresseur).
2. Phase de consolidation, qui dure trois à quatre mois au cours desquels le traitement antidépresseur est poursuivi à pleine dose.
3. Phase de maintenance : sa durée dépend de la persistance de symptômes résiduels ou de la présence d'antécédents dépressifs ou de traits particuliers de personnalité augmentant le risque de récurrences. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la durée de cette phase ni sur la dose à laquelle le traitement antidépresseur doit être administré.

Dans certains cas, un traitement "prophylactique" sera instauré. Même lorsque l'épisode dépressif peut être considéré comme guéri, en fonction des antécédents du patient, le médecin peut être amené à prescrire un traitement pour une longue durée, à titre de prophylaxie, c'est-à-dire de prévention des récurrences. Arrêt du traitement

L'arrêt d'un traitement antidépresseur se fait par diminution progressive de la posologie, en surveillant attentivement la réapparition éventuelle de symptômes dépressifs. Il n'existe pas de dépendance aux antidépresseurs.

En revanche, un arrêt trop brutal ou prématuré peut conduire à un syndrome de sevrage ou à une rechute(42)(43)(44)

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Figure N° 05: Choix des modalités de traitement

Question 1 : une psychothérapie spécifique devrait-elle être envisagée ?

- Dépression légère à modérée : si préférée comme seul traitement ou en association.
- Dépression modérée à sévère : en association avec les médicaments ou l'électrothérapie convulsivante si l'environnement social est favorable et/ou selon les préférences du patient.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 2.

Si non : passer directement à la question 2.



Question 2 : un traitement antidépresseur devrait-il être prescrit ?

- Dépression légère : si préféré comme seul traitement.
- Dépression modérée à sévère : avec ou sans psychothérapie spécifique, à moins qu'une électrothérapie convulsivante ne soit programmée.
- Dépression psychotique : association de médicaments antipsychotiques et d'antidépresseurs, ou l'électrothérapie convulsivante.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 3.

Si non : passer directement à la question 3.



Question 3 : psychothérapie spécifique et traitement antidépresseur devraient-ils être associés ?

- Dépression légère : si le patient préfère un traitement associé, ou réponse antérieure seulement partielle à une seule modalité de traitement, ou faible observance.
- Dépression modérée à sévère : avec implications psychosociales importantes, ou problèmes interpersonnels, troubles de la personnalité, ou faible observance.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 4.

Si non : passer directement à la question 4.



Question 4 : une électrothérapie convulsivante devrait-elle être envisagée ?

- Dépression chronique, modérée à sévère : si le patient préfère, avec ou sans psychothérapie.
- Dépression sévère, ou avec symptômes psychotiques, ou préférence du patient, ou réponse lors d'un traitement antérieur, ou nécessité d'une réponse rapide, ou intolérance au traitement médicamenteux.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

2-3-3) Voies d'administration :

Les voies d'administration disponibles sont la voie parentérale (intra-veineuse lente réservée à l'usage hospitalier et intra-musculaire) et la voie orale (comprimés, gélules et solution buvable) (Annexe 2).

La voie orale est la plus fréquemment utilisée.

Toutefois, la voie IM ou IV lente peut être utilisée dans certains cas, notamment de troubles sévères : elle garantit l'observance du traitement et permet de réduire au minimum la part pharmacocinétique du délai d'action des antidépresseurs et pour son aspect rassurant en rapport avec la médicalisation des soins (45). Elle ne permet pas de réduire la part pharmacodynamique du délai d'action des antidépresseurs.

Son utilisation doit être transitoire en début de traitement.

Avec les imipraminiques, les formes en gouttes comportent un risque plus important en cas de surdosage, du fait d'une résorption digestive plus rapide que les autres formes administrées par voie orale.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

TABLEAU N°6 CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic Plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale	1/2 vie élimination (h)	Nombre de prises/j	Précaution Foie	Précaution Rein
Tétracyclines	Clomipramine	PO IM,IVL	36-65% X2	2à8h	98%	Oui	Oui	70%	21	1	oui	oui
	Amoxapine	PO		2à8h	90%	Oui	Oui	70%	8-30	3	oui	oui
	Amitriptyline	PO IM,IVL	25-50% X2	2à8h	90%	Oui	Oui	80%	22-40	1	oui	oui
	Maprotiline	PO	45-95%	2à8h	90%	Oui	Oui	70%	45	1	oui	oui
	Dosulépine	PO		2à8h	90%	Oui	Oui	Oui	30	1	oui	Oui
	Doxépine	PO IM,IVL		2à8h	90%	Oui	non	60%	10	2	oui	oui
	Trimipramine	PO	30-50%	2à8h	95%	Oui	Oui	Oui	24	1	oui	oui
	Imipramine	PO	25-50%	2à8h	85%	Oui	Oui	80%	9-20	1	oui	oui

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

ISRS	Citalopram	PO	80%	2à4h	<80%	non	Oui	15%	33	1	oui	oui
		IVL	100%									
	Escitalopram	PO	80%	4h	80%	non	Oui	Majoritaire	30	1	oui	oui
	Fluoxétine	PO	80%	6à8h	95%	Oui	Oui	60%	4-6J	1	oui	oui
	Fluvoxamine	PO	53%	3à8h	80%	Oui	non	90%	17-22	1à3	oui	oui
	Paroxétine	PO		2à8h	95%	Oui	non	70%	24	1	oui	non
Sertraline	PO		5à8h	98%	Oui	non	50%	26	1	non	oui	
IRSN	Milnacipran	PO	85%	2h	13%	non	non	90%	8	2	oui	oui
	Venlafaxine	PO		2à4h	30%	Oui	Oui	95%	5	2à3	oui	oui
	Venlafaxine LP	PO		6h	30%	Oui	Oui	95%	15	1	oui	oui
	Duloxétine	PO	32-80%	6à10h	96%	Oui	non	Oui	8-17	1	oui	non
IMAO	Moclobémide	PO	80%	1h	50%	non	Oui	95%	2-4	2-3	oui	non
Autres antidépresseurs	Miansérine	PO	30%	2à3h	90%	non	Non	70%	17	1-3	non	oui
	Mirtazapine	PO	50%	2h	85%	non	Oui	Oui	20-40	1-2	oui	oui
	Tianeptine	PO	95%	1h	94%	Oui	non	95%	2h30	3	non	oui

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

2-4) La Dépression :

2-4-1) Définition :

- La dépression est un trouble mental courant qui touche plus de 264 millions de personnes de tous âges dans le monde.
- La dépression est la première cause d'incapacité dans le monde et contribue fortement à la charge mondiale de la maladie.
- Les femmes sont plus atteintes que les hommes.
- La dépression peut conduire au suicide.
- Il existe des traitements psychologiques et pharmacologiques efficaces pour combattre la dépression modérée ou sévère.(46)(47)

Définition clinique :

La dépression est un trouble de l'humeur défini par la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic, et d'une souffrance cliniquement significative associée à une altération du fonctionnement social ou professionnel marquée.

Ces symptômes peuvent être:

- Humeur triste (dépressive): décrite comme plus intense que la douleur d'un deuil. Le malade est sans joie et opprimé, parfois il est incapable de percevoir tout sentiment. En général l'humeur est au pire le matin. Chez les enfants et adolescents, cela peut se manifester par une irritabilité accrue.
- Anhédonie : diminution du plaisir ou de l'intérêt pour toutes activités, y compris celles qui procurent habituellement du plaisir. Les habitudes se modifient, les passe-temps sont délaissés, tout semble monotone et vide, y compris les activités habituellement gratifiantes.
- Modification involontaire du poids : prise ou perte de 5% ou plus du poids habituel en un mois. Éventuellement accompagné d'un trouble de l'appétit.
- Troubles du sommeil : diminution (insomnie) ou augmentation (hypersomnie) du temps de sommeil

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

- Troubles de la concentration ou du processus de prise de décision
- Troubles du comportement: agitation ou ralentissement (bradypsychie) rapportée par l'entourage.
- Asthénie: sensation de fatigue ou de diminution d'énergie
- Sentiments de culpabilité hypertrophiés, souvent injustifiés et liés à l'autodépréciation du patient.
- Idées noires: volonté de mourir, idées suicidaires actives, avec ou sans plan spécifique, finalement tentative de suicide.

Chaque personne étant unique, les signes de dépression diffèrent considérablement d'une personne à l'autre, ainsi que l'ordre d'apparition des symptômes. Le premier signe est souvent constitué par la modification du comportement habituel.

L'anhédonie et les troubles du sommeil viennent ensuite, suivis des troubles du comportement alimentaire.

Parfois, les personnes dépressives se plaignent de problèmes physiques en ignorant les facteurs de la dépression, et consultent pour douleurs chroniques, maux de tête, des douleurs persistantes au dos ou à l'estomac inexplicables, problèmes digestifs, de bouche sèche ou de constipation... Être constamment préoccupé, anxieux ou irritable peut aussi représenter d'éventuels signes « masqués » de dépression.

En dépit de troubles massifs et de la souffrance qui en résulte, la personne dépressive n'a quelquefois pas le sentiment d'être réellement malade, mais est accablée par les sentiments de culpabilité et se fait des reproches. Cette absence de sentiment réel de la maladie (Anosognosie) rend également le diagnostic difficile à établir.(48)

2-4-2)Epidémiologie :

La dépression dans le monde :

Suivant l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression est la deuxième cause d'handicap. Elle se situe au quatrième rang des maladies en termes de coût financier par maladie. Selon les prévisions, en 2020, ce trouble se situera à la seconde place en termes de coût parmi les différentes maladies, quels que soient l'âge et le sexe. Aujourd'hui, il se situe déjà au deuxième rang pour la catégorie d'âge de 15 à 44 ans pour les deux sexes. Le suicide en est l'issue la plus tragique. On compte chaque année au niveau mondial 800 000 morts par suicide.

La dépression peut survenir dans n'importe quelle catégorie socio-professionnelle, à tous les âges, deux fois plus souvent chez la femme que chez l'homme et dans n'importe quelle ethnie.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Chaque année, plus de 350 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde et seuls 25 % d'entre elles peuvent avoir accès à des traitements efficaces.

Globalement, les résultats montrent une prévalence de l'épisode dépressif sur un an aux environs de 7 %. La prévalence sur six mois est aux environs de 5 %. Sur la vie entière, cette prévalence est à 15 % : au cours de leur vie 15 % d'entre nous ont été, sont ou seront déprimés.

Ceci ne doit évidemment pas être confondu avec le fait que nous connaissons tous des moments de découragement avec des symptômes dépressifs : la dépression induit une rupture durable dans la vie familiale, affective et sociale.

Certaines données épidémiologiques laissent supposer que la dépression est devenue plus fréquente depuis la seconde guerre mondiale, touchant des individus de plus en plus jeunes. Certains proposent des explications sociales (vie de plus en plus stressante), d'autres avancent des hypothèses génétiques (modification du génome des populations contemporaines).

En réalité, la question reste ouverte. La seule étude (dite de Stirling County et menée aux USA) effectuée à quarante ans d'intervalle (1952, 1970 et 1992) sur une même population avec les mêmes méthodes de diagnostic indique plutôt une décroissance de la prévalence de la dépression : 5,3 % en 1952, 5,3% en 1970 et 2,9 % en 1992 ! (49)

2-4-3) Formes cliniques :

2-4-3-1) Formes évolutives :

Certains syndromes dépressifs présentent une évolution dans le temps différente de l'épisode dépressif majeur. (50)

Dépressions brèves récurrentes :

Elles sont caractérisées par leur brièveté, environ 3 jours. Cependant, la sémiologie est complète. Ces épisodes dépressifs sont caractérisés par leurs récurrences (un ou deux accès par mois) et leur sévérité associée à un haut risque suicidaire. . (50)

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Dysthymie et dépression chronique :

La dysthymie ou trouble dysthémique correspond à une humeur dépressive d'intensité modérée et d'évolution subaiguë volontiers supérieure à 2 ans.

La dépression chronique, dont la dysthymie est une forme particulière, correspond à un épisode dépressif dont la durée est supérieure à 2 ans. . (50)

Dépression saisonnière :

Ce type de dépression est caractérisé par sa récurrence en fonction des saisons :

L'épisode débute en octobre ou novembre et dure environ 3 à 4 mois, ce qui correspond à la période hivernale où la luminosité est minimale. Ces épisodes touchent préférentiellement la femme d'âge moyen. Le traitement repose habituellement sur la photothérapie. . (50)

2-4-3-2)Formes symptomatiques :

Mélancolie typique :

L'accès mélancolique réalise une forme prononcée d'état dépressif aigu. Elle est caractérisée par l'intensité de la douleur morale, l'importance du ralentissement psychomoteur, l'asthénie majeure et l'aboulie complète qui peut entraver les actes élémentaires de la vie et aboutir à une incurie.

Le contenu des pensées est foncièrement négatif et le désintérêt total :

L'autodépréciation est systématique et sans appel, marquée à un degré de plus par des idées d'autoaccusation ou d'indignité aboutissant à une culpabilité et à un sentiment de honte qui appelle à une punition. Le sujet a souvent la conviction d'être incurable. (50)

Dépression délirante :

L'existence d'idées délirantes ou d'hallucinations au cours d'un accès dépressif n'est pas rare et, bien qu'elles ne témoignent aucunement d'une pathologie psychotique sous-jacente, elles constituent un facteur majeur de gravité de l'épisode. Ainsi, les convictions dépressives négatives donnent naissance à de véritables constructions délirantes. . (51)

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Mélancolie stuporeuse :

Lorsque le ralentissement psychomoteur est d'intensité maximale, l'inhibition aboutit à une immobilité avec mutisme, impossibilité de s'alimenter voire de s'hydrater. Le patient est prostré, le visage figé, les yeux exprimant souvent une angoisse majeure et une douleur morale intense. Cette forme de dépression engage le pronostic vital d'autant que la déshydratation est rapide et le raptus suicidaire possible. Elle nécessite une prise en charge en urgence et un traitement rapide, le plus souvent par électroconvulsivothérapie. (50)

2-4-3-3)Formes trompeuses :

Dépression anxieuse ou agitée :

Dépression et anxiété sont deux troubles fréquemment associés. Ainsi, les sujets présentant un trouble anxieux ont plus de risque de développer un épisode dépressif.

Cependant, l'existence de symptômes anxieux peut être strictement contemporaine de l'épisode dépressif et s'y limiter.

La dépression anxieuse correspond à un syndrome dépressif avéré au cours duquel les manifestations anxieuses dominent le tableau clinique, induisant une subagitation, voire une agitation, à la fois motrice et psychique désordonnée. Cette forme est marquée par un risque important de passage à l'acte suicidaire. (50)

Dépression hostile :

Dans certaines dépressions prédominent l'irritabilité, la susceptibilité, l'opposition et l'agressivité. Ces aspects caractériels peuvent remplacer l'humeur dépressive, notamment chez l'enfant et l'adolescent, comme le soulignent les critères diagnostiques du DSM IV-TR. Mais un comportement d'hostilité associé à l'humeur dépressive peut être observé, caractérisant la dépression hostile au sens restreint que l'on retrouve parfois chez le sujet âgé. . (50)

Dépression masquée :

La dépression est dite masquée lorsque les troubles somatiques participant à sa sémiologie sont prévalent et occultent les signes psychiques dépressifs qui sont discrets :

Troubles du sommeil, de l'appétit, de la libido ou asthénie. La symptomatologie peut être dominée par des douleurs sans étiologie organique avérée : céphalées, rachialgies, douleurs

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

abdominales, périnéales ou faciales. Cette forme de dépression pose des difficultés de diagnostic différentiel avec les troubles fonctionnels. . (50)

Dépression mixte :

Dans le cadre d'un trouble bipolaire, on peut observer des accès au cours desquels s'associent des symptômes hypomaniaques ou maniaques et des symptômes dépressifs. La seule présence d'une humeur dépressive au cours d'un accès maniaque ne permet cependant pas de poser ce diagnostic. C'est la persistance d'une humeur dépressive et d'idées pessimistes et auto-dépréciatrices qui permet d'évoquer un épisode mixte. . (50)

2-4-3-4)Forme en fonction du terrain :

Dépression du post-partum :

Il faut différencier le post-partum blues, la dépression du post-partum et la dépression maternelle postnatale.

Post-partum blues :

Il correspond à une dysphorie transitoire qui apparaît entre le 3^e et le 5^e jour après l'accouchement et doit disparaître en quelques jours avec restitution ad integrum. Sa persistance et surtout son aggravation appellent à la vigilance car ils constituent un risque de survenue d'une psychose puerpérale. . (50)

Dépression du post-partum et dépression maternelle postnatale :

La dépression du post-partum survient dans le premier mois qui suit l'accouchement (habituellement vers la 3^e semaine). De son côté, la dépression maternelle postnatale (2^e au 12^e mois du post-partum) touche environ 10 % des femmes après l'accouchement et sa sémiologie atypique comprend habituellement une dysphorie anxieuse marquée par une irritabilité et associée à des symptômes dépressifs plutôt modérés. . (50)

Dépression de l'enfant et de l'adolescent

Chez l'enfant et l'adolescent, l'humeur dépressive peut être remplacée par une humeur morose et une irritabilité, par ailleurs, une absence de prise de poids en période de croissance est à considérer comme une perte de poids.

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Plus particulièrement, au cours d'une dépression de l'adolescent, on observe plus fréquemment que chez l'adulte une hypersomnie et une hyperphagie. . (50)

Dépression du sujet âgé :

Bien que la prévalence des épisodes dépressifs majeurs soit moindre après 65 ans que chez l'adulte jeune, le médecin est de plus en plus souvent confronté à ce type de trouble, du fait du vieillissement de la population.

En outre, les tentatives de suicide sont plus fréquentes et aboutissent plus souvent au suicide « réussi » en raison d'une intention létale plus forte chez le sujet âgé et d'un terrain plus fragile..(50)

2-4-4)Facteurs de risque :

Le sexe :

Même si les prévalences globales varient d'une étude à l'autre, la prévalence des troubles dépressifs est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Dans toutes les études épidémiologiques, il apparaît clairement que les femmes sont beaucoup plus touchées par la dépression que les hommes dans toutes les tranches d'âge.(52;53;55;56;57)

L'âge :

Une revue systématique des études de prévalence, publiées jusqu'en 2000, a conclu que la prévalence des troubles dépressifs majeurs ne variait pas en fonction de l'âge, tandis que celle de la dysthymie augmentait légèrement.(57) Il est à noter cependant que les résultats de l'étude NCS-R indiquent que la prévalence de la dépression est plus élevée entre 30 et 60 ans qu'avant 30 ans puis décline de moitié chez les personnes de plus de 60 ans.(58) Cette diminution significative de la prévalence des troubles dépressifs avec l'âge est également observée dans les pays d'Europe.(53)

Le niveau socio-professionnel :

Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans les populations de bas niveau professionnel, la prévalence étant plus élevée chez les personnes disposant de faibles revenus et décroît régulièrement lorsque le revenu total du ménage augmente.(52) De même, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes sans emploi, ou ayant un faible niveau d'études.(52)

La situation familiale :

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Il y a plus de dépressions chez les personnes divorcées ou séparées.(22) Par exemple, En France, la prévalence à 12 mois des troubles dépressifs chez les mariés (5,6%) est inférieure à celle des précédemment mariés (8,6%) ou des jamais mariés (9,7%).(52)

Une sensibilité génétique

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études montrent que certaines personnes présentent une vulnérabilité génétique par rapport à la dépression. Un lien familial a été établi, des études montrant que les personnes ayant une histoire familiale de dépression présentaient un risque supérieur de développer elles-mêmes une dépression.(59-60) Le risque accru peut provenir d'un lien familial ou d'une exposition aux mêmes facteurs environnementaux, mais ces études portaient notamment sur des jumeaux homozygotes et des jumeaux hétérozygotes qui furent adoptés par des familles différentes ou bien sur des enfants adoptés issus de parents biologiques atteints ou non d'une dépression ou d'un trouble bipolaire.

Une forte comorbidité :

Les études épidémiologiques montrent que les troubles dépressifs sont fréquemment associés à d'autres troubles mentaux et en particulier aux troubles anxieux.

Aux Etats-Unis, dans la NCS-R, la dépression était associée dans 3 cas sur quatre (72,1%) à un trouble psychiatrique, et dans plus d'un cas sur deux à une anxiété (59,2%). (58)

En France, c'est environ un quart (25,7%) des patients présentant un trouble dépressif au cours des 12 derniers mois qui avait au moins un trouble anxieux (OR de 10,2 [8,2 – 12,7]).(54)

2-4-5) Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé :

Les critères les plus utilisés dans le diagnostic de la dépression majeure peuvent être trouvés dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) édité par l'Association américaine de psychiatrie, et dans la Classification internationale des maladies (CIM-10) édité par l'Organisation mondiale de la santé.

Ils utilisent le terme d'« épisode dépressif » pour un simple épisode, et de « trouble dépressif récurrent » pour des épisodes répétés [61]. La première classification est utilisée aux États-Unis ainsi que dans d'autres pays non-européens, et la deuxième classification est utilisée dans les pays européens. [62]

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Cette réduction volontaire de la sémiologie à une dizaine de symptômes avait pour but de renforcer la fidélité des diagnostics. Or, chacun de ces symptômes peut s'exprimer selon une intensité différente ; cette intensité contribue à l'évaluation de la sévérité d'un épisode.[63]

**TABLEAU N°7 : CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF
CARACTERISE SELON LA CIM-10 ET LE DSM-5.(34)**

	CIM-10 (1994 pour les critères diagnostiques)		DSM-5 (2013)
A	Répond aux critères généraux d'un épisode dépressif : 1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines. 2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à un moment quelconque de la vie du sujet. 3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés. L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.		
B	Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :	A	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir
	(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines		(1) Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure)
	(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables		(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

	(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la Fatigabilité		(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
C	Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :		
	(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi		(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours
	(2) Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée		
	(3) Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type		(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se Suicider
	(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations		(8) Diminution de l'aptitude à penser à ou se concentrer ou indécision, presque tous les jours
	(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement		(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours constaté par les autres
	(6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type		(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
	(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante		(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
		B	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants
		C	Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une autre affection médicale

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

3) Régulateurs de l'humeur ou normo thymiques :

3-1) Le lithium :

Chef de file de la classe thérapeutique des thymo-régulateurs, il a des propriétés anti-maniaques, il n'est pas employé en pratique car plusieurs cas d'intoxications mortelles (clozapine).

3-1-1) Indications :

- préventions des rechutes des psychoses maniaco-dépressives (troubles bipolaires).
- traitement curatif des états maniaques.(64)
- adjuvant dans les schizophrénies dysthymiques.
- parmi Les recommandations actuelles selon l'American Psychiatric Association (APA) pour le traitement des épisodes dépressifs lorsqu'ils surviennent au cours d'un trouble bipolaire est: initiation du lithium ou d'un autre thymorégulateur (65)

3-2) Lamotrigine :

3-2-1) Indications :(64)

La prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type 1 et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

3-2-1-1) Troubles bipolaires :(65)

Définition :

Ces troubles de l'humeur ont été baptisés successivement psychose maniaco-dépressive, maladie maniaco-dépressive puis selon les classifications actuelles troubles bipolaires. Les troubles bipolaires sont caractérisés par la survenue généralement répétée d'épisodes dépressifs, maniaques, hypomanes ou mixtes séparés par des périodes au cours desquelles les sujets sont a priori indemnes de dysfonctionnement psychique majeur. Dans les années 60, les troubles unipolaires caractérisés par des épisodes dépressifs récurrents et les troubles bipolaires ont été séparés en deux entités distinctes.

Fréquence :

Il s'agit d'une pathologie fréquente dont la prévalence sur la vie entière au sein de la population générale est estimée à environ 1 à 2%. Ce trouble est aussi fréquent chez l'homme que chez la femme.(65)

CHAPITRE I I : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

Diagnostic

Le diagnostic de trouble bipolaire devra toujours être évoqué face à un épisode dépressif. Il reposera sur la recherche auprès du patient et de sa famille d'une alternance de manies ou d'hypomanies et d'épisodes dépressifs.

Il est classique d'individualiser deux types principaux de troubles bipolaires : le trouble bipolaire I et le trouble bipolaire II.

Le trouble bipolaire de type I est le plus typique, il est caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs (le trouble sera qualifié de bipolaire même en l'absence d'épisode dépressif).

Le diagnostic de trouble bipolaire II sera posé lors de l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et d'un épisode d'hypomanie. Bien que l'hypomanie corresponde à une forme atténuée de la manie, la forme bipolaire de type II n'en reste pas moins invalidante et le taux de mortalité de ces patients est tout aussi important.(65)

Evolution de la maladie

Dans une grande proportion des cas, lorsque le traitement préventif des rechutes est correctement suivi, le retentissement social, relationnel et professionnel est minime. Cependant, certains facteurs peuvent entacher le pronostic des troubles de l'humeur. C'est le cas notamment des troubles comorbides c'est-à-dire des maladies associées telles que les problèmes liés à l'alcool, les toxicomanies ou encore les troubles anxieux qui sont souvent méconnus, de ce fait non traités et qui aggravent considérablement le pronostic. Le risque majeur encouru par les patients bipolaires est le suicide. Une analyse regroupant plusieurs études et concernant plus de 9000 patients a montré que 19 % des sujets maniacodépressifs non traités décédaient par suicide. Réciproquement, 40 à 60% des suicidants souffriraient de troubles de l'humeur unipolaire et bipolaire confondus. (65)

4) Les anxiolytiques ou tranquillisants :

4-1) Indications :

- Formes orales : (66)
 - Anxiété des états névrotiques et psychotiques. Les tranquillisants sont prescrits à forte posologie en association avec les neuroleptiques (benzodiazépines).
 - Anxiété sous toutes ses formes.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

- Psychiatrie infantile pour réduire l'insomnie, les terreurs nocturnes, l'instabilité motrice des enfants anxieux ou pour traiter des troubles caractériels (VALIUM, ATARAX, LIBRIUM).
- Insomnies d'endormissement.
- Affections psychosomatiques associées à l'anxiété (en pneumologie, cardiologie, gastroentérologie, dermatologie).
 - Adjuvant des cures de désintoxication alcoolique et prévention des accidents de sevrage (benzodiazépine -> EQUANIL).
- Tremblements essentiels.
- Contractions musculaires douloureuses (MYOLASTAN).
- Réactions allergiques (prurit, éruptions cutanées) (ATARAX).
- Action symptomatique dans les dépressions sévères en attendant le délai d'action des antidépresseurs (pas d'attitude systématique).
- Prémédication opératoire ou lors des explorations complémentaires (ATARAX).
- Action symptomatique dans les dépressions sévères en attendant le délai d'action des antidépresseurs (pas d'attitude systématique).
 - Prémédication opératoire ou lors des explorations complémentaires (ATARAX).
- Formes injectables : (66)
 - Urgence neuropsychiatrique : crises d'angoisse paroxystiques, crises d'agitation, delirium tremens, délires subaigus alcooliques, état de mal épileptique (VALIUM, TRANXENE, EQUANIL).
 - Prémédication à certaines interventions chirurgicales (VALIUM).
 - Prémédication avant certaines explorations fonctionnelles (Benzodiazépines, EQUANIL, ATARAX).
 - Tétanos.
 - Contractures musculaires hyperalgiques.
- Formes rectales : (66)
 - Prévention immédiate et traitement des crises convulsives chez l'enfant et le nourrisson.

Remarque :

Les barbituriques n'ont plus leur place dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Seul le phénobarbital est encore utilisé comme antiépileptique.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

5) Hypnotiques :.(67)

5-1) Indication principale :

Insomnies :

Benzodiazépines et analogues :

La durée de traitement recommandée est de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire. Cependant, il est parfois nécessaire de prolonger ces périodes. Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié chez la personne âgée, l'insuffisant rénal et/ou hépatique.

Les hypnotiques antihistaminiques :

Bien que prescrits dans le traitement de l'allergie, nous nous intéresserons à leurs propriétés hypnotiques seulement.

Ainsi, l'hydroxyzine est indiquée dans le traitement à court terme des insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans.

L'alimémazine, comme les benzodiazépines et analogues, est indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires et est autorisé chez les enfants de plus de 3 ans.

Sous forme de comprimé, la prométhazine est réservée à l'adulte et est indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires pour une période de 2 à 5 jours. Si l'insomnie persiste, le traitement devra être réévalué.

La doxylamine n'a aucune indication dans le traitement de l'allergie. Elle est uniquement utilisée dans le traitement des insomnies occasionnelles de l'adulte pour une période de 2 à 5 jours. Comme avec la prométhazine, si l'insomnie persiste, le traitement devra être réévalué. Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié chez la personne âgée, l'insuffisant rénal et/ou hépatique.

Aucun hypnotique n'a l'indication « insomnie chronique ». Tous traitent les insomnies occasionnelles ou à court terme.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

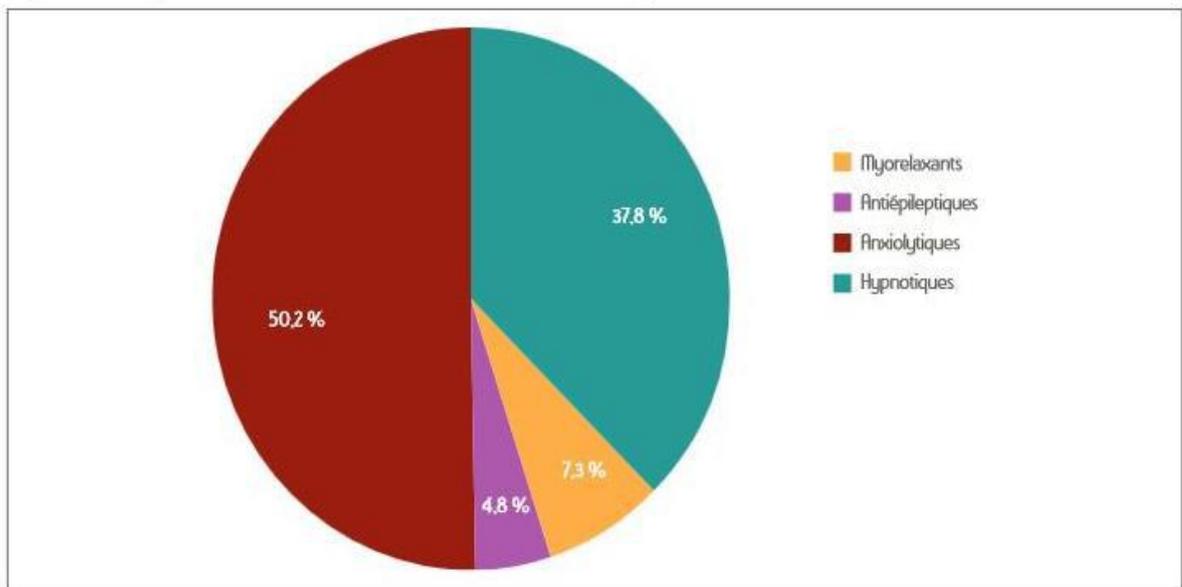


Figure N°6: CONSOMMATION EN FONCTION DES INDICATIONS DE BENZODIAZEPINES EN 2010 (67)

Anxiété :

Définition :

L'anxiété est un état émotionnel anticipant un événement menaçant et caractérisé par des sentiments pénibles de peur, d'alerte, d'hypervigilance, d'appréhension et de crainte d'un danger imminent, associés à des manifestations neurovégétatives. L'anxiété est dite normale quand elle est une réponse adaptée à une situation réellement menaçante, donc contrôlable et tolérable. L'anxiété pathologique est en revanche une réponse inadaptée à cause de son intensité, de sa durée, de sa fréquence, de la souffrance et le dysfonctionnement qu'elle entraîne. .(68)

Angoisse :

Définition :

Angoisse ; vécu pénible impliquant une insécurité, une menace liée :

- à un danger indéterminé ("peur sans objet"),
- à des événements impliquant un danger potentiel physique ou psychologique (séparation, intervention chirurgicale, examen), mais disproportionnée ou inadéquate aux yeux d'un observateur extérieur.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

L'angoisse est une composante normale du développement. Elle avertit d'un danger, s'inscrit dans une progression, manifeste des limites (que l'on peut dépasser) et des émotions (partir de la maison, montrer ses capacités peut être à la fois tentant et inquiétant). L'angoisse de séparation fait partie du processus maturatif de l'enfant. (69)

5-2) Insomnie :

5-2-1) Définition :

L'insomnie se définit comme l'incapacité à initier ou maintenir son sommeil. Elle s'inscrit dans une grande diversité de troubles où le sommeil est ressenti comme insuffisant ou non réparateur. Du fait de la variabilité inter- et intra-individuelle du sommeil, il est difficile de définir l'insomnie suivant des critères objectifs tels que la latence ou la durée totale du sommeil. Pour cette raison, c'est la plainte d'un « mauvais » sommeil qui sert la définition de l'insomnie avec des critères subjectifs comme la difficulté d'endormissement, la durée de sommeil, sa continuité, son caractère récupérateur et l'ancienneté du trouble.

Selon l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) et l'ISCD-2 (International Classification of Sleep Disorders), les critères généraux de l'insomnie sont les suivants: (70)

Le patient rapporte une ou plusieurs des plaintes suivantes :

- Difficulté à s'endormir (insomnie initiale) ;
- Difficulté à rester endormi (insomnie de maintien) ;
- Réveil trop précoce (insomnie terminale) ;
- Sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité.

Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.

Au moins un des symptômes suivants relatifs au trouble du sommeil est rapporté par le patient:

- fatigue ;
- baisse d'attention, de concentration ou de mémoire ;
- dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire ;
- irritabilité, instabilité d'humeur ;
- somnolence diurne ;
- baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative ;
- tendance aux erreurs, accidents au travail ou lors de la conduite automobile ;
- maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux ;

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

- préoccupations et soucis à propos du sommeil.

Parfois, l'insomnie résulte du décalage entre le vécu subjectif du sommeil (délai d'endormissement, continuité et durée) et les attentes en termes de satisfaction et d'efficacité (sensation de repos, performance et vigilance diurne). On constate, par exemple, que les insomniaques ont tendance à surestimer leur latence d'endormissement et à sous-estimer leur durée totale de sommeil.

5-2-2) Classification : (70)

L'insomnie peut être classée selon plusieurs critères : sa durée, sa sévérité, sa quantité, sa qualité ou encore selon la présence ou non de comorbidité. Il existe donc plusieurs classifications. Aujourd'hui, trois principaux systèmes nosologiques proposent une définition et des critères diagnostiques de l'insomnie :

-le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème éd. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-IV-TR

-la classification internationale des troubles du sommeil, 2ème éd. ICSD-2.

-la classification internationale des maladies, 10ème éd. CIM-10

Tableau N°8 : CRITERES MINIMAUX DE L'INSOMNIE SELON TROIS NOSOLOGIES PRINCIPALES (70)

DSM-IV-TR (APA, 2000)	ICSD-2 (AASM, 2005)	CIM-10 (OMS, 1992)
<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un sommeil non réparateur, pour une période d'au moins un mois</p> <p>La perturbation du sommeil (ou la fatigue qui lui est associée) cause une détresse cliniquement significative qui nuit au fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants de la vie</p>	<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un éveil trop précoce, ou d'un sommeil chroniquement non réparateur ou de mauvaise qualité</p> <p>La perturbation du sommeil survient malgré une opportunité et des circonstances de sommeil adéquates</p> <p>Au moins une des manifestations négatives suivantes est rapportée par le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> -fatigue ou malaise -trouble de l'attention, de la concentration ou de la mémoire -dysfonctionnement social ou professionnel ou mauvaises performances scolaires -troubles de l'humeur ou irritabilité -sommolence diurne -diminution de la motivation, de l'énergie ou de l'initiative -propension aux erreurs ou aux accidents du travail ou au volant -tension, céphalées, symptômes gastro-intestinaux en réponse au 	<p>Plainte d'une difficulté d'initiation ou de maintien du sommeil ou d'un sommeil de mauvaise qualité</p> <p>La perturbation du sommeil survient au moins trois jours par semaine depuis au moins un mois</p> <p>Préoccupation par le manque de sommeil et souci excessif concernant ses conséquences durant la nuit et le jour</p> <p>La quantité et/ou la qualité insatisfaisante du sommeil causent une détresse marquée ou interfèrent avec le fonctionnement social ou professionnel</p>

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

	manque de sommeil -soucis ou inquiétudes au sujet du sommeil	
--	---	--

Tableau N°9 LES INSOMNIES TELLES QU'ELLES SONT DECRITES SELON L'ISCD-2(70)

Insomnies	Insomnie occasionnelle et d'ajustement
	Insomnie psycho-pathologique
	Insomnie paradoxale
	Insomnie idiopathique
	Insomnie liée à une pathologie psychiatrique
	Insomnie due à une drogue
	Insomnie liée à une pathologie physique
Troubles du sommeil relatifs à la respiration	
Hypersomnies d'origine centrale	
Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens	
Parasomnies	
Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux	
Autres troubles du sommeil	

TABLEAU N° 10 : LES DIFFERENTS TYPES D'INSOMNIES SELON LA DUREE DES SYMPTOMES (70)

TYPE D'INSOMNIE	DURÉE DES SYMPTÔMES
Insomnie transitoire	Moins d'une semaine
Insomnie de courte durée	Entre une semaine et trois mois
Insomnie chronique ou de longue durée	Plus d'un mois

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

5-2-3) Les différentes formes d'insomnies : (70)

L'insomnie d'ajustement :

Il s'agit d'une insomnie occasionnelle, transitoire ou de courte durée, d'une durée de quelques jours à trois mois. On l'appelle encore insomnie liée au stress. Ce type concernerait 15 à 20% des insomnies de l'adulte. Pouvant survenir à n'importe quel âge, elle est cependant plus répandue chez les femmes et les personnes âgées que chez les hommes et les jeunes adultes ou les enfants.(70)

Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate : (70)

Cette forme d'insomnie est présente chez 1 à 2% des adolescents et des jeunes adultes et représente 5 à 10% des insomnies. Il faut savoir que cette insomnie n'est pas diagnostiquée chez les enfants. Ceci s'explique par le fait que les enfants obéissent aux règles imposées par leurs parents.

Cette insomnie est liée à des activités impropres au maintien d'une bonne qualité du sommeil. L'ICSD en reconnaît deux catégories principales :

Les activités entraînant une augmentation de l'éveil ;

Les activités s'opposant à une bonne organisation du sommeil.

Parmi les premières, il faut retenir l'utilisation de substances telles que la caféine ou l'alcool, l'excitation provoquée par des exercices physiques vigoureux à proximité de l'heure du coucher, un travail intellectuel intense poursuivi jusqu'à une heure tardive de la nuit, des sorties nocturnes, etc. Certains facteurs environnementaux peuvent également entraîner une augmentation de l'éveil.

Parmi les secondes, des variations trop grandes de l'heure du coucher ou du lever, trop de temps passé au lit, des siestes dans la journée peuvent entrer en ligne de compte.

Les insomnies chroniques sans comorbidité :

L'insomnie psychophysiologique (conditionnée ou « apprise ») (70)

Représentant environ 15% des insomnies, l'insomnie psychophysiologique est rare dans l'enfance, elle débute entre 20 et 35 ans (surtout chez les femmes) mais est bien souvent détectée plus tard. Cette insomnie, sans traitement, peut durer des années voire des dizaines d'années.

L'insomnie psychophysiologique débute à l'occasion d'une situation déclenchant banale ou stressante et associe anxiété somatisée avec un conditionnement négatif à l'égard du sommeil. L'état de tension somatisée s'exprime par un tonus musculaire accru, une vasoconstriction périphérique augmentée, une résistance cutanée élevée, des fréquences respiratoires et cardiaque accrues.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

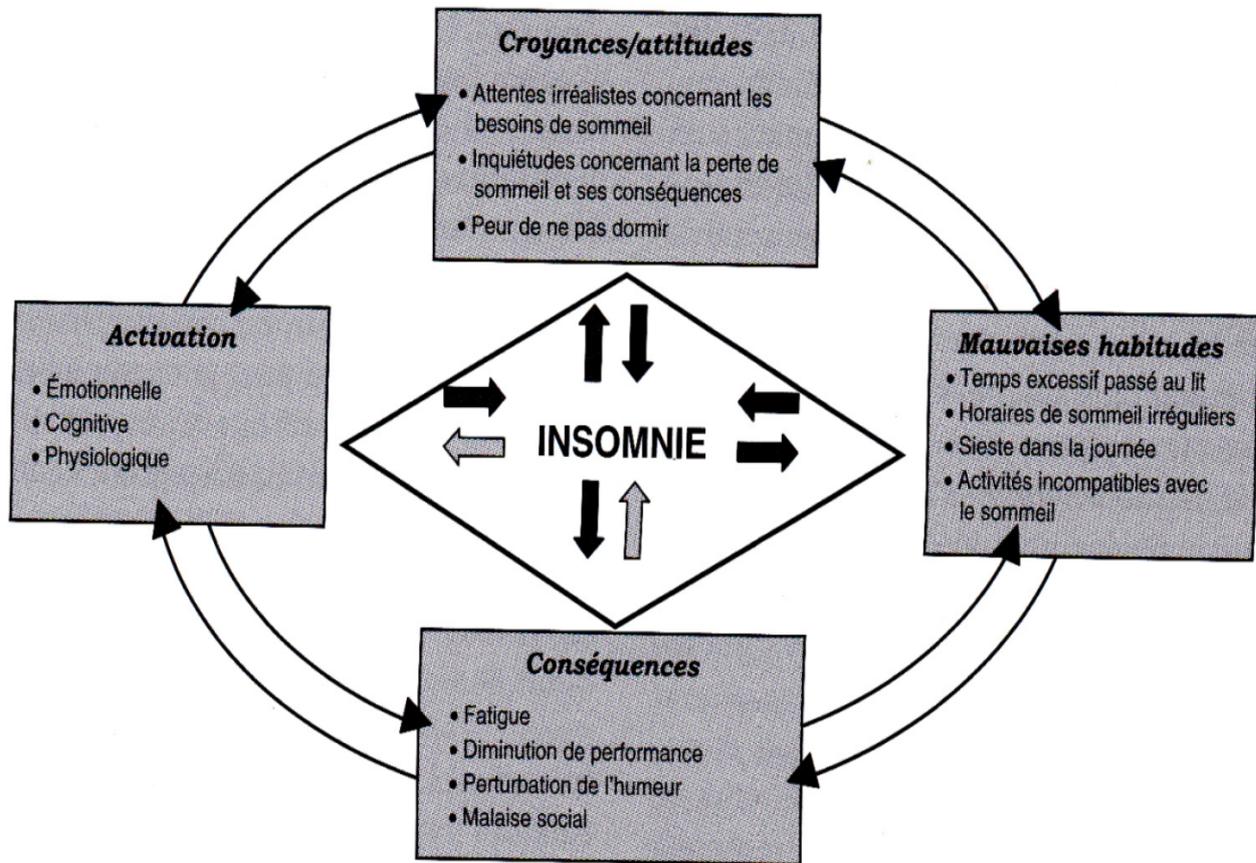


FIGURE N° 7 : LE CERCLE VICIEUX DE L'INSOMNIE CHRONIQUE (70)

L'insomnie par mauvaise perception du sommeil ou insomnie paradoxale : (70)

Représentant environ 5% des insomnies, l'insomnie paradoxale survient généralement chez les adultes d'âge moyen, préférentiellement chez les femmes. On la rencontre aussi fréquemment chez les personnes âgées.

L'insomnie par mauvaise perception du sommeil chez des sujets exempts de toute affection médicale et/ou psychiatrique, concerne ceux qui se plaignent de très peu dormir et dont les enregistrements du sommeil révèlent un sommeil normal ou très peu perturbé.

L'insomnie idiopathique : (70)

L'insomnie idiopathique débute, sans cause apparente, dès le plus jeune âge ou dans l'enfance et dure toute la vie. Étant la forme la plus rare d'insomnie, elle toucherait moins d'1% de la population.

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

De plus, il semblerait que l'insomnie idiopathique soit héréditaire et se transmette génétiquement, mais ceci est incertain.

À l'heure actuelle, l'hypothèse retenue est celle d'un léger déficit de certains mécanismes neurologiques impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil. Cette hypothèse repose sur des observations selon lesquelles les patients atteints d'insomnie idiopathique présenteraient aussi des troubles comme un déficit de l'attention, une hyperactivité et des difficultés d'apprentissage.

Les insomnies avec comorbidité (ex-secondaires) :

L'insomnie liée à une pathologie mentale : (70)

La présence simultanée de troubles du sommeil et de troubles psychiatriques est très fréquente. Environ 35 à 47% des patients qui souffrent principalement d'une insomnie ont un trouble mental identifiable, en général il s'agit d'un trouble anxieux ou d'une dépression. Elle apparaît en général entre 20 ans et 40 ans et se rencontre aussi fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

L'insomnie liée à une pathologie physique : (70)

L'insomnie peut être liée à de nombreuses pathologies physiques, telles que des affections douloureuses, des troubles cardiaques, des troubles respiratoires, des pathologies neurologiques, des troubles métaboliques, etc. Elle est parfois due à la pathologie elle-même, à ses conséquences ou encore à son traitement.

Les insomnies liées à une drogue ou une substance perturbant le sommeil : (70)

L'insomnie peut être liée à de nombreuses substances et notamment les suivantes

-les médicaments : (70)

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

TABLEAU N° 11 : MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE UNE INSOMNIE (70)

Classe thérapeutique	Dénomination internationale	Nom de spécialité
Psychostimulants Amphétaminiques Non amphétaminiques	Méthylphénidate Modafinil Caféine +++	Ritaline Modiodal
Antidépresseurs	Imipraminiques Stimulants IMAO Sérotoninergiques	
Benzodiazépines et agonistes	Rebond d'insomnie au sevrage	
Neuroleptiques	Désinhibiteurs	
antiparkinsoniens	Lévodopa Bromocriptine Amantadine Trihexyphénidyle	Sinemet Parlodel Mantadix Artane
Antiépileptiques	Diphénylhydantoïne Carbamazépine	Dihydane Tégrétol
Médicaments cardiovasculaires	Méthyl dopa Dihydralazine Bétabloquants Diurétiques	Aldomet
Médicaments pneumologiques	Théophylline Béta 2 stimulants	
Anti-inflammatoires	Corticoides Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
antirhumatismaux	Chloroquine et dérivés sels d'or	Nivaquine
Anti-infectieux : Antituberculeux Antibactériens Antifongiques Antiviraux	Isoniazide Acide nalixidique Ciprofloxacine Imidazolés Griséofulvine Zidovurine Aciclovir	Rimifon Négram Ciflox Fulcine, griséfuline Rétrovir, combivir Zovirax, activir
Hormonothérapie	Lévothyroxine (surdosage)	Lévothyrox

CHAPITRE II : INDICATIONS ET PATHOLOGIES DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE

-la caféine :

La caféine, substance appartenant à la famille des méthylxanthines, comme la théophylline, Elle est essentiellement connue pour ses propriétés stimulantes qui se manifestent par un blocage des récepteurs de l'adénosine, neurotransmetteur inhibiteur qui favorise le sommeil. (70)

-la nicotine :

La nicotine est un alcaloïde du tabac. Cette substance est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Elle a donc un effet stimulant sur l'organisme. La consommation de nicotine augmente la latence d'endormissement, diminue le temps total et l'efficacité du sommeil, diminue la durée du sommeil lent profond et augmente la fréquence des éveils nocturnes et des éveils matinaux précoces. (70)

-l'alcool :

La prise chronique d'alcool, quant à elle, entraîne une hypersensibilité des récepteurs glutaminergiques et une désensibilisation des récepteurs GABAergiques. Le sommeil est profondément désorganisé : il est fragmenté par de nombreux éveils, ne contient plus de stade 4 de sommeil lent profond et les phases de sommeil paradoxal sont très instables. (70)

-le cannabis :

Sa principale molécule psychoactive est le delta-9-tétrahydrocannabinol, communément appelé THC. Les consommateurs occasionnels de cannabis s'endorment plus facilement mais les consommateurs réguliers ont un rythme veille-sommeil perturbé car le THC agit sur la sécrétion de mélatonine. De plus, un examen polysomnographique montre une augmentation de la durée du sommeil lent et une diminution de celle du sommeil paradoxal.(70)

6) Les correcteurs :

6-1) Indications :

Utilisés pour corriger certains effets iatrogènes (indésirables) induits principalement par la prise de neuroleptiques et d'antidépresseurs.

Les effets neurologiques (raideur des membres, tremblements, mouvements anormaux des yeux ou de la bouche) sont corrigés par des antiparkinsoniens : Trihexyphénidyle (Artane® ou Parkinane LP®), Tropatépine (Lepticur®) et Biperidène (Akineton®).(71)

Chapitre III

LES EFFETS INDISIRABLES DES MÉDICAMENTS ET LA PRÉVENTION

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

1) Neuroleptique :

1-1) LES EFFETS INDÉSIRABLES DES NEUROLEPTIQUES :

Le passage de la première à la seconde génération des neuroleptiques a relégué au second plan, dans la plupart des cas et sous réserve d'utiliser des doses modérées, les effets indésirables neurologiques que Delay et Deniker avaient inscrits dans la définition du terme neuroleptique. Cela a permis d'augmenter le confort lié à la prise de tels médicaments.

Parallèlement, les effets métaboliques de ces médicaments sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. En effet, les neuroleptiques dérivés des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des effets indésirables métaboliques. Le rapport bénéfice/risque de ces neuroleptiques doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, afin de prévenir d'éventuelles complications. (72)

Effets indésirables neurologiques :

On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques: les effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien et akathisie), les effets extrapyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) et les crises épileptiques. Ces effets iatrogènes peuvent aggraver d'éventuels troubles moteurs associés à la schizophrénie et préexistants donc à l'instauration du traitement.

Effets extrapyramidaux précoces :

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigro-striée (72).

TABLEAU N° 12: FREQUENCE RELATIVE DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES(73)

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+++	0
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	+	0
Clozapine	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+++
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+	++
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	0	0
Risperidone	+	+	++	+	+	+	0	++	0

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Dyskinésies aiguës

• Description clinique.

Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique, mais parfois d'autres parties du corps(72).

Risque de dyskinésies aiguës générées par la prise des neuroleptiques de seconde génération.

- Les neuroleptiques de seconde génération génèrent un risque faible de dyskinésies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de dyskinésie aiguë consécutive à la prise de Clozapine ou d'olanzapine, quelle que soit la posologie utilisée. Néanmoins, dans une étude italienne de grande ampleur (1 337 patients inclus), environ 1 % des patients traités par olanzapine ou par rispéridone ont présenté des dyskinésies aiguës (l'association de cette dernière substance à des neuroleptiques sédatifs augmentant le risque de dyskinésies aiguës) (72).

• Traitement des dyskinésies aiguës.

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques (72).

Syndrome parkinsonien :

• Description clinique.

Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants : une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des actions, une rareté des mouvements, une amimie, une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement de 4-8 Hz (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes : il se manifeste au repos mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs ; enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalpebral(72).

• Fréquence du syndrome parkinsonien sous neuroleptiques de seconde génération.

L'olanzapine à doses modérées et la clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2 % en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anti cholinergique propre.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

La rispéridone (à moins de 6 mg/j) et l'Amisulpride (à moins de 400 mg/j) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. Ces produits en induisent moins que les neuroleptiques de première génération (et en particulier que l'halopéridol), mais plus que l'olanzapine.

Pour une posologie moyenne de 4,7 mg/j, environ 17 % des patients sous rispéridone présentent un syndrome parkinsonien. Enfin, l'aripiprazole semble très bien toléré de ce point de vue, avec une prévalence du syndrome parkinsonien proche de celle que procure le placebo. La même constatation semble vraie pour le sertindole. En ce qui concerne la ziprasidone, sa tolérance est comparable à celle de l'olanzapine (72).

• Traitement du syndrome parkinsonien.

Le syndrome parkinsonien des neuroleptiques nécessite le recours aux anticholinergiques quand une diminution posologique n'est pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie (72).

Akathisie :

• Description clinique :

L'akathisie est l'incapacité de garder une position. Fréquence de l'akathisie chez les patients sous neuroleptiques de seconde génération.

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les neuroleptiques de seconde génération, mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés. Elle est très peu présente chez les patients traités par clozapine, olanzapine ou amisulpride. Une étude comparant la prévalence chez 103 patients la retrouve chez environ 7 % des patients traités par Clozapine, 17 % des patients traités par rispéridone contre 24 % des patients traités par neuroleptiques de première génération. Chez les patients traités par olanzapine (2,5 à 17,5 mg/j), elle est deux fois moins fréquente que chez les patients traités par halopéridol (10 à 20 mg/j). Enfin, elle est aussi fréquente chez les patients traités par aripiprazole que chez ceux qui le sont par neuroleptiques de première génération et elle fait partie des principaux effets indésirables associés à ce produit, avec l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation (72)

• Traitement de l'akathisie :

Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. Face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement de neuroleptiques, soit à l'utilisation de β -bloquants (propranolol

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

ou Avlocardyl®, à la posologie de 40 à 120 mg/j, en prenant garde aux contre-indications que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud) (72).

Effets extrapyramidaux tardifs :

Dyskinésies tardives :

• Description clinique

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face ou, plus rarement, le tronc et les membres. Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits. Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission. Elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels. Les patients se plaignent peu de ce trouble qui est pourtant disgracieux et pénible. Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement

par neuroleptique d'une durée d'au moins 3 mois (ou 1 mois chez la personne âgée, selon le diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)-4), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu. Le risque augmente progressivement au cours des 5 premières années de traitement, après quoi il se stabilise. Un patient n'ayant pas développé de dyskinésies tardives durant les 5 premières années présente un risque plus faible durant la période de 5 ans qui suit et un risque encore plus faible pendant la période de 5 ans ultérieure (72).

Épilepsie :

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Parmi les neuroleptiques de seconde génération, seule la clozapine est associée à un risque important, la rispéridone étant associée à un risque faible. Des cas de crises d'épilepsie ont été rapportés lors de l'association de deux neuroleptiques de seconde génération (dont un patient traité par olanzapine à 15 mg/j ayant bénéficié d'une prise de 100 mg de quétiapine).

Plusieurs cas concernent des patients ayant des antécédents épileptiques dont les crises se sont aggravées sous olanzapine. Le risque épileptogène de l'olanzapine a été évalué à 0,88 % et celui de

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

la quétiapine à 0,75 %. Aucune donnée clinique n'est encore disponible au sujet de l'aripiprazole(72).

Céphalées :

Cet effet indésirable est parfois associé à l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. Il est rare avec l'olanzapine et la rispéridone et fréquent avec l'aripiprazole et la quétiapine (72).

Accidents vasculaires cérébraux :

Des études contrôlées se sont avérées en faveur de l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez les sujets âgés (72).

Effets indésirables métaboliques et endocriniens :

-Prise de poids :

Elle est retrouvée avec de nombreux neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de seconde génération. La prise de poids débute généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après 1 an. Cet effet indésirable est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique. En effet, l'obésité, que l'on définit par un IMC : poids (kg)/(taille [m])² supérieur à 30, favorise, outre l'apparition de complications ostéoarticulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) et d'hyperlipidémies (72).

-Diabète

Plusieurs stratégies thérapeutiques permettent de limiter la prise de poids sous neuroleptiques. Outre le choix du neuroleptique dont il vient d'être question, il faut adapter le régime alimentaire du patient (ration normo-ou hypocalorique équilibrée) et l'inciter à pratiquer une activité physique régulière. L'APA recommande d'instaurer une prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse associée à une surveillance accrue du poids, voire un changement de neuroleptique, lorsque l'IMC augmente de plus d'une unité à partir d'un IMC à 18,5. Des études ont montré que la substitution de l'olanzapine par la ziprasidone entraîne une perte de poids significative et que la substitution de la rispéridone par la ziprasidone apporte des résultats encourageants.

Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et éventuellement de quétiapine.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

- En cas de développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète sous traitement par l'un de ces neuroleptiques, il faut lui en substituer un autre ou tenter d'utiliser la posologie minimale efficace si la substitution n'est pas possible (cette dernière mesure n'étant pas toujours couronnée de succès). Chez des patients ayant une psychose résistante, le recours à la clozapine peut en effet s'avérer indispensable. Dans ce cas, en présence d'un hyperinsulinisme, il faut instaurer une surveillance rapprochée de cette variable, du poids, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée; en présence d'un diabète, il faut employer des antidiabétiques oraux ou de l'insuline(72).

-Dyslipidémies :

Tous les patients schizophrènes doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires: quantification de leur consommation tabagique, recherche d'antécédents cardiovasculaires familiaux et personnels, pesée, mesure du tour de taille (le risque étant augmenté en cas de tour de taille supérieur à 90cm, quel que soit le sexe), mesure de la pression artérielle, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie totale, low density lipoprotein (LDL) et high density lipoprotein (HDL).

Une fois le traitement instauré, il faut effectuer une surveillance annuelle avec les neuroleptiques associés à un faible risque lipidogène (rispéridone, aripiprazole et ziprasidone), sauf si le bilan lipidique initial était perturbé. La surveillance doit être trimestrielle avec les médicaments à fort potentiel lipidogène qui sont la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine.

Si un trouble lipidique apparaît sous traitement, le neuroleptique doit être changé ou éventuellement diminué si sa substitution n'est pas possible. En cas de nécessité, il faut recourir aux traitements hypolipémiants (72).

Effets endocriniens

Les neuroleptiques stimulent la libération de prolactine, de mélanocyte-stimulating hormone (MSH) (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique(ADH), alors qu'ils inhibent la sécrétion d'adrenocorticotrophie hormone(ACTH), de growth hormone(GH), de thyroid stimulating hormone(TSH), de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH)(72).

Hyperprolactinémie

La libération de prolactine est puissamment inhibée par la dopamine (via les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires). Les neuroleptiques peuvent ainsi induire une hyperprolactinémie (qui reste

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

en général inférieure à la valeur de 100 ng/ml). Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée (même si celle-ci résulterait plutôt des effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la FSH et la LH). Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement, du type de neuroleptique (cet effet est plus fréquemment observé avec la rispéridone, ou encore l'amisulpride)(72).

-Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée.
Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépendrait du ratio androgènes/oestrogènes.

Effets indésirables psychiques et cognitifs :

Effets indésirables psychiques :

Des symptômes de l'ordre de l'apathie, de l'asthénie, du découragement, mais aussi parfois d'une tension interne ont été décrits lors de l'utilisation de neuroleptiques incisifs (comme l'halopéridol) ou sédatifs (comme la chlorpromazine). Contrairement aux neuroleptiques de première génération, les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.

Un quart des patients prenant de l'aripiprazole se plaignent d'anxiété (ce chiffre étant très proche de celui qui est obtenu lors de l'utilisation d'un placebo).(72)

Effets cognitifs :

Les effets des neuroleptiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. La schizophrénie, en particulier, est associée à une altération significative des performances dans ce domaine. Or, le handicap socioprofessionnel des patients schizophrènes est beaucoup plus lié à cette altération (et aux symptômes négatifs auxquelles elle est associée) qu'à l'importance des symptômes positifs. Il est donc très important de déterminer si un neuroleptique donné a un effet bénéfique ou délétère sur les performances neurocognitives de ces patients.

En pratique courante, pour un patient donné, il est nécessaire de prendre en compte cette dimension, par exemple en réalisant une évaluation neuropsychologique sommaire avant la mise en route d'un traitement, puis de manière semestrielle ou annuelle. Cette évaluation donnant des indications précieuses quant à la capacité du sujet à affronter des problèmes quotidiens, il est nécessaire d'en tenir compte dans l'adaptation du traitement (72).

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Effets indésirables neurovégétatifs :

Effets anti-cholinergiques

**TABLEAU N° 13: RECAPITULATIF DES EFFETS ANTI-CHOLINERGIQUES
CENTRAUX ET PÉRIPHÉRIQUES (72)**

Effets anti-cholinergiques centraux	Effets anti-cholinergiques périphériques
-Confusions	-Glaucome
-Modifications de l'humeur	-Troubles de déglutition
-Troubles mnésiques et attentionnels	-Ralentissement de la vidange gastrique
-Tachycardie	-Nausées, vomissements
	-Troubles de miction
	-Constipation

Effets antagonistes du système adrénergique :

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs α -1 sont les suivants : sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un neuroleptique pour les récepteurs- α -1), palpitations et parfois sialorrhée (ce dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- α -1 et anti- α -2 de ce médicament qui s'opposent à ses effets anti cholinergiques).(72)

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Le premier cas a été décrit par Delay et Deniker dès 1961. L'incidence est faible (cet effet indésirable touche de 0,02 à 2,5 % des sujets traités par des neuroleptiques).

Fréquence : rare (0,5%) - Evolution fatale dans 20 % des cas - Favorisé : adulte jeune

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

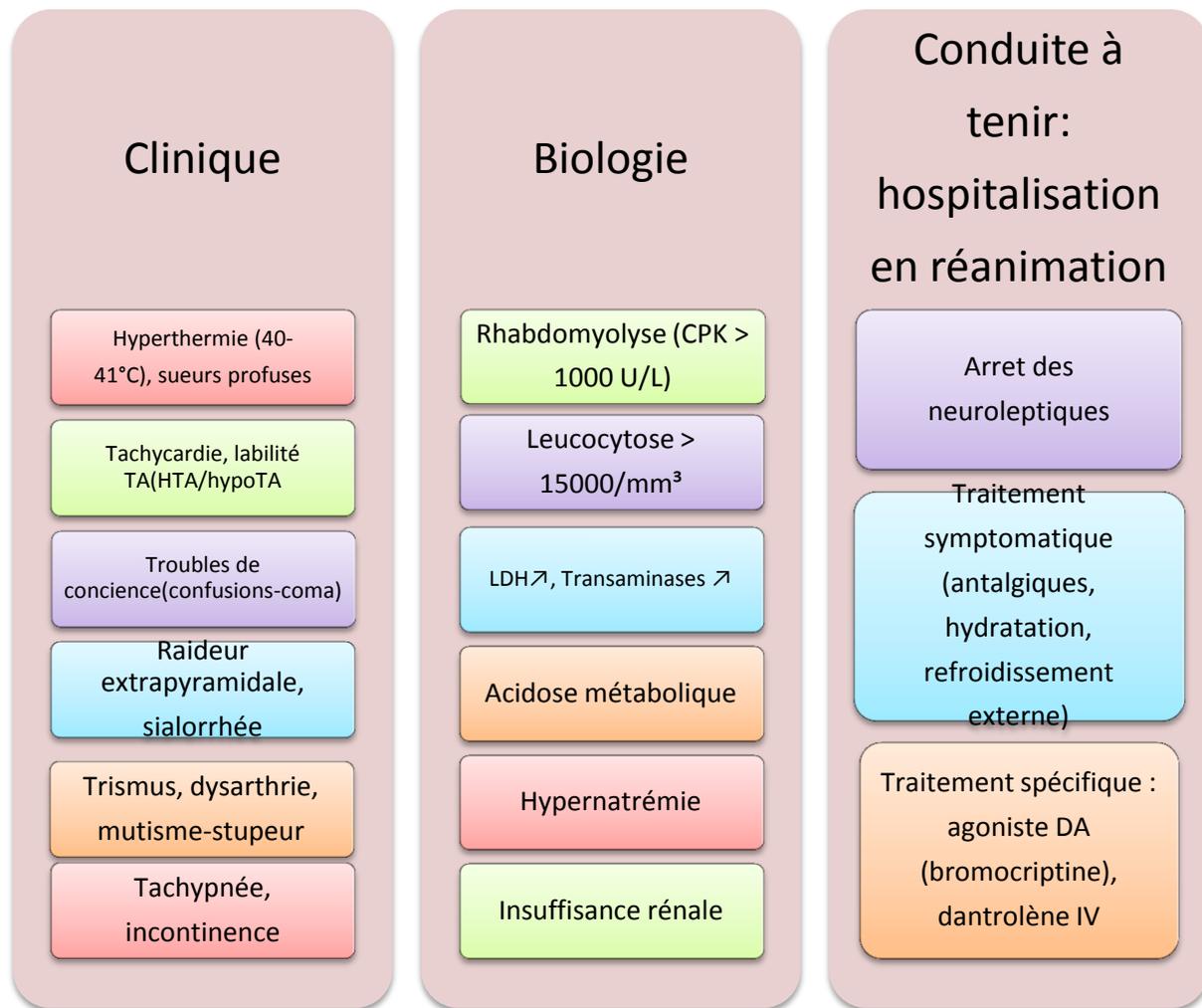


FIGURE N° 8 : SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Effets indésirables cardiaques

Les neuroleptiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite(72).

Les antécédents cardiovasculaires familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope) doivent être recherchés systématiquement avant la prescription d'un neuroleptique allongeant le QT.

Le risque de morbidité cardiovasculaire est accru chez le sujet schizophrène, indépendamment de la prescription de neuroleptiques (risque multiplié par 2,5 environ)

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Effets indésirables divers

Effets hématologiques :

L'effet hématologique le plus sévère est l'agranulocytose observée chez 0,4 % (jusqu'à 1 % par an) des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération-formule sanguine (NFS) (73).

L'agranulocytose provoquée par la clozapine est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une prise en charge médicale spécifique. La prescription de clozapine nécessite la réalisation d'une NFS dans les 10 jours qui précèdent l'instauration du traitement(72).

Effets digestifs, hépatiques et biliaires :

Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de la clozapine et l'olanzapine. Elle disparaît habituellement malgré la poursuite du traitement.

L'utilisation de l'aripiprazole est parfois associée à des nausées ou à des vomissements, en lien avec son action agoniste sur les récepteurs 5HT_{1A}(72).

Effets respiratoires

Aux doses thérapeutiques, le risque de dépression respiratoire est très faible. Des dystonies ou des dyskinésies peuvent affecter les muscles respiratoires

Effets dermatologiques

La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés.

Différentes lésions cutanées ont été rapportées sous aripiprazole : prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, acné, éruptions maculeuses, alopecie, psoriasis, etc.

Des réactions cutanées sévères sont plus rarement observées avec la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, la ziprasidone, la quétiapine ou encore la chlorpromazine(72).

Syndrome de sevrage

Des symptômes de sevrage associant des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité, une anxiété ont été décrits dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement neuroleptique. Ces symptômes sont surtout observés avec les neuroleptiques à fort potentiel

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

anticholinergique (clozapine, olanzapine par exemple) ou lorsque les correcteurs anticholinergiques associés sont interrompus brutalement(72).

Térogénicité

La plupart des neuroleptiques traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le fœtus ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse. La plupart des neuroleptiques sont présents dans le lait maternel. Cette observation doit inciter à la prudence lors de la prescription de neuroleptiques chez la femme qui allaite. La clozapine doit en particulier être évitée en raison du risque d'agranulocytose et de sédation chez le nourrisson.(72).

1-2) Contre-indications des neuroleptiques:

Les contre-indications des neuroleptiques sont rares; le réel problème de cette classe thérapeutique étant représenté par les indications délicates (grossesse, âge, pathologies associées, interactions médicamenteuses...)

-Les contre-indications classiques sont:

- > Les comas toxiques (alcooliques, barbituriques....),
- > Adénome prostatique et glaucomes à angle fermé qui contre indique surtout l'usage des phénothiazines aliphatiques(en raison de leurs propriétés anticholinergiques), et encore plus celui des correcteurs,
- > Les porphyries (contre-indication controversées),
- > Les phéochromocytomes qui contre-indiquent les benzamides,
- > Les myasthénies, maladie de Parkinson, sclérose en plaque, antécédents d'hémiplégie, Neutropénie, antécédents d'agranulocytose toxique, d'hémopathie toxique proscrire la clozapine,
- > Insuffisance hépatocellulaire : réduire la posologie ou espacer les administrations,
- > Sujets âgés: éviter les molécules trop sédatives, trop incisives ou trop anticholinergiques,
- > Epilepsie : prudence avec certaines molécules,

Femme enceinte : ne pas administrer de phénothiazines aliphatiques, mais, de toute façon, réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse et renoncer à l'allaitement maternel.(73,74, 75,76)

1-3) Interactions Médicamenteuses:

S'il n'existe en pratique qu'une contre-indication absolue d'association médicamenteuse avec un neuroleptique, le sultopride (Barnétil®), certaines d'entre elles posent cependant des difficultés thérapeutiques. (74)

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

**TABLEAU N° 14 : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES
ANTIPSYCHOTIQUES.**

ASSOCIATION	EFFET	CONDUITE A TENIR
Médicaments allongeant Risque de torsade de pointe. Association déconseillée ou l'intervalle QT.	Risque de torsade de pointe.	Association déconseillée ou CI (sultopride)
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques et tous dépresseurs du SNC	Potentialisation de la sédation	Eviter l'association
Lait, café, thé, jus de fruit	Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques.
Antiacides oraux, charbon, Inhibition produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire.	Administration à distance.
Anti cholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, antihistaminiques anciens)	Inhibition de la motilité digestive diminution de la résorption. Potentialisation des effets latéraux anti cholinergiques.	Eviter association aux neuroleptiques à effets anticholinergiques marqués (clozapine, phénothiazines pipéridinées et aliphatiques)
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation de l'incidence des troubles du rythme. Inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	Adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques.
Lithium	Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules.	
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphénylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, . doxycycline, rifampicine, griséofuline, etc)	Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré.	Adapter la posologie.
Antihypertenseurs avec phénothiazines)	surtout Risque d'hypotension	Surveillance

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

2) Les antidépresseurs :

2-1) Associations et interactions médicamenteuses :

Le **tableau 4** présente les médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur.

• Avec les imipraminiques

Avec les imipraminiques, les interactions médicamenteuses sont les suivantes:

- majoration des effets des catécholamines,
- risque accru d'accident avec les hypotenseurs et avec les traitements induisant des hypotensions posturales,
- majoration du risque lié à l'emploi d'anticholinergiques.

• Avec les IMAO

Les interactions médicamenteuses avec les IMAO comportent (figure 5) :

- une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments hypertenseurs (et des aliments riches en tyramine et tryptophane) ;
- un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et, avec les traitements induisant des hypotensions posturales.

On notera que l'association IMAO-tricyclique est contre-indiquée en France alors qu'elle est utilisée dans d'autres pays. Les IMAO sont contre-indiqués en association avec la péthidine (encéphalopathie) et rendent risquée toute anesthésie générale.

• Coprescription de deux antidépresseurs :

La règle de la monothérapie antidépressive doit prévaloir, faute de données évaluant la pertinence en termes d'efficacité des associations d'antidépresseurs et compte tenu des risques liés à cette association.

Les associations suivantes sont contre-indiquées :

- IMAO non sélectif avec un autre antidépresseur, excepté la miansérine, la mirtazapine et la viloxazine ;
- ISRS et IMAO (risque de syndrome sérotoninergique sévère et risque léthal à l'arrêt de l'ISRS [77-78]).

Les associations suivantes nécessitent des précautions d'emploi :

- imipraminique et ISRS (risque d'augmentation du taux plasmatique des imipraminiques (de 50 à 486%) [79-80] ;
- l'association de deux ISRS (risque de syndrome sérotoninergique). Cette association est

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

insuffisamment évaluée en termes d'efficacité.

Benzodiazépines et apparentés Cette coprescription est plus fréquente en France (deux-tiers des patients déprimés) que dans d'autres pays (un tiers des patients déprimés) [81, 82].

La place des anxiolytiques et hypnotiques benzodiazépiniques est une place accessoire, non systématique, et transitoire dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

En effet, cette coprescription comporte un inconvénient principal : le risque de dépendance aux benzodiazépines est non négligeable. De plus, dans de rares cas, des réactions paradoxales à type d'impulsivité et de risque suicidaire peuvent survenir [83-84]. Enfin, aucun effet potentialisateur n'est démontré dans la littérature [85, 86].

Cette association peut être indiquée pendant une période brève (pour éviter le risque de dépendance) en début de traitement lorsqu'existent une insomnie et/ou une anxiété invalidantes [87]. Elle doit être interrompue dès que l'antidépresseur améliore significativement le tableau thymique et que l'anxiété et l'insomnie se sont amendées. Chez les patients naïfs de traitements anxiolytiques et hypnotiques, une durée de 1 à 3 semaines est dans la plupart des cas suffisante dans cette indication.

• Antipsychotiques :

La coprescription antidépresseur-antipsychotique est recommandée dans deux cas :

- dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...);
- dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, afin de diminuer l'anxiété si son intensité est sévère et si le risque suicidaire est élevé. On privilégie alors des doses modérées de molécules sédatives.

Cette co-prescription doit être interrompue dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés.

• Antihistaminiques H1 :

Ils constituent une alternative aux benzodiazépines, pour traiter l'anxiété et l'insomnie, ou pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celles des benzodiazépines. Ils ont pour avantage de ne pas induire de dépendance.

• Millepertuis :

Le millepertuis, qui n'est pas un antidépresseur, induit de nombreuses interactions médicamenteuses et peut annuler l'effet de certains antidépresseurs (L'indication du millepertuis est : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires »..)

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

**TABLEAU⁰ 15: MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'UNE ÉLEVATION DE LA
CONCENTRATION PLASMATIQUE EN CAS D'ASSOCIATION AVEC UN
ANTIDÉPRESSEUR (D'APRÈS KENNEDY ET AL. [88])**

Antidépresseur	Isoenzyme inhibé	Médicaments
Citalopram	1A2, 2D6, 2C19 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Fluoxétine	2D6 2C9	Alprazolamb Amitriptylineb Astémizolea Désipramineb.d Flecaïnidea Haloperidol Midazolamb Nortriptylineb.d Terfénadinea Thioridazinec Timololc
(Norfluoxétine)	(2D6) (3A3/4)	Carbamazépined Cisapridea Diazépamc Doxepinb Imipramineb Labétalolc Métoprololc Mexiletinea Perphénazinec Phénytoïned Pindololc Propafenonea Propranololc Rispéridonec Trazadoneb Triazolamb S-warfarined (active)
Fluvoxamine	1A2 3A3/4	Alprazolamb Amitriptylinec Carbamazépined Cisapridea Clomipraminec Clozapinec Désipraminec Halopéridolc Imipraminec Midazolamb

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

		Theophylline Triazolam Warfarine (active)
	1A2	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Mirtazapine	Aucun	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Moclobémide	3A3/4	Alprazolam Asthémizole Carbamazépine Cisapride Midazolam
Néfazodone		
	2D6	Amitriptyline Désipramine Doxépine Flécaïne Halopéridol Imipramine Labétalol Métoprolol Mexilétine Nortriptyline Perphénazine Pindolol Propafénone Propranolol Thioridazine Timolol Trazodone
Paroxétine		
	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	
Sertraline		
	2D6 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Venlafaxine		

a : éviter ; b : réduire la dose ; c : surveiller les effets ; d : mesurer les concentrations plasmatiques.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

I.M.A.O.

Monsieur ou Madame

est traité(e) par

Précautions à prendre durant un traitement par IMAO :

ALIMENTS INTERDITS :

- Tous les fromages et les aliments contenant du fromage (pizza, fondue, etc...). Les fromages frais de campagne, les fromages blancs et les petits suisses ne présentent aucun danger s'ils sont consommés en quantité modérée ;
- Tous les aliments fermentés ou vieilliss (corned-beef, salami, saucisses fermentées ou pimentées, harengs en saumure) ;
- Viande fumée ;
- Foie (poulet, bœuf ou porc) ;
- Gros haricots en cosse ; fèves ;
- Extraits de viande, de levure (le pain est sans danger) ;
- Fruits gâtés ou trop mûrs (banane, ananas, avocats) ; les fruits frais sont sans danger.
- Poissons macérés dans du vinaigre ;
- Framboises.

BOISSONS A EVITER :

- Vins rouges, liqueurs, vermouth, cognac, toutes les bières ;
- Autres boissons alcoolisées en quantité modérée (gin, vodka, whisky).

AVEC PRUDENCE :

Chocolat, anchois, caviar, coca-cola, figues, raisin, dattes, choucroute, champignons, betteraves, rhubarbe, curry, lait caillé, worcester sauce, sauce soja, réglisse, escargots et yaourts.

MÉDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS :

Sympathomimétiques et amines vasopressives (attention aux gouttes nasales), anesthésiques locaux et généraux (dérivés de la procaine et de la lidocaïne), analgésiques centraux naturels ou de synthèse, hypotenseurs (réserpiniques, bêta-bloquants), amphétamines et anorexigènes, barbituriques.

En règle générale, ne prendre AUCUN AUTRE MÉDICAMENT que ceux prescrits. Informez votre médecin traitant (et éventuellement votre dentiste) et montrez-lui cette fiche.

FIGURE⁰⁹ : FICHE DE RAPPEL DES PRÉCAUTIONS À PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PAR IMAO

2-2) Effets indésirables et contre-indications :

D'une manière générale :

- 1) Il importe de ne pas considérer comme effet indésirable ce qui est symptôme de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple) [89]. A ce titre, la chronologie d'apparition des symptômes et leur évolution sous traitement et avec l'amélioration du trouble doivent être considérées avec attention.
- 2) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, dose-dépendants [90, 86, 91].
- 3) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, transitoires, surviennent en début de traitement, et régressent ensuite [92].

Les taux d'arrêt de traitement constituent un reflet global mais partiel de la tolérance des médicaments.

Cinq méta-analyses comparant les imipraminiques aux ISRS [93-94] d'une part et aux antidépresseurs plus récents [95] d'autre part ont trouvé un taux d'arrêt précoce de traitement

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

supérieur pour les imipraminiques par rapport aux autres antidépresseurs. Une autre méta-analyse ne met pas en évidence de différence entre les ISRS et les IRSN ou antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » pour ce qui est des taux d'arrêts précoces de traitement [96].

Effets bénins les plus fréquents :

Les effets indésirables les plus fréquents des imipraminiques sont : les effets anticholinergiques (troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine -effets périphériques- et confusion –effets centraux), les effets antihistaminiques (sommolence, prise de poids), et les effets sexuels. On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate) [90, 97]. Les effets cardio-vasculaires ne sont pas classés parmi les effets bénins mais décrits dans un chapitre spécifique

Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels [90].

Les effets indésirables les plus fréquents des IRSN sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence, et les céphalées [90].

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAO sont l'insomnie et les troubles de la vigilance [90].

Effets cardiovasculaires :

Du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques, et antagonistes adrénergiques alpha-1 [90], les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire : une tachycardie, une hypotension orthostatique souvent modérée, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire et des troubles de conduction qui sont favorisés par l'existence de cardiopathies préalables et de troubles métaboliques (kaliémie) [97].

Les imipraminiques doivent donc être utilisés avec prudence en cas de troubles de la conduction

L'intoxication aiguë par les imipraminiques est potentiellement grave du fait du risque cardiaque. Les antidépresseurs imipraminiques seraient impliqués dans 80% des tentatives de suicide médicamenteuses létales par prise d'antidépresseur [98].

Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs [90].

La venlafaxine, pour des posologies élevées (≥ 200 mg/j), peut induire des hypertensions artérielles dose-dépendantes [90].

Effets psychiques :

Il s'agit de symptomatologie suicidaire, effets cognitifs, risque de virage maniaque et risque d'accélération des cycles thymiques.

• Symptomatologie suicidaire :

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs diminuent les idées suicidaires et le risque de comportements suicidaires chez les patients déprimés.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des pays différents ont montré que l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs s'est accompagnée d'une diminution du taux de suicide [99-100]. Ainsi, Isacson a estimé que le risque suicidaire est de 141/100 000 par an en population générale et de 259/100 000 par an chez les déprimés non traités [101]. Jick *et al.* (1995) estiment quant à eux que le taux de suicide chez les patients déprimés traités par antidépresseurs est de 85/100 000 sujets par an, c'est-à-dire inférieur aux taux mis en évidence en population générale [102].

Des résultats de méta-analyses d'études cliniques vont dans le même sens : la symptomatologie suicidaire s'améliore sous traitement antidépresseur [103-104]. Ce résultat est également retrouvé chez le sujet âgé traité par antidépresseurs [105, 106].

Les méta-analyses comparant antidépresseurs et placebo, qui regroupent les études enregistrées auprès des autorités américaines (FDA), hollandaises ou britanniques [107-108] ne mettent pas en évidence de différence significative entre antidépresseurs et placebo pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide.

Quelques rares travaux ont suggéré un risque modéré d'idées suicidaires et de tentatives de suicide (sans aucun suicide documenté) chez des patients traités par antidépresseurs. Ainsi, le risque de syndrome de levée d'inhibition lié à l'amélioration du ralentissement psychomoteur alors que l'humeur demeure dépressive (J7 à J10-J20 du traitement) est classiquement signalé. Par ailleurs, chez l'adulte, des études de cas ont rapporté une émergence ou une aggravation des idées suicidaires sous fluoxétine [109-110], en lien le plus souvent avec la survenue d'une akathisie. Dans une revue des ECR d'antidépresseurs chez l'adulte (87 650 patients) [111], Fergusson *et al.* mettent en évidence une augmentation du risque de tentatives de suicide, mais pas du risque de suicide chez les patients déprimés traités : les tentatives de suicide, dont la définition choisie peut être discutée,

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

sont des événements rares : une tentative de suicide survient pour 684 patients traités. Si ces résultats étaient confirmés, ils ne remettraient toutefois pas en cause le rapport bénéfices/risques tout à fait favorable des antidépresseurs.

Certaines études se sont intéressées à comparer les classes d'antidépresseurs pour ce qui est de la symptomatologie suicidaire. Les méta-analyses de Khan *et al.* [112], Fergusson *et al.* [111], Martinez *et al.* [113] ne mettent pas en évidence de différences entre ISRS et « autres antidépresseurs » pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide chez les patients déprimés. Seule l'étude de Donovan *et al.* [114], dans un échantillon de 2 776 patients ayant commis une tentative de suicide, met en évidence un risque plus élevé sous ISRS que sous imipraminiques.

Ainsi, en termes de symptomatologie suicidaire, les bénéfices des antidépresseurs excèdent largement leurs éventuels risques, qui ne sont pas confirmés aujourd'hui chez l'adulte. Quoiqu'il en soit, tous les éléments sont réunis pour recommander de mettre en place une surveillance particulière du risque suicidaire, avec des consultations plus fréquentes chez les patients déprimés traités par antidépresseurs, en particulier en début de traitement ou lors de la survenue de symptômes, tels qu'une insomnie, une irritabilité, une anxiété, une hyperactivité et *a fortiori* des idées suicidaires [108, 115]. Un avis spécialisé ou une hospitalisation peuvent être nécessaires.

• Effets cognitifs :

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs améliorent globalement les fonctions cognitives, excepté les imipraminiques chez les sujets âgés en raison de leurs propriétés anticholinergiques [116].

Toutefois, dans certains cas, des altérations des fonctions cognitives ont été constatées sous

antidépresseurs en prise unique ou lors d'administrations d'une durée de 3 semaines [117-118]. Ainsi les imipraminiques ont des propriétés anticholinergiques qui contrebalancent les effets antidépresseurs sur la cognition des sujets âgés.

• Risque de virage maniaque :

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire des virages maniaques de l'humeur. Ce risque est plus élevé dans les troubles bipolaires que dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires. Le risque de virage maniaque est par ailleurs plus élevé chez les patients bipolaires avec les imipraminiques qu'avec les autres antidépresseurs et le placebo [119, 120]. Chez les patients unipolaires, le risque de virage maniaque n'est d'ailleurs pas différent sous antidépresseurs et sous placebo [119].

Dans l'étude de Peet [119], le pourcentage de virages maniaques chez les patients bipolaires est de 11,2% avec les imipraminiques, 3,7% avec les ISRS et 4,2% avec le placebo, alors que chez

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

les patients unipolaires, la fréquence des virages maniaques est de 0,5% avec les imipraminiques, 0,7% avec les ISRS et 0,2% avec le placebo.

bipolaires : les imipraminiques induisent des virages maniaques dans 10% des cas, alors que l'ensemble des autres antidépresseurs n'en induisent que dans 3,2% des cas, et le placebo dans 4,7% des cas [120].

Avec les IMAOs, la fréquence des virages maniaques serait proche de celle qui est constatée sous imipraminiques [121].

Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniaques est réduite si les antidépresseurs sont administrés en association avec un thymorégulateur [122, 123]. Mais elle ne semble pas différente chez les patients traités par thymorégulateur seul ou par l'association thymorégulateur et antidépresseur [123, 124].

Ainsi, dans l'étude de Prien, les virages maniaques sont plus fréquents dans le groupe imipramine seule (53%) que dans le groupe lithium seul (26%) et le groupe lithium-imipramine (28%) [123]. De même, dans l'étude de Quitkin, la fréquence des virages maniaques ne diffère pas entre le groupe thymorégulateur seul (24%) et le groupe thymorégulateur-antidépresseur (10,5%) [124].

Enfin, le risque de virage maniaque semble génétiquement déterminé [125].

• **Risque d'accélération des cycles thymiques :**

Dans le cas du trouble bipolaire, les antidépresseurs en monothérapie sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an). Celle-ci est en effet plus fréquente chez les patients bipolaires traités par antidépresseurs que chez les bipolaires ne recevant pas d'antidépresseurs [126].

Les facteurs de risque répertoriés de survenue de cycles rapides sont : le sexe féminin, un début précoce du trouble bipolaire, le trouble bipolaire de type II, et les antécédents de virage maniaque sous antidépresseur [127].

D'une façon plus générale, sous antidépresseurs, le rythme des cycles s'accélère chez un patient bipolaire sur deux et se ralentit dans un délai moyen de deux mois après l'arrêt du traitement antidépresseur [127].

En cas de survenue de cycles rapides, il est conseillé de diminuer et d'interrompre le traitement antidépresseur et de proposer un traitement thymorégulateur.

Une ECR a mis en évidence l'efficacité du divalproate de sodium dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires à cycles rapides [128].

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Autres effets indésirables :

D'autres effets indésirables ont également été décrits ; seuls certains d'entre eux sont évoqués ici.

• **Syndrome sérotoninergique :**

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes : psychiques (agitation, confusion, hypomanie), végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), ou digestifs (diarrhée) [90, 129].

Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique. Celui-ci est souvent secondaire à un surdosage médicamenteux ou à certaines associations médicamenteuses (en particulier lors de l'association IMAO-lithium) [90, 129]. Il survient plus souvent lors d'une prescription *de novo* [130].

La survenue d'un syndrome sérotoninergique justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter une hospitalisation.

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention du syndrome sérotoninergique [90, 129].

• **Abaissement du seuil épileptogène**

Il s'agit d'un effet indésirable principalement induit par les imipraminiques. Ainsi, le taux de crises d'épilepsie avec les imipraminiques varie de 0,1 à 0,6% [131-132] contre 0,1% avec la paroxétine [132]. Cet effet est dose-dépendant [97]. La clomipramine, la maprotiline et l'amitriptyline risquent d'augmenter la fréquence des crises d'épilepsie pour des posologies supérieures à 200 mg/j.

• **Prise de poids :**

Des prises de poids peuvent survenir par l'intermédiaire d'une augmentation de l'appétence aux sucres [129]. Pour les imipraminiques, cet effet indésirable a été corrélé à l'intensité du blocage des récepteurs histaminiques H1 centraux [97]. Il est retrouvé avec d'autres molécules.

• **Symptômes sexuels :**

Les causes des troubles sexuels sont nombreuses : somatiques, psychiatriques (notamment troubles dépressifs et anxieux) et psychologiques, et médicamenteuses [133].

La prévalence des symptômes sexuels chez les patients déprimés est plus élevée qu'en population générale [134-135].

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Avant d'envisager un effet indésirable des antidépresseurs devant des plaintes sexuelles, il faut savoir évoquer les autres causes de troubles sexuels chez les patients déprimés : la dépression, la présence d'une autre pathologie concomitante, les troubles sexuels primaires.

Les symptômes sexuels induits par les antidépresseurs sont en premier lieu une diminution du désir et des troubles de l'orgasme [129].

Tous les antidépresseurs peuvent être impliqués dans la survenue de troubles sexuels [133, 136, 137].

Les antidépresseurs qui entraînent le plus de symptômes sexuels sont les ISRS. Ceux-ci surviennent chez environ la moitié des patients traités par ISRS [137-138].

Les imipraminiques induiraient des troubles sexuels chez 30% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 20% des hommes et 10% des femmes [139].

Le moclobémide induiraient des troubles sexuels chez 25% des patients [140]. La phénelzine (*non commercialisé en France*) induirait des troubles sexuels chez 40% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 30% des hommes et plus de 30% des femmes [139].

La mirtazapine et la tianeptine induiraient moins d'effets indésirables sexuels que les ISRS [141, 142, 143, 144]. Il en est de même pour le bupropion (*non commercialisé en France*) [145].

Cependant, compte tenu des qualités méthodologiques des études, ces données sont encore à confirmer.

• Autres effets indésirables :

Pour chaque molécule, ces effets sont intégralement répertoriés dans les Résumés des Caractéristiques des Produits.

Quelques rares cas d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH sous ISRS, notamment chez le sujet âgé, ont été décrits [146, 147].

Il existe un risque de saignements, gastro-intestinaux par exemple, lors d'un traitement par ISRS ou venlafaxine [148].

Les autres effets indésirables des antidépresseurs sont peu spécifiques : il s'agit par exemple de réactions allergiques, de toxicité dermatologique, rénale, hépatique ou hématologique.

Effets indésirables les plus fréquents et leur gestion :

Bien que la liste d'effets indésirables possibles puisse être plutôt longue, certains surviennent plus souvent. Des trucs existent pour mieux vivre avec eux le temps que notre organisme s'y habitue.

TABLEAU N° 16 : PREVENTION ET CORRECTION DES EFFETS SECONDAIRES.[113]

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Effets secondaires	Gestion des effets secondaires
Bouche sèche	<ul style="list-style-type: none"> · Boire souvent un peu d'eau · Sucrer de la glace · Prendre de la gomme ou un bonbon sans sucre · Éviter l'alcool et la caféine · Cesser de fumer · Utiliser un substitut de salive
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> · Faire de l'activité physique régulièrement · Manger plus de fibres (25 à 30 grammes par jour) · Prendre un supplément de fibres · Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour) · Ne pas retarder le moment d'aller à la selle · Toujours prévoir le même moment dans la journée pour aller à la selle · Utiliser des médicaments contre la constipation sous le conseil du pharmacien
Somnolence	<ul style="list-style-type: none"> · Prendre l'antidépresseur à l'heure du coucher · Éviter de conduire ou de faire une activité qui demande de la vigilance si l'on ressent de la somnolence · Éviter l'alcool ou toute autre substance pouvant en causer · Privilégier un environnement calme à l'heure du coucher · Ne pas faire de sieste le jour
Insomnie	<ul style="list-style-type: none"> · Éviter les stimulants quelques heures avant l'heure du coucher (ex. : chocolat, café, thé) · Appliquer des techniques de relaxation · Faire de l'activité physique régulièrement durant le jour · Instaurer une routine pour l'heure du coucher et du lever · Utiliser la chambre seulement pour dormir ou pour les activités sexuelles
Nausées et Vomissements	<ul style="list-style-type: none"> · Manger de plus petits repas plus fréquemment dans la journée · Éviter les aliments gras, sucrés et épicés · Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour) · Éviter les odeurs fortes (ex. : parfums, nourriture, tabac) · Éviter l'alcool · Au besoin, prendre quelques doses de médicament contre les nausées et vomissements sous le conseil du pharmacien
Baisse de Pression	<ul style="list-style-type: none"> · Se lever lentement de la position couchée à assise, puis de la position assise à debout · Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour)
Gain de poids	<ul style="list-style-type: none"> · Faire de l'activité physique · Adopter de saines habitudes alimentaires · Manger des crudités avant le repas pour diminuer la taille de celui-ci · Éviter les aliments gras et sucrés · Consulter un ou une nutritionniste
Dysfonction Sexuelle	<ul style="list-style-type: none"> · Discuter toujours avec votre pharmacien ou votre médecin si vous éprouvez un effet indésirable de nature sexuelle · Ne jamais modifier le traitement sans en avoir discuté avec votre médecin ou votre pharmacien · Envisager de changer le médicament pour un autre · Considérer l'usage d'un médicament ou d'un produit pour aider au problème vécu, comme une médication contre la dysfonction érectile ou un lubrifiant lors des relations sexuelles (pour une femme)

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

En somme, le traitement de la dépression peut varier grandement d'une personne à l'autre, tout comme les effets indésirables perçus. Heureusement, il est possible de bien gérer ceux-ci pour minimiser leur impact sur la qualité de vie. Ces médicaments peuvent jouer un rôle important dans le bien-être mental des personnes qui souffrent de dépression, il ne faut donc pas que les effets secondaires prennent le dessus sur les effets bénéfiques.

Le pharmacien est lui aussi indispensable dans le traitement de la dépression. Il peut notamment :

- déterminer si l'effet ressenti est lié avec l'antidépresseur;
- donner des trucs pour contrôler les effets indésirables;
- discuter avec la personne et le médecin d'ajustements à la thérapie, comme une réduction du dosage, un changement pour un autre médicament ou l'ajout d'une mesure visant à corriger la situation (comme par exemple un autre médicament).

La bonne gestion des effets indésirables des antidépresseurs est possible, il ne faut donc pas se décourager lorsqu'ils surviennent. Rappelez-vous à quel point votre santé mentale et votre bonheur sont importants; cela vous aidera à suivre assidûment votre traitement et vous motivera à vous mettre en mode « recherche de solutions » avec l'aide de votre pharmacien. [113]

2-3) Prévenir les risques d'automédication :

On parle d'automédication quand un patient se prescrit lui-même des médicaments sans l'avis d'un spécialiste. Dans beaucoup de cas, ce n'est pas une solution. L'automédication est un traitement médicamenteux que se prescrit un patient sans avoir, au préalable, consulté un médecin. Les médicaments en vente libre ne sont pas nécessairement inoffensifs, et ce qui représente un danger, c'est de mal les utiliser. Dans le commerce, on trouve des médicaments pour soigner de nombreuses maladies et la dépression n'échappe pas à la règle.

Vous pourrez trouver en vente libre, des remèdes à base de plantes comme le millepertuis. Ces remèdes peuvent prendre plusieurs formes : comprimés, tisanes, décoctions... Par ailleurs, sachez qu'aucun approfondissement scientifique, employant les mêmes critères que les études menées sur les médicaments antidépresseurs, n'a pas été mené afin de prouver l'efficacité de ces médicaments. Le peu d'études qui y ont été consacrées ne considère pas le degré d'intensité de la maladie et ne fait pas le lien entre l'efficacité des produits, la nature des troubles et leur intensité.

La dépression n'est pas une maladie à prendre à la légère et l'automédication n'est pas une solution. Dès l'annonce du diagnostic, il est primordial de commencer un traitement dans les plus brefs délais. Opter pour l'automédication en essayant des remèdes alternatifs qui pourraient

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

comporter des risques, retardera la guérison. Dans certains cas, d'autres méthodes douces comme l'acupuncture sont aussi recommandées. Toutefois, cette dernière agit plutôt sur les troubles de l'anxiété et les effets du stress et non la dépression.

2-4) Ce qu'il faut savoir sur ces médicaments...

Ces médicaments sont obtenus à partir de plantes comme le houblon, le ginseng et le millepertuis, utilisés pour traiter la dépression.

- Ils sont employés dans le contexte d'une dépression dite légère.
- Ils ont aussi des effets secondaires. Par exemple, ils peuvent contribuer à éliminer plus rapidement certains médicaments de l'organisme et ainsi réduire leur efficacité.
- Ils doivent être prescrits par un phytothérapeute, un spécialiste du traitement des maladies par les plantes.

Des remèdes qui n'en sont pas médicamenteux.

Il s'agit d'autres remèdes utiles et qui portent des fruits, mais qui n'ont aucun effet sur la dépression :

- Pratiquer une activité sportive
- Faire un régime alimentaire
- Pratiquer des techniques de relaxation
- Faire un voyage
- Faire une cure de sommeil. (114)

3) Les régulateurs de l'humeur

3-1) Le lithium

3-1-1) Effets indésirables :(149)

-troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)

-troubles neurologiques (sédation, tremblements des extrémités, hypotonie)

-troubles thyroïdiens :

- Réversible et bénigne
- Hyperleucocytose

Diabète insipide néphrogénique :

- troubles rénaux

-troubles dermatologiques

-troubles métaboliques :

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

- Hypercalcémie

- Prise de poids

- Pancréatite

3-1-2) Contre indication : (149)

-régime désodé

-insuffisance rénale sévère

-hypertension artérielle et infarctus du myocarde

-grossesse

-allaitement

3-2) Carbamazépine :

3-2-1) Effets indésirables : (149)

Effets indésirables cutanés :

- Allergie de type rash : très fréquent

- Dermatite exfoliatrice : peu fréquent

- Prurit : rare

- Syndrome de Stevens- Johnson : très rare

- Syndrome de Lyell : très rare

- Photosensibilisation : très rare

- Chute de cheveux : très rare

- Œdème de Quincke : très rare

-Effets indésirables hématologiques :

- Hyperleucocytose : rare

- Thrombocytopénie : fréquent

- Leucopénie : très fréquent

- Anémie hémolytique : très rare

- Agranulocytose : très rare

- Aplasie médullaire : très rare

3-2-2) Contre indication : (149)

-bloc auriculo-ventriculaire

-hypersensibilité connue à la carbamazépine

-antécédents d'hypoplasie médullaire

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

-antécédents de porphyries aiguës intermittentes

-occlusion intestinale (forme LP)

3-3) Lamotrigine

3-3-1) Effets indésirables : (149)

-éruption maculopapuleuse : fréquent Généralement dans les 8 premières semaines du traitement

Le plus souvent bénigne mais pouvant évoluer vers ; syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson

-hypersensibilité généralisée : rare avec

• Fièvre

• Atteinte hépatique

• Eruption cutanée

• Altération de la fonction rénale

• Atteinte hématologique

• Adénopathies

• Œdème de la face

• CIVD et défaillance multi viscérale

-troubles hématologiques :

• Leuco neutropénie

• Thrombopénie

• Parfois dans un contexte d'hypersensibilité généralisée

-troubles hépatiques

Réactions cytolytiques

Parfois importantes

-Dans un contexte d'hypersensibilité généralisée ou de manifestations cutanées

-céphalées

-sensation de vertige

-diplopie, flou visuel

-tremblement

-sommolence

-excitation psychomotrice

-asthénie

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

-troubles digestifs

3-3-2) Contre indications : (149)

-hypersensibilité à ce produit

-enfant de moins de deux ans

-allaitement

-insuffisance hépatique sévère

3-4) Oxcarbazépine :

3-4-1) Effets indésirables : (149)

-troubles généraux

- Fatigue : très fréquent

- Asthénie : fréquent

- Œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité multi -systémique très rare avec :

- Rash

- Fièvre

- Adénopathies

- Anomalies de la fonction hépatique

- Eosinophilie

- Arthralgies

-troubles du système nerveux central

-troubles cardiovasculaires

-troubles gastro-intestinaux :

Diplopie

- Vertige

- Vision floue

-Effet hématologique :

Leucopénie : peu fréquent (0.1%_ 1%)

- Thrombopénie

-Elévation des transaminases et/ou phosphatases alcalines : peu fréquent

- Hépatite : très rare

-Troubles métaboliques :

Hyponatrémie : fréquent

-Hyponatrémie s'accompagnant de signes et symptômes tels que ;

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

Convulsion ;

- Confusion ;

- Troubles de la conscience

- Encéphalopathie

3-4-2) Contre indication : (149)

-hypersensibilité à l'oxcarbazépine

-antécédents d'hypersensibilité à la carbamazépine

Interactions médicamenteuses : (155)

Certains médicaments entraînent une augmentation de la lithémie. Tel est le cas pour l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la carbamazépine, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et les neuroleptiques à doses élevées.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

**TABLEAU N° 17 : BILAN ET SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
RECOMMANDÉES POUR L'UTILISATION DES PRINCIPAUX THYMOREGULATEURS. (155)**

Thymorégulateurs	Bilan préthérapeutique	Concentrations plasmatiques recommandées	Surveillance clinique	Surveillance biologique	Interactions médicamenteuses à prendre en compte
Lithium	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : créatinine, urée, TSH, T4 libre, glycémie à jeun, BES, NFS ; protéinurie ; ECG ; femme en âge de procréer : béta-HCG	Lithiémie minimale efficace : entre 0,5 et 0,8 meq/l ; Surveillance : 1 /semaine le premier mois, 1 /mois le premier trimestre, puis 1 /deux mois	Poids : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), la sédation, goitre thyroïdien, hypothyroïdie sensation de soif, polyurie, manifestations cutanées	Au minimum chaque année : NFS ; BES ; Ca, glycémie ; créatinine, urée plasmatique, protéinurie, TSH	Augmentation de la lithiémie : AINS, carbamazépine, diurétiques, IEC, antagonistes de l'angiotensine II et neuroleptiques
Divalproate, valproate de sodium, valpromide	Examen clinique : poids, périmètre ombilical ; dosage plasmatique : fonctions hépatiques NFS, plaquettes, temps de saignement, bilan de coagulation (TP)	Concentration sérique minimale : 40-50 mg/l	Poids, fonction hépatique : asthénie, anorexie, abattement, somnolence, douleurs abdominales pancréatite, alopecie, somnolence	Bilan hépatique : après 1 mois puis tous les 6 mois NFS + plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation, TP à 15 jours et en fin de traitement	Augmente les concentrations de lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital, primidone
Carbamazépine	Examen clinique : ECG ; dosage plasmatique : NFS, bilan hépatique	Concentrations sériques : entre 4 et 12 g/ml (soit 17 à 50 mcmmol/l). Rythme mensuel : 6 mois puis 1 /6 mois	Fièvre, angine processus infectieux, éruptions cutanées	NFS, bilan hépatique 1 /semaine le premier mois puis en cas de signe d'appel	Induction enzymatique, psychotropes : diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam, halopéridol, olanzapine, rispéridone, méthadone. Contre-indication avec les IMAO, clozapine
Lamotrigine	Examen clinique	Variation interindividuelle des concentrations plasmatiques	Examen cutané attentif pendant les 8 premières semaines	Bilan de coagulation si fièvre + manifestations cutanées	Acide valproïque : risque accru de manifestations cutanées graves

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

BES : bilan électrolytique sanguin ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; Ca : calcium plasmatique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase. (155)

4) Les anxiolytiques :

4-1) Effets indésirables : (150)

- Effets initiaux : fréquents et transitoires, nécessitent une prescription posologique prudente.

Fatigue musculaire, Troubles de la mémoire et de l'attention Hypovigilance, somnolence Nausées, vomissements, diarrhée Hypotension

- A long terme :

Fatigue Troubles de la mémoire Modification de la libido Phénomène de dépendance physique et psychique même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.

- **Complications** : syndrome de sevrage

A l'arrêt brutal : Anxiété, insomnies, tremblements, vomissements. A fortes doses ou par voie parentérale : Amnésie transitoire, troubles respiratoires chez les sujets âgés ou prédisposés.

- **Complications** :

syndrome de sevrage A l'arrêt brutal : Anxiété, insomnies, tremblements, vomissements. A fortes doses ou par voie parentérale : Amnésie transitoire, troubles respiratoires chez les sujets âgés ou prédisposés.

- Intoxications aiguës :

Très fréquent (les tranquillisants sont responsables d'environ 40 % des intoxications volontaires) Ataxie, hypovigilance, Coma avec dépression respiratoire, Collapsus circulatoire.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

4-2) Contre indication : (150)

TABLEAU N° 18 : CONTRE INDICATIONS DES ANXIOLYTIQUES (150)

Benzodiazépines	- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines - Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie) - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Grand âge (risque confusionnel)
Autres non- benzodiazépines	- Hypersensibilité connue aux produits
- ATARAX	- Risque de glaucome par fermeture de l'angle - Risque de globe urinaire par obstacle utéro prostatique
- ATRIUM	- Porphyrie aiguë - Insuffisance respiratoire sévère - Insuffisance hépatique, rénale, cardiaque - Etat de choc - Myasthénie - Hypersensibilité aux barbituriques
- BUSPAR	- Insuffisance hépatique ou rénale sévère - Allergie à la molécule
- EQUANIL	- Insuffisance respiratoire sévère - Porphyrie aiguë
- COVATINE	- Insuffisance hépatique ou rénale sévère - Grossesse au 1er trimestre - Allaitement
- STRESAM	- Insuffisance hépatique, respiratoire ou rénale sévère

4-3) Interactions médicamenteuses : (151)

- Elles sont peu nombreuses sur le plan pharmacocinétique
- Association déconseillée avec l'alcool (effet sédatif des benzodiazépines) ⇒ majoration des troubles de la vigilance

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

- Tous les déprimeurs du système nerveux central potentialisent l'action centrale des benzodiazépines et vice-versa

Risque de diminution des réflexes lors de la conduite de véhicules ou lors du travail sur machine + somnolence

5) Hypnotiques :

5-1) Effets indésirables : (153)

Ces effets indésirables peuvent ne jamais apparaître et sont différents d'une personne à l'autre. La grande majorité des effets indésirables ne sont pas graves. Certains régressent, dès les premières semaines du traitement. Il faut les connaître pour pouvoir les identifier ou les éviter et, dans tous les cas, en parler à votre médecin qui recherchera une solution pour les atténuer, voire les faire disparaître.

- Somnolence, baisse de vigilance (pendant la journée)
- Vertiges, troubles de l'équilibre
- Sensation de fatigue, de faiblesse musculaire
- Perte de mémoire, difficulté de concentration
- Maux de tête, irritabilité, anxiété
- Agressivité, excitation, agitation, syndrome d'amnésie
- Eruptions cutanées (rare)

5-1-1) Thiopental : Pentothal ® - Nesdonal ®

5-1-1-1) Contre indication : (152)

- Allergie connue
- Porphyrie
- Non à jeun (sauf urgence)
- Absence matériel anesthésie

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

- Asthmatique

5-1-1-2) Interactions Médicamenteuses : (152)

- Potentialise par morphines, NRL, les tranquillisants, l'éthylisme aigu, imao.

5-1-2) Propofol : Diprivan ®

5-1-2-1) Contre indication : (152)

- Hypovolémie
- Rétrécissement aortique
- Insuffisance cardiaque
- Nourrisson – de 1 mois

5-1-2-2) Interactions médicamenteuses : (152)

- N₂O : ↓ 25 % propofol
- Midazolam : synergie
- ↓ Cp₅₀ par fenta et sufentanil

5-1-3) Hypnomidate : Etomidate ®

5-1-3-1) Contre indication : (152)

- Epilepsie
- Administration longue
- Anesthésie ambulatoire
- Enfant de moins de deux ans
- insuffisance surrénalienne

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

5-1-3-2) Interaction médicamenteuse : (152)

- Potentialise les curares
- Si morphine : ↓ myoclonies

5-1-3) Kétamine : Kétalar ®

5-1-3-1) Contre indication : (152)

- Ambulatoire
- Psy ou ethylisme
- HTA / Porphyrie
- Insuffisance cardiaque ou coronarien
- Hyperthyroïdie (tachycarde)
- HTIC / Glaucome / oculaire

5-1-3-2) Interactions médicamenteuses : (152)

- Potentialise les curares

6) Stratégies de prévention : (156)

La prévention commence par l'amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients.

Règles à suivre pour la prescription :

* L'idéal est de prévoir l'arrêt d'une benzodiazépine dès son introduction et de s'interroger, à chaque renouvellement d'ordonnance, sur la persistance de l'indication et du maintien de la posologie actuelle, et sur l'éventuelle tolérance thérapeutique, voire une dépendance.

* Formation médicale initiale et continue sur les psychotropes, en particulier sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance des différentes spécialités.

* Encadrement de la prescription et de la délivrance plus rapproché.

CHAPITRE III : LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS et la prévention

* Pour limiter la survenue d'un trouble lié à l'usage de benzodiazépines, il est important que les pratiques de prescription suivent les Références Médicales Opposables :

- Toujours rechercher la posologie minimale efficace ;
- Pas d'association entre deux anxiolytiques dans le traitement de l'anxiété ;
- Pas de prescription de benzodiazépines à visée anxiolytique au-delà d'une durée de 12 semaines ;
- Pas d'association entre deux hypnotiques dans le traitement de l'insomnie ;
- Pas de prescription de benzodiazépines (ou apparentés) à visée hypnotique supérieure à 4 semaines.

Règles à suivre pour l'information des patients : (156)

* L'information et l'éducation thérapeutique du patient sont primordiales. Elles jouent un rôle important dans la prévention des reprises de mésusage de médicaments psychotropes.

* Des alternatives telles que les prises en charge psychothérapeutiques doivent être prises en compte. Elles sont souvent plus efficaces que le maintien inadapté d'un traitement par benzodiazépines ou apparentés.

Tous les médicaments utilisés pour traiter le trouble bipolaire peuvent produire des effets secondaires désagréables : il y a aussi la possibilité d'avoir une réaction rare mais sérieuse. Les effets secondaires peuvent être différents d'une personne à l'autre, et certains individus n'auront aucun effet secondaire. Si on a des effets secondaires avec une médication, on n'en n'aura pas nécessairement avec une autre. Certaines stratégies peuvent diminuer ou prévenir l'apparition des effets secondaires. On peut, par exemple, commencer à une dose plus faible et augmenter la dose progressivement. Dans le cas du lithium, acide valproïque et carbamazépine, des prises de sang permettront de ne pas donner une dose trop élevée. S'il y a des effets secondaires, la dose pourrait être diminuée ou un autre médicament pourra être ajouté afin de les contrer. Il faut parler des effets secondaires avec votre médecin pour qu'il puisse vous aider à trouver la meilleure des solutions sans mettre en péril votre santé. (154)

CHAPITRE III : LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS et la prévention

TABLEAU N° 19 : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS SOUVENT RENCONTRES PAR LES PATIENTS ; D'AUTRES EFFETS PLUS RARES PEUVENT PARFOIS APPARAÎTRE ; PARLEZ-EN AVEC VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.(153)

Effets	Que dois-je faire ?
Somnolence, baisse de vigilance (pendant la journée)	Évitez de conduire ou d'utiliser des machines. Prudence dans les situations qui nécessitent de l'attention. Parlez-en à votre médecin.
Vertiges, troubles de l'équilibre	Levez-vous lentement. Si vous êtes couché, asseyez-vous un moment avant de vous lever doucement. Ceci n'est pas dangereux, mais faites vérifier votre tension artérielle
Sensation de fatigue, de faiblesse musculaire	Évitez de conduire ou d'utiliser des machines dangereuses. Parlez-en à votre médecin.
Perte de mémoire, difficulté de concentration	Dues le plus souvent à une utilisation prolongée. Parlez-en à votre médecin.
Maux de tête, irritabilité, anxiété	En utilisation prolongée, et/ou à forte dose : contactez votre médecin ou pharmacien
Agressivité, excitation, agitation, syndrome d'amnésie	Parlez-en rapidement à votre médecin.
Eruptions cutanées (rare)	Contactez votre médecin sans délai.

CHAPITRE IV
ROLE DU PHARMACIEN

1) Place du pharmacien dans la société :

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible au public, accessibilité et disponibilité sur des plages horaires importantes sans rendez-vous. [157].

L'officine constitue une porte d'entrée de choix pour accéder au système de santé, et la disponibilité du pharmacien fait de lui un professionnel de santé de premier recours. À noter par ailleurs, que le droit pharmaceutique impose une délivrance des médicaments limitée à un mois de traitement (à l'exception de certains médicaments disponibles sous des conditionnements de trois mois). Ainsi, le pharmacien se trouve très régulièrement amené à rencontrer les patients nécessitant un suivi à long terme. Par conséquent, il connaît les patients, et leur contexte de vie [158].

Le pharmacien est, avant tout, l'expert du médicament : indications, effets indésirables, modalités d'utilisation ainsi qu'interactions médicamenteuses. Il est reconnu comme un conseiller de référence pour l'usage des médicaments. Sa sensibilité aux notions de risques et de bon usage est certaine : 92% de la population est sensible aux conseils associés à la délivrance des médicaments [157].

De plus, par ses capacités d'écoute et de communication, ses conseils hygiéno-diététiques, le pharmacien va permettre de discuter avec le patient de ses réticences au traitement, d'améliorer l'observance et la satisfaction du patient ainsi que l'accompagnement de l'entourage. La facilité d'accès du pharmacien n'est pas tant géographique que sociale. En effet, le pharmacien est perçu par les patients comme leur étant plus proche socialement que le médecin, ce qui rend l'échange plus facile [159].

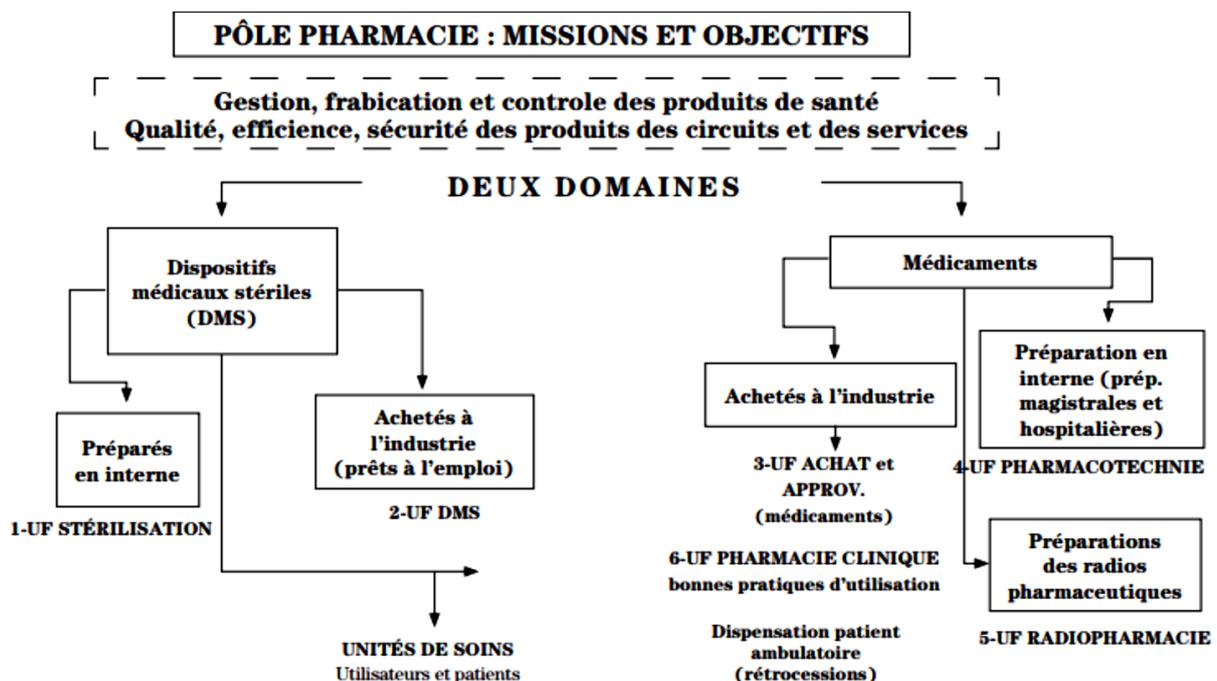


Figure N°10 : STRUCTURATION DES ACTIVITES PHARMACEUTIQUES HOSPITALIERES.

2) LA PHARMACIE CLINIQUE :**2-1) QUELQUES NOTIONS CONCERNANTS L'ACTIVITE DE LA PHARMACIE CLINIQUE****2-1-1) HISTORIQUE DE LA PHARMACIE CLINIQUE :**

La pharmacie clinique est née aux Etats-Unis dans les années 60, dans un but de prévention de l'iatrogénie et des erreurs médicamenteuses. Ceci fait suite aux procès auxquels étaient fréquemment confrontés les médecins américains dans le cadre d'événements médicamenteux. Elle s'est ensuite développée en Amérique du Nord et plus particulièrement au Québec. En 1975, Mikeal et al. ont été les premiers à introduire le concept de « pharmaceutical care » (soins pharmaceutiques) (160). Ce terme a ensuite été repris par Hepler et Strand en 1990. Ainsi, ces derniers ont reconnu au pharmacien le rôle de soignant, au même titre que les médecins et les infirmières. Selon eux, les « soins pharmaceutiques » représentent « un engagement à assumer, envers son patient, la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie ». (161)

2-1-2) DEFINITION DE LA PHARMACIE CLINIQUE :

La pharmacie clinique est définie par Walton comme "l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients.(162) Cette discipline intègre le pharmacien au sein de l'équipe médicale. La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique en constante évolution. Au cours des 50 dernières années, le rôle du pharmacien, autrefois cantonné à la préparation et à la distribution de médicaments, a peu à peu évolué vers une pratique pharmaceutique centrée sur le patient et sur l'optimisation de sa thérapeutique médicamenteuse. Du grec "klinos" qui signifie "le lit", le terme de pharmacie clinique exprime l'exercice de la pharmacie au lit du patient. (157)

2-1-3) L'IMPORTANCE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LES SOINS HOSPITALIERS :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) insistent d'ailleurs depuis plusieurs années sur l'importance du rôle du pharmacien dans les systèmes de santé modernes et sur la nécessité de développer des enseignements adaptés à cette activité. (158)

Le pharmacien clinicien intervient à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse du patient.

Du fait de ses connaissances des propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques, galéniques et pharmacothérapeutiques des médicaments, il réalise l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Il s'assure ainsi de la bonne utilisation du médicament en termes de choix de molécule, de posologie, de plan de prise et d'absence de contre-indication. Il participe à la prévention des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Lors de cette analyse, il peut émettre des avis pharmaceutiques sous forme d'interventions pharmaceutiques (IP). Ce sont des propositions de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiées par le pharmacien, en vue d'optimiser la prescription du patient et le suivi thérapeutique. (159)

Le pharmacien travaille en lien avec l'équipe médicale et paramédicale et peut faire partie intégrante des services cliniques. Ainsi, il participe aux visites de services avec les médecins et aux réunions de concertation pluridisciplinaire. Il est présent au côté du médecin au moment de la prescription.

Le pharmacien est en charge de la conciliation lors de l'entrée du patient à l'hôpital ainsi qu'à sa sortie. La réalisation de l'anamnèse médicamenteuse à l'admission du patient s'inscrit dans le processus de continuité des soins et peut permettre également de mettre en évidence une cause iatrogène d'hospitalisation.

Le pharmacien a également une mission de conseil et d'éducation thérapeutique du patient.

Il s'assure de la bonne observance et de la bonne compréhension du traitement par le patient. Ces échanges avec le patient permettent aussi de détecter d'éventuels problèmes liés aux médicaments afin de limiter l'iatrogénie médicamenteuse.

De façon plus globale, le pharmacien participe à la mise en place de recommandations thérapeutiques et de protocoles d'évaluation. Il a un rôle d'information des professionnels de santé sur le bon usage du médicament (163).

Néanmoins, l'impact des interventions pharmaceutiques sur la situation clinique du patient est rarement évalué dans les études.

Le pharmacien clinicien a un rôle clé dès l'admission du patient à l'hôpital. La réalisation de l'anamnèse médicamenteuse permet de déceler précocement d'éventuels effets indésirables, des allergies médicamenteuses ou des erreurs médicamenteuses et de prévenir les erreurs de prescription. L'historique médicamenteux réalisé par le pharmacien est plus complet et plus précis que s'il est réalisé par une infirmière. (164)

L'activité du pharmacien clinicien peut être valorisée sur le plan économique par la diminution des dépenses médicamenteuses. (165)

Les pharmaciens hospitaliers interviennent à plusieurs niveaux lors de l'hospitalisation du patient : la conciliation médicamenteuse, les consultations médico-pharmaceutiques, l'éducation thérapeutique, l'hospitalisation à domicile.

Ils veillent à ce que les patients disposent de toutes les informations, traitements et matériels nécessaires à la sécurité de leur prise en charge. (166)

2-1-4) LES SOINS PHARMACEUTIQUES :

Ce sont l'ensemble des actes et des services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative. (167), (168)

Le concept de soins pharmaceutiques a été redéfini comme « un processus incluant une évaluation puis l'établissement d'un plan intégrant des objectifs convenus avec le patient et le suivi de ce plan. Ils sont prodigués dans le cadre d'une relation patient-pharmacien, le pharmacien assumant la responsabilité de la réponse aux besoins du patient et étant imputable auprès de ce dernier. (134)

1-2-5) EN PSYCHIATRIE:

Pour rappel, les activités de pharmacie clinique se sont initialement développées dans les services de soins intensifs, puis leur pratique s'est secondairement élargie aux services de MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique). Elles ont également toute leur place dans les unités de psychiatrie. En effet, une comorbidité plus élevée et une mortalité accrue ont été retrouvées chez les patients présentant un trouble psychiatrique, qui plus est, chez les patients âgés (169).

La comorbidité est souvent à l'origine d'une polymédication, majorant le risque d'interaction médicamenteuse. De plus, de nombreuses thérapeutiques utilisées en psychiatrie présentent une marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance rapprochée. Enfin, une faible adhérence au traitement est souvent présente dans cette population (170). Une revue de la littérature effectuée en 1996 et portant sur 12 études (publiées entre 1966 et 1995) a mis en évidence la contribution des pharmaciens cliniciens à l'amélioration de la qualité des soins des patients hospitalisés en psychiatrie (171) par :

- l'optimisation thérapeutique (diminution du nombre de médicaments prescrits, orientation vers certaines molécules).
- La diminution du nombre d'effets indésirables médicamenteux.
- Les bénéfices cliniques rapportés par les patients et les professionnels de santé.

- La diminution du nombre d'hospitalisations et du taux de ré-hospitalisations.
- La réduction des coûts.

En 1997, une étude prospective australienne a analysé les IP réalisées pendant 6 mois dans un service de soins psychiatrique (171). Sur les 204 interventions, 91,7 % ont été acceptées par le personnel médical et dans 20,3 % des cas, elles ont été jugées d'importance majeure. Plus récemment, en 2003, une nouvelle revue systématique des études évaluant l'impact des activités pharmaceutiques dans les unités de soins spécialisées en santé mentale a été réalisée (172). Les 16 études identifiées (publiées entre 1972 et 2003) montraient toutes un impact positif de ces activités (surveillance des traitements, recommandations, conseils aux patients et aux professionnels de santé). Enfin, une publication récente a montré que les interventions du pharmacien clinicien en psychiatrie permettaient une réduction moyenne des coûts de 5813 \$ par patient et par an. (173)

D'autre part, lors de l'admission de patients souffrant de pathologie psychiatrique, l'obtention d'un historique médicamenteux exhaustif peut parfois s'avérer difficile : décompensation de la pathologie psychiatrique, troubles cognitifs... (170). Morcos et al. ont mis en évidence des divergences aux points de transition en psychiatrie (174) : divergence à l'admission chez 69 % des patients et lors de la sortie chez 43 % d'entre eux. De plus, il semblerait que les médecins spécialistes portent une attention plus particulière aux médicaments relatifs à leur spécialité. Le psychiatre accorderait ainsi une moindre importance aux médicaments somatiques. (175)

L'étude de Brownlie et al. a évalué l'impact de la mise en place de la CTM dans un service de psychiatrie (176). Des DNI ont été retrouvées chez 56,2 % des patients conciliés, avec en moyenne 1,5 divergence par patient. La DNI la plus fréquente était l'omission. Enfin, les associations les plus fortes retrouvées étaient divergence/âge et divergence/nombre de lignes de traitement. L'activité de CTM a donc toute sa place dans les unités de psychiatrie. L'analyse pharmaceutique des prescriptions médicales permet également de prévenir les erreurs médicamenteuses en psychiatrie. La SFPC a analysé les IP enregistrées dans l'outil Act-IP® entre 2006 et 2009 (177). Dans les établissements psychiatriques, 60,2 % des interventions réalisées lors de l'analyse pharmaceutique ont été acceptées par les prescripteurs. La collaboration psychiatre-pharmacien est reconnue et doit être développée (178).

3) LES DIFFÉRENTES ACTIVITÉS DE LA PHARMACIE CLINIQUE :**3-1) ANALYSE PHARMACOCINÉTIQUE DES PRESCRIPTIONS :**

Lors de l'évaluation pharmaceutique, le pharmacien vérifie si la médication est à l'origine des symptômes ou des problèmes de santé du patient et détermine toutes les causes médicamenteuses qui pourraient être à l'origine de l'admission ou de la consultation. Il analyse les informations issues de la collecte de données et de l'histoire pharmaco-thérapeutique. Il s'appuie sur des données probantes relatives à la thérapie médicamenteuse du patient et évalue la qualité, le choix, l'efficacité et l'innocuité du traitement. (179)

3-1-1) L'EXERCICE DU PHARMACIEN :

- renforcer la sécurité des thérapeutiques médicamenteuses pour le patient en introduisant un professionnel pharmacien collaborant avec le médecin, en validant les prescriptions (ex. posologie, contre-indications, interactions médicamenteuses, etc.) avec les personnels soignants, par des précisions utiles à la mise en place des stratégies thérapeutiques médicamenteuses prescrites.
- Participer à la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse.
- Développer la réflexion sur l'efficacité des prescriptions par des études pharmaco-économiques (comparaison du coût et des résultats des stratégies thérapeutiques). (180)

3-1-2) L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE :

Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

Les objectifs de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance sont multiples :

- Identification des problèmes potentiels et existants liés à la thérapeutique.
- Optimisation de l'efficacité et de la sécurité des thérapeutiques.
- Minimisation des coûts et une pharmaco-adhérence optimale. (181)

3-1-3) NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE :

Il existe trois niveaux d'analyse pharmaceutique :

- premier niveau, revue des prescriptions :

C'est le niveau minimal requis par la réglementation. Le pharmacien analyse l'ordonnance en tenant compte de plusieurs critères : choix et disponibilité des médicaments prescrits, posologies, éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses. Cette analyse est réalisée avec un

minimum d'information sur le patient (âge, poids, sexe). La plus-value escomptée est la sécurité du patient.

- deuxième niveau, revue des thérapeutiques :

Le pharmacien peut consulter les résultats des analyses biologiques du patient, les dosages des médicaments, le dossier patient etc.

Ce niveau permet de réaliser une analyse pharmacologique mieux adaptée à la physiopathologie du patient. Des échanges entre différents professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes et autres intervenants) permettent des optimisations thérapeutiques.

- troisième niveau, suivi pharmaceutique :

C'est l'analyse pharmaceutique dite « au lit du patient » elle ne peut donc se faire que dans l'unité de soins et s'exerce dans un contexte pluridisciplinaire. Ce troisième niveau d'analyse pharmaceutique intègre les notions de monitoring thérapeutique, d'observance, de conciliation médicamenteuse, de conseil et d'éducation thérapeutique. En pratique, l'utilisation du suivi pharmaceutique pour l'analyse des prescriptions est efficace quand le pharmacien participe aux visites dans l'unité de soins. Une synthèse des données objectives et subjectives concernant les pathologies et les médicaments du patient permet de réaliser une analyse pharmacologique vraiment centrée sur le patient et ses besoins. Ainsi une optimisation plus pertinente des thérapeutiques peut être proposée par le pharmacien aux membres de l'équipe soignante et au patient. (181), (182),(183)

TABLEAU N° 20 : NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE DEFINIS PAR LA SFPC

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: fit-content;"> <p style="margin: 0;">SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE EN PHARMACIE CLINIQUE</p> </div> <p style="margin: 10px 0 0 0;">Niveaux d'analyse pharmaceutique</p>			
Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitoring thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

3-1-4) ANALYSE D'UNE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES :

Les médicaments les plus prescrits sont les psychotropes. Le pharmacien ou lors de son analyse pharmaceutique des prescriptions est garant du bon usage de ces médicaments et se doit d'être vigilant quant à leur utilisation. En effet, les patients atteints de pathologies psychiatriques et traités par des médicaments psychotropes ont un risque accru de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale. Leur espérance de vie est en moyenne diminuée de 15 à 30 ans. Il est décrit qu'un traitement au long cours par antipsychotiques est associé à un risque de survenue d'EI principalement d'ordres métaboliques et cardiaques (184), ainsi les pathologies cardiovasculaires sont les affections somatiques les plus couramment retrouvées chez ces patients.

EI : exemple des neuroleptiques Cette classe médicamenteuse est responsable de nombreux EI : métaboliques, cardiaques, neurologiques et endocriniens (185)

Cette classe pharmacologique nécessite donc la mise en place de nombreuses surveillances.

Les neuroleptiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 et sont utilisés dans la prise en charge des patients atteints de psychose. Les neuroleptiques sont classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur les délires et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation. Les effets thérapeutiques et les EI peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et sont également variables suivant la sensibilité de réponse des patients. Le terme « antipsychotique », d'origine anglosaxonne, est utilisé pour désigner la nouvelle génération de médicaments neuroleptiques, qu'on appelle aussi parfois neuroleptiques de seconde génération, ou antipsychotiques atypiques de deuxième génération. (186)

Plusieurs mécanismes liés aux antipsychotiques sont susceptibles d'augmenter la mortalité tels que l'allongement de l'espace QT qui est à l'origine d'une arythmie ventriculaire avec torsades de pointes (TdP), ainsi que la prévalence élevée du syndrome métabolique expliquée en partie par la prise de poids avec certaines molécules. Les patients sous monothérapie antipsychotique sont exposés à un risque de mort subite d'origine cardiaque dose-dépendant et il n'existe aucune différence significative entre les antipsychotiques 1^{ère} génération (classiques) et les antipsychotiques de 2^{ème} génération (atypiques). Il est recommandé de donner la dose minimale efficace d'antipsychotiques classiques ou d'antipsychotiques de 2^{ème} génération. La polythérapie semblant être associée à un risque accru de mortalité, il est recommandé que les patients soient dans la mesure du possible traités par monothérapie. (187)

4) LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PHARMACOVIGILANCE :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme « la science et les activités concernant la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème éventuel lié aux médicaments ». (188)

Les médicaments modernes ont changé la manière dont on gère les maladies. La surveillance de la sécurité des médicaments fait partie intégrante des pratiques cliniques. Quand on fournit des soins médicaux de haute qualité, le contrôle de la sécurité de ces soins est essentiel pour garantir l'efficacité des médicaments dans le temps. La pharmacovigilance est une discipline clinique reconnue, elle est un indicateur du niveau de qualité des soins dispensés dans un pays.

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament repose sur des essais cliniques contrôlés et réglementés. Une fois mis sur le marché, le médicament quitte l'environnement scientifique contrôlé par des essais cliniques. À ce stade, la plupart des médicaments ont seulement fait l'objet d'essais portant sur leur sécurité et sur leur efficacité à court terme, réalisés sur un nombre limité de sujets soigneusement sélectionnés. Il est donc impératif de contrôler l'emploi de ces médicaments, pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le temps. Les pharmaciens ont une responsabilité importante dans ce contrôle.

Ceci est particulièrement vrai dans la mesure où les pharmaciens assurent de plus en plus la gestion des traitements médicamenteux dans le cadre des soins pharmaceutiques dispensés. (181) La capacité du pharmacien à fournir la liste de tous les médicaments qui ont été pris par un patient est un atout pour la surveillance des médicaments.

La pharmacovigilance devrait avoir pour objet la démonstration de la sécurité, plutôt que l'identification des risques. Dans le cadre d'une approche prospective, il faut d'abord fournir des indications sur le niveau de sécurité qui a été démontré, et ensuite étudier les nouveaux problèmes qui peuvent se poser. Le point de repère devrait donc être la sécurité avérée du médicament, plutôt que ses risques.

La Déclaration d'Erice : Aux termes de la Déclaration d'Erice(189) :

« Surveiller, évaluer et rendre compte de la sécurité d'emploi des médicaments sont des activités de santé publique aux répercussions profondes, et qui dépendent de l'intégrité et de la responsabilité collective de toutes les parties impliquées : consommateurs, professionnels de santé,

chercheurs, universitaires, journalistes, industriels du médicament, professionnels des agences officielles du médicament, gouvernements et organisations internationales.

La Déclaration reste valable de nos jours, car elle souligne que les informations concernant la sécurité des médicaments doivent servir la santé publique. Toutefois, le pharmacien devrait aussi concentrer ses efforts sur l'efficacité du médicament.

Un système de soins qui intègre la pharmacovigilance devra :

- garantir la sécurité, en limitant la fréquence des effets indésirables causés par les médicaments et en réduisant le nombre des décès en résultant ;
- fournir un réseau d'alerte rassemblant les divers prestataires de soins, organismes en charge de la réglementation, fabricants et consommateurs, afin de prendre les mesures nécessaires en temps voulu et de façon rationnelle.

4-1) REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS :

« Manifestement, à l'échelle mondiale, il est possible d'apporter des améliorations majeures, et de limiter considérablement la sous-déclaration des effets indésirables des médicaments (EIM) et autres problèmes liés aux médicaments, en faisant participer activement les pharmaciens au contrôle de la sécurité des médicaments dans le cadre des soins pharmaceutiques qu'ils dispensent ». (190)

Il existe au moins trois niveaux de contrôle de l'emploi des médicaments dans une société, à savoir : le processus d'autorisation de mise sur le marché, l'intervention du tiers payeur, et la réglementation qui encadre l'exercice du pharmacien. En outre, comme l'a observé l'OMS, « les programmes de pharmacovigilance doivent bénéficier d'un soutien adéquat pour atteindre leurs objectifs ». (188)

Le rôle actuel du pharmacien, dans la surveillance post-AMM des médicaments, ne se limite pas à la déclaration des EIM et autres problèmes liés aux médicaments ; il concerne aussi l'introduction de médicaments génériques ou équivalents au plan thérapeutique, l'étude des médicaments plus anciens, celle des médecines traditionnelles, complémentaires et parallèles, des médicaments disponibles sans ordonnance, des produits dérivés du sang, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des vaccins.

4-2) LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACOVIGILANCE:

« Le contrôle de la sécurité des médicaments couramment utilisés devrait faire partie intégrante des pratiques cliniques. Le degré de sensibilisation des cliniciens aux principes de la pharmacovigilance, et le fait qu'ils exercent leur profession conformément à ces principes,

influence considérablement la qualité des soins. L'éducation et la formation des professionnels de santé dans le domaine de la sécurité des médicaments, l'échange d'informations entre les centres nationaux, la coordination de ces échanges, et l'établissement de liens entre l'expérience clinique dans le domaine de la sécurité des médicaments et la recherche ou la politique de santé, sont autant de facteurs qui contribuent à améliorer l'efficacité des soins offerts aux patients. Les programmes nationaux de pharmacovigilance permettent d'identifier les travaux de recherche nécessaires pour mieux comprendre et traiter les maladies causées par les médicaments ».

Le pharmacien a des responsabilités importantes dans le domaine clinique, en matière de détection précoce des EIM et autres problèmes liés aux médicaments, ainsi que dans le contrôle de l'efficacité des médicaments. En tant que membre de l'équipe de soins, le pharmacien est une source d'informations. Il assure aussi l'évaluation critique des informations concernant les médicaments. L'expertise du pharmacien est essentielle pour gérer le profil de sécurité d'un médicament au regard des besoins de chaque patient.

Une approche efficace de la pharmacovigilance nécessite l'emploi de systèmes informatiques modernes. La FIP reconnaît que les pharmaciens ont un rôle clé à jouer dans la phase post-AMM.

En outre, les pharmaciens sont capables d'assurer une détection précoce des nouveaux EIM et autres problèmes liés aux médicaments, et d'identifier certains sous-groupes de patients présentant des sensibilités exceptionnelles.

Dans ce contexte, la FIP déclare que les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice, sont les professionnels de santé qui sont les plus à même de rendre efficace les programmes de pharmacovigilance. Elle recommande que :

- LES INTERVENANTS DANS LA FORMATION DES PHARMACIENS :

S'assurent que les programmes de formation abordent l'importance du rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance ; l'étude de la contribution du pharmacien et de la profession pharmaceutique devrait aussi couvrir les diverses disciplines pharmaceutiques qui permettent de mieux appréhender la sécurité des médicaments.

- LES PHARMACIENS EN EXERCICE (L'OFFICINE OU L'HOPITAL):

- prennent conscience du rôle essentiel qu'ils doivent jouer dans le contrôle de la sécurité d'emploi des médicaments. Les pharmaciens devraient reconnaître et promouvoir leur rôle dans la détection et la déclaration des cas suspectés d'EIM et autres problèmes liés aux médicaments. Les pharmaciens devraient participer activement au contrôle de la sécurité des médicaments dans

l'exercice de leur profession. Une plus grande participation des pharmaciens, quelle que soit leur mode d'exercice et leur fonction, serait un outil important pour augmenter le niveau de détection des EIM et autres problèmes liés aux médicaments. Le rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance varie d'un pays à l'autre, toutefois la responsabilité professionnelle reste identique, quelle que soit l'environnement juridique.

- LES ASSOCIATIONS DE PHARMACIENS :

Négocient avec les gouvernements pour élargir l'autorité du pharmacien et sa responsabilité fondamentale dans le domaine de la pharmacovigilance ; cette négociation devrait comprendre :

La promotion du rôle du pharmacien auprès des consommateurs et des prescripteurs.

L'inclusion des activités de pharmacovigilance dans les programmes de formation continue et de développement professionnel continu.

Le versement d'une rémunération et la fourniture d'outils à l'appui de cette responsabilité élargie.

- LES GOUVERNEMENTS ET LES AGENCES OFFICIELLES EN CHARGE DU MEDICAMENT :

Reconnaissent le rôle essentiel des pharmaciens dans la pharmacovigilance, et s'assurer que les ressources et les mesures incitatives nécessaires sont bien orientées de manière à tirer un bénéfice maximum de la participation des pharmaciens.

Fournissent une méthode de déclaration concise, par voie électronique, et compatible avec l'exercice de la pharmacie.

Cherchent à sensibiliser davantage aux EIM et autres problèmes liés aux médicaments, en mettant l'accent sur leur importance, leur reconnaissance, leur gestion et leur prévention, cette sensibilisation étant importante pour encourager une prescription plus sûre et plus rationnelle.

Fassent du pharmacien le principal responsable de la collecte des données de pharmacovigilance, tout en lui offrant les outils nécessaires et une juste rémunération.

5) BENEFICES CLINIQUES ET ASPECT ECONOMIQUE DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN :

La pharmacie clinique s'est développée dans les unités de soins présentant un risque iatrogène élevé, à savoir les unités de soins intensifs et de réanimation (191). Dans ces unités, il a été démontré une réduction d'évènements indésirables et d'erreurs médicamenteuses, une diminution de la mortalité, de la durée de séjour et des coûts. (192) (193)

Bond et Al ont montré que le nombre d'EIM était plus important dans les établissements de santé sans présence pharmaceutique, ceci associé à un excès de mortalité et une augmentation des dépenses de santé, dont les frais de médicaments (194) (195). Ils se sont également intéressés à l'impact économique de la pharmacie clinique, en démontrant qu'une augmentation du nombre de pharmaciens cliniciens et un développement des activités de pharmacie clinique sont associés à une réduction des coûts, dans les hôpitaux américains. (196)

Deux revues de la littérature ont été réalisées en 1996 et 2003 (197) (198). L'objectif de ces recherches systématiques était de sélectionner les études mesurant l'impact économique des activités de pharmacie clinique. La première revue s'est intéressée aux études publiées entre 1988 et 1995. La majorité des publications retrouvées (89 %) attribuait un bénéfice financier aux activités de pharmacie clinique. Pour sept études, un rapport bénéfice/coût a pu être calculé. Il s'est révélé positif pour les sept publications.

Plus récemment, l'ACCP (American College of Clinical Pharmacy) a réalisé une recherche similaire portant sur les publications de 2001 à 2005 . Parmi les études pour lesquelles une analyse économique a été réalisée, un bénéfice économique était observé dans 69% d'entre elles. Pour les quinze études proposant les données nécessaires pour déterminer le rapport bénéfice/coût, ce dernier s'est révélé positif dans 100 % des cas. Sur la base des résultats de ces études, les auteurs ont ainsi montré un retour sur investissement de la pharmacie clinique, significatif. Néanmoins, malgré une amélioration des modèles d'étude en termes de rigueur depuis les années 80 et 90, les auteurs évoquent encore la nécessité de perfectionner les méthodes d'évaluation de l'impact économique.

Les activités de pharmacie clinique présentent donc un intérêt à la fois clinique et médico-économique. Les objectifs et les bénéfices attendus sont individuels (diminution du risque iatrogène chez le patient) et collectifs (coûts évités pour la société).

CONCLUSION

CONCLUSION

CONCLUSION

Au terme de ce travail, on arrive à conclure que Les psychotropes sont des médicaments qui ont une action sur le cerveau. Il en existe plusieurs catégories, et chacun doit être utilisé avec précaution et en respectant la prescription médicale.

L'usage répété peut conduire à une dépendance psychique et souvent aussi physique pour certaines substances comme les opiacés ou l'alcool. La dépendance se traduit par l'ensemble des symptômes entraînés par l'arrêt de la prise d'une substance spécifique ; en cas de dépendance physique, le syndrome de sevrage en fait partie.

Par ailleurs, la diminution puis l'arrêt de ce genre de traitements doit se faire en accord avec le médecin traitant, de façon progressive, afin d'éviter un risque de rechute ou encore de dépendance .

Et que Le pharmacien est incontournable, a un rôle d'alerte des autorités sanitaires, pour les effets indésirables et les cas d'abus et de conseils particulièrement pour la délivrance de médicaments, sans ordonnance, contenant des substances psychoactives. La relation pharmacien/patient est indispensable au bon usage des psychotropes.

Il est important d'introduire le pharmacien clinicien dans les services de psychiatrie et de renforcer le rôle de pharmacien hospitalier ; En Algérie on a observé un manque ou une absence totale des pharmaciens spécialistes en psychiatrie.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE :

- (1): <http://www.sante.gov.dz/prevention/322-sante-mentale.html>
- (2) : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- (3) : Julien-Daniel Guelfi et Frédéric Rouillon 2006 : Manuel de psychiatrie 2 ème édition 2006.
- (4) : Kacha F 2005 : La psychiatrie en Algérie. L'information psychiatrique Février 2005 ; 81: 145-8
- (5) - FF2P : Serge GINGER, Claude VAUX, Aimé HOFFBECK, Benoît MELET et Tan NGUYEN - CHAMBON & MARIE-CARDINE (2003), Les bases de la psychothérapie, Dunod,- MARC Edmond (2000), Guide pratique des psychothérapies, Retz, Paris - ELKAÏM Mony et al. (2003), A quel psy se vouer ? Psychanalyses et Psychothérapies : les principales méthodes, Le Seuil, Paris .
- (6) : Lacase JR cité par Barbara Mintzes in « Tous bientôt sous ‘calmants’ * .dès le berceau ? », Pilule d’Or Prescrire, 17 janvier 2008 .
- (7) : MOISAN J., CHABOT I. GREGOIRE J.-P. L'usage des médicaments Psychotropes chez les travailleurs : prévalence, déterminants et conséquences, comité permanent de lutte à la toxicomanie, Québec, mars 2000.
- (8) : Organisation Mondiale de la santé : L'utilisation des médicaments Essentiels : rapport du comité OMS d'experts (série de rapport technique n0882),
- (9) : World Health Organization: WHO Technical Report series. N°914, 2003.
- (10) : Le livre de médicament psychotrope ; Claire Pollet, pharmacien des hôpitaux et présidente de l’association Réseau PIC (EPSM Lille-Métropole) et Françoise Berchot, pharmacien des hôpitaux (CH Les Murets, La Queue en Brie.
- (11) : BONTEMPS A., FAUCONNIER J., BOSSON J. L. et al. Evaluation de la prescription des médicaments dans un CHU ; J. Pharm. Clin. 1997, 16:49-53.
- (12) : Le livre de médicament psychotrope ; Claire Pollet, pharmacien des hôpitaux et présidente de l’association Réseau PIC (EPSM Lille-Métropole) et Françoise Berchot, pharmacien des hôpitaux (CH Les Murets, La Queue en Brie .
- (13) : Frangou S., Murray RM. Drug treatment strategies. Schizophrenia. Ed. Martin Dunitz. 1997 ; 47 – 57.
- (14): Médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l’adulte Afssaps, octobre 2006
- (15) : SCHAFER M., WALDER B. Analgésie et sédation aux soins intensifs en 2004 Médecine et hygiène. 2004, 62 :1942-1946.

BIBLIOGRAPHIE

- (16) : MOISAN J., CHABOT I. GREGOIRE J.-P. L'usage des médicaments Psychotropes chez les travailleurs : prévalence, déterminants et conséquences, comité permanent de lutte à la toxicomanie, Québec, mars 2000.
- (17) : HIDA H., FABER M., ALBERTO-GONDOUIN M.C., JALAGUIER E. Analyse des prescriptions de psychotropes dans un centre hospitalier psychiatrique. *Thérapie* 1997,52 :573-578.
- (18) : Les enseignants de Psychiatrie : Laurent SCHMITT, Philippe BIRMES , Christophe ARBUS, Aniko SAGODI proposent comme document de référence le texte rédigé par les membres du Collège National Universitaire de Psychiatrie (CNUP).
- (19) : L'American Psychiatric Association APA 2004)
- (20) : Garnier-Delamare. Dictionnaire des termes techniques de médecine 21^e édition.
- (21) : Llorca P-M. La schizophrénie. In: Encyclopédie Orphanet. 2004. [cité 2 juillet 2015]
Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>
- (22) : American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Vol. fifth edition. Arlington, VA; 2013.
- (23) : Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with Knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. sept 2010;12(3):305-15.
- (24) : Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4^{ème} édition. Lavoisier médecine sciences. 2015.
- (25) : Lassal G, 2010.
- (26) : JKacha F, 2009.
- (27) : Rouillon F, 2008.
- (28) : Demily C et al. 2007.
- (29) : Lalonde P, 2004.
- (30) : DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders), publié par l'American Psychiatric Association en 2013
- (31) : Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, et al. Making the best use of available evidence: the case of new generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? *Evid Based Ment Health* 2009 Nov;12(4):101-4.
- (32) : <https://www.etat-depressif.com/traitements/antidepresseurs/>
- (33) : Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 238-47.

BIBLIOGRAPHIE

- (34) : (5)143/147, bd Anatole France F-93285 Saint-Denis Cedex – tél. +33 (0)1 55 87 30 00 – www.afssaps.sante.fr Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, octobre 2006
- (35) : Boland R, Keller MB. Treatment of depression. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 847-64.
- (36) : Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 2000; 157: 1-45.
- (37) : Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 2001; 57: 161-78.
- (38) : Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, Robinson P. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. Med Care 1995; 33: 67-74.
- (39) : Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002; 325: 991.
- (40) : Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GR, Jr. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20: 12-20.
- (41) : Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? J Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 7: 4-9.
- (42) : Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. Harv Rev Psychiatry 1998; 5: 293-306.
- (43) : Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder : are differences among antidepressant treatments meaningful? J Clin Psychiatry 2005; 65 Suppl 17: 29-33
- (44) : Janicak PG, Martis B. Strategies for treatment-resistant depression. Clin Cornerstone 1999; 1: 58-71.
- (45) : (16). GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. DOI.
- (46) : Wang et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. The Lancet. 2007; 370(9590):841-50.
- (47) : Dominique Milea. Usage et mésusage dans la prescription des antidépresseurs : l'apport des bases de données. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10322. tel-00713137

BIBLIOGRAPHIE

- (48) : <https://www.etat-depressif.com/depression/histoire-epidemiologie/> consulté le 13/05/2019
- (49) : Eisinger P. Syndrome dépressif. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 7-0080,2008.
- (50) : Goodwin FK, Jamison KR. The manic-depressive illness. New York: O.U. Press; 1990 (938p).
- (51) : Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003 Jun18;289(23):3095-105.
- (52) : Kessler RC, Üstün TB. The WHO World Mental Health Surveys. 2008. New York, Cambridge University Press. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (53) : Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). J Clin Psychiatry 2007;68 Suppl 2:3-9.
- (54) : Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). Int Clin Psychopharmacol 1997 Jan;12(1):19-29.
- (55) : Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. Br J Psychiatry 2001 Oct;179:308-16. Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2007 Jul;42(7):537-46.
- (56) : Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2007 Jul;42(7):537-46.
- (57) : Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Glantz M, Lane M, et al. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Cornerstone in Improving Mental Health and Mental Health care in the United States. In: Cambridge University Press, editor. The WHO World Mental Health Surveys. 2008. p. 165- 209.
- (58) : Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? J Psychiatr Res 2002 Jul;36(4):237-46.
- (59) : Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2000 Oct;157(10):1552-62.
- (60) : www.who.int (consulté le 7 février 2019).
- (61) : Sadock, Kaplan et Alcott Sadock 2003, p. 288.
- (62) : Manuel de psychiatrie (3e édition) 2017 p294, 295.
- (63) : : Manuel de psychiatrie (3e édition) 2017 p294, 295

BIBLIOGRAPHIE

- (64) : https://www.chrouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2018_05_CHR_St_abilisateurs%20_humeur.pdf
- (65) : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-troublesbipolaires.pdf>
- (66) : <https://www.infirmiers.com/pdf/anxiolytiques.pdf>
- (67) : <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/69%20trouble%20anxieux.pdf>
- (68) : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module03/19.TRANXIEUXETADAPTATION3-4.pdf>
- (69) : <http://neurobranches.chez-alice.fr/pdf/insomnies.pdf>
- (70) : [file:///C:/Users/sol/Downloads/P20143315%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/sol/Downloads/P20143315%20(1).pdf)
- (71) : http://www.reseau-pic.info/medicaments/Guide/Guide_2014.pdf
- (72) : N. Franck, F. Thibaut. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. ?2005;2:300-39.
- (73) : **Costentin J, Petit M, Dolifus S.** Les neuroleptiques. Edition Ellipses; 1987.p :7-9.
- (74) : **Richard D, Senon JL.** Médicaments: tome6. Edition Groupe Liaison; 2002.p: 216-250.
- (75) : **Calop J, Limat S, Fernandez C.** Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition Masson; 2008.p:250-280.
- (76) : **Talbert M, Willoquet G, Labayle D.** Guide pharmacologie. Edition Lamarre;2004.p :1100-1150.
- (77)- De Battista C, Sofuoglu M, Schatzberg AF. Serotonergic synergism: the risks and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs. Biol Psychiatry 1998; 44: 341-7.
- (78)- Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. J Clin Psychiatry 1990; 51: 222-5.
- (79)- Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. J Clin Psychiatry 1995; 56: 338-43.
- (80)- Eiber R, Escande M. Associations et interactions: les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. Encéphale 1999; 25: 584-9.
- (81)- Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. J Affect Disord 1998; 49: 19-26.
- (82)- Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. Clin Ther 1995; 17: 786-90.

BIBLIOGRAPHIE

- (83)- Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 45-7.
- (84)- Hardwicke C, Holt L, James R, Smith AJ. Trends in self-poisoning with drugs in Newcastle, New South Wales, 1980-1982. *Med J Aust* 1986; 144: 453-4.
- (85)- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001; 65: 173-7.
- (86)- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001026.
- (87)- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; septembre 2001. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".
- (88)- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 38S-58S.
- (89)- Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 22: 16-23.
- (90)- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- (91)- Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Médicaments antidépresseurs. Recommandations et références médicales. *Concours Méd* 1996; 42 Suppl: 1-15.
- (92)- Miller MD, Pollock BG, Rifai AH, Paradis CF, Perel JM, George C, Stack JA, Reynolds CF, 3rd. Longitudinal analysis of nortriptyline side effects in elderly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 226-30.
- (93)- Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, Clare A, Nutt D. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 47-53.
- (94)- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.

BIBLIOGRAPHIE

- (95)- Mulrow CD, Williams JW, Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, Cornell J, Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108: 54-64.
- (96)- Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120-7.
- (97)- Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 207-30.
- (98)- Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998; 50: 225-33.
- (99)- Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 978-82.
- (100)- Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004; 329: 809-10.
- (101)- Isacson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996; 41: 1-8.
- (102)- Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310: 215-8.
- (103)- Beasley CM, Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-92.
- (104)- Hirschfeld RM. Suicide and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 325-6.
- (105)- Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 610-7.
- (106)- Bruce ML, Ten HTR, Reynolds CF, 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1081-91.
- (107)- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-7.
- (108)- Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *Bmj* 2005; 330: 385.

BIBLIOGRAPHIE

- (109)- Rothschild AJ, Locke CA. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 491-3.
- (110)- Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1027-33.
- (111)- Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
- (112)- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-2.
- (113)- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 389-93.
- (114)- Donovan S, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C, Waters K, Gardner D, Faulding J, Madeley R. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 551-6.
- (115)- Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 742-9.
- (116)- Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
- (117)- Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6: 79-90.
- (118)- Ridout F, Hindmarch I. Effects of tianeptine and mianserin on car driving skills. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 356-61.
- (119)- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-50.
- (120)- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
- (121)- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-6.
- (122)- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No: 1-104.

BIBLIOGRAPHIE

- (123)- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
- (124)- Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 902-7.
- (125)- Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539-44.
- (126)- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-11.
- (127)- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-8.
- (128)- Calabrese JR, Rappaport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshtville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38: S57-61.
- (129)- Boland R, Keller MB. Treatment of depression. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 847-64.
- (130)- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-90.
- (131)- Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 197-201.
- (132)- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-5.
- (133)- Hirschfeld RM. Sexual dysfunction in depression: disease- or drug-related? *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1: 21-3.
- (134)- Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 22-34.
- (135)- Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-12.

BIBLIOGRAPHIE

- (136)- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, De la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
- (137)- Segraves RT. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 4: 48-54.
- (138)- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 532-7.
- (139)- Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin FM. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-9.
- (140)- Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohlen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptakeinhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *EurNeuropsychopharmacol* 2000; 10: 305-14.
- (141)- Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 4: 37-45.
- (142)- Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 253-5.
- (143)- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 10-21.
- (144)- Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva J, Anseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, Dilling H, de Risio S. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56: 109-18.
- (145)- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 357-66.

BIBLIOGRAPHIE

- (146)- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155: 519-27.
- (147)- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 211-7.
- (148)- De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-9.
- (149) :https://www.ch-rouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2018_05_CHR_Stabilisateurs_20_humeur.pdf
- (150) : <https://www.infirmiers.com/pdf/anxiolytiques.pdf>
- (151) :http://umvf.cerimes.fr/media/ressIfsi/Grenoble-20122013/pdf/baudrant_magalie_p05.pdf
- (152) : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_hypnotiques.pdf
- (153) : file:///C:/Users/sol/Downloads/hypnotiques%20(2).pdf
- (154) : <https://tccmontreal.files.wordpress.com/2015/09/letraitementdutroublebipolaireunguidepourlespatientsetlesfamilles.pdf>
- (155) : file:///C:/Users/sol/Downloads/main%20(3).pdf
- (156) :<https://www.cunea.fr/sites/default/files/ecn75.pdf>
- (157) : Ipsos Santé. Étude « Les Français et leur pharmacien ». 2008. Rapport d'étude disponiblesur : <http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/2427-3-enquete-86.pdf>. Consulté le21/04/15.
- (158) : Opinion Way. Sondage sur les Français et leur pharmacie. 2013. Disponible sur :http://www.opinionway.com/pdf/sondage_sur_les_francais_et_leur_pharmacie__pharmacien__manager_-_avril_2013_.pdf. Consulté le 03/04/2015.
- (159) :Badger F, Kingscote-Davies T, Nolan P. The pharmacist's role in the medicinal Management of depression. *Nurs Stand*. 2002 Aug 7-13 ;16(47) :33 40.
- (160): Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit.*Jama* 1999; 282(3):267-70

BIBLIOGRAPHIE

- (161): Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. Archives of Internal Medicine 2003; 163(17):2014-8.
- (162) : Ch. Walton, université du Kentucky, 1961
- (163): Ampe E, Spinewine A, Wilmotte L, Hecq J-D, Tulkens PM. La pharmacie clinique : Un développement récent de l'activité des pharmaciens pour une prise en charge optimisée des patients du point de vue médicamenteux. Louvain Médical 2006; 125(8):275-90.
- (164): Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. American Journal of Health System Pharmacy 2002; 59(22):2221-5.
- (165) : Kausch C, Sean PT, Boelle PY, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. Journal De Pharmacie Clinique 2005 ; 24(2) :90-7.
- (166) : Calop J. Pharmacie clinique et thérapeutique (4eme édition). 2012.
- (167) : Ordre des pharmaciens du Québec. Guide des soins et services en centre hospitalier [En ligne]. -http://www.opq.org/doc/media/597_38_fr02]. Disponible : -10-1994 [consulté le 2016. ca_0_guide_ch.pdf
- (168) : Ordre des pharmaciens du Québec. Niveaux de soins et services pharmaceutiques requis pour Répondre adéquatement aux BESOINS de la population [En ligne]. 2015 [consulté le 2016-10-02] **DISPONIBLE** : pq.pdf-
https://www.opq.org/doc/media/2558_38_frDisponible.pdf .
- (169) : Note d'information DGOS/PF2 N°2015/65 relative aux résultats de l'enquête nationale sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé. Direction générale de l'offre de soins DGOS. décembre 2015. Disponible sur
http://www.ars.iledefrance.sante.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/ARS/Appels-a-projetsFinancements/Offre-de-soins/Offre_de_soins_2016/pharma-clinique/NOTEDGOSPF2-201565-enquete-conciliation-medicamenteuse.pdf.
- (170) : Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. Pharmactuel 2010 ; 43(3).
- (171) : La Pharmacie Clinique, un recul de moins de 10 ans en France... Expérience du CHU de Nîmes. Association de Pharmacie Hospitalière de l'Ouest. 26 mars 2015. Disponible sur http://www.apho.fr/images/APHO_Nimes.pdf.
- (172) : CONCIMED Guide pratique pour développer en établissement de santé la conciliation médicamenteuse associant pharmacien et préparateur en pharmacie. Agence Régionale de

BIBLIOGRAPHIE

- Santé Alsace. 30 avril 2015. Disponible sur http://www.ars.alsace.sante.fr/fileadmin/ALSACE/Internet/offre_sante/etablissement_medico_sociaux/champ_PA/Guide_pratique_concimed
- (173): Doerper S, Morice S, Piney D, Dony A, Baum T, Perrin F, et al. La conciliation des traitements médicamenteux : logigramme d'une démarche efficace pour prévenir ou intercepter les erreurs médicamenteuses à l'admission du patient hospitalisé. *Le Pharmacien Hospitalier Et Clinicien* septembre 2013 ; 48(3) :153-60.
- (174) : Misdrahi D, Llorca P-M, Lançon C, Bayle F-J. L'observance dans la schizophrénie : facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 2002 ; 28(3):266-72.
- (175) : Yamada K, Watanabe K, Nemoto N, Fujita H, Chikaraishi C, Yamauchi K, et al. Prediction of medication noncompliance in outpatients with schizophrenia: 2-year followup study. *Psychiatry Research* 2006; 141(1):61-9.
- (176): Santone G, Rucci P, Muratori ML, Monaci A, Ciarafoni C, Borsetti G. Attitudes toward medication in inpatients with schizophrenia: a cluster analytic approach. *Psychiatry Research* 2008; 158(3):324-34
- (177): Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis C-L, Leszcz T, Taylor VH, Blumberger DM, Seitz DP. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 2013 ; 202(3) :187-94.
- (178) : Palazzolo J, Midol N, Candau J. Vers une gestion autonome de la médication en psychiatrie ? Approche anthropologique. *Annales Médico-psychologiques, Revue Psychiatrique* novembre 2008 ; 166(9) :717-26
- (179) : Moisan A, Le Bellec M-L, Truet S, Peronne E, Lemoine D. Audit de satisfaction après huit mois de conciliation. *Le Pharmacien Hospitalier Et Clinicien* 2012 ; 47(4) :280.
- (180) : Maillot C, Mallet L. Concept des « soins pharmaceutiques » : une approche systématique du suivi du patient. Dans : Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C, rédacteurs. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3e éd. Paris : Elsevier-Masson ; 2008. p.19-29.
- (181) : Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin*. 2012 ; 47(4) :293–295.
- (182) : Observatoire régional du médicament et des dispositifs médicaux stériles. Poitou-Charente, Commission Sécurisation du circuit du médicament. Analyse pharmaceutique des prescriptions : note de synthèse. *ORMEDIMS Poitou-Charente* ; 2010 p. 6.

BIBLIOGRAPHIE

- (183) : HAS - 2016 - Management de la prise en charge médicamenteuse.pdf [Internet]. [Cité 30 nov 2017]. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir19/pec_medicaments_-_guide_ev_v2014.pdf.
- (184) : Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale*. 1 sept 2009 ; 35(4) :330-9.
- (185) : Fédération Française de Psychiatrie. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique [Internet]. 2015 [cité 14 févr 2018]. Disponible : sur http://www.psydocfrance.fr/conf&rm/rpc/Reco_Soins_Soma_Psy.pdf .
- (186) :OMS, « L'importance de la pharmacovigilance, 2002 »
- (187) :Déclaration concernant les Normes professionnelles de la FIP : Soins pharmaceutiques, 1998
- (188) :Déclaration d'Erice, Conférence internationale l'amélioration de la communication des informations en pharmacovigilance, sous l'égide de diverses organisations y compris l'OMS, 1997
- (189): https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=286&table_id= op. cit.
- (190):Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1999; 19(5):556-64.
- (191) : Kausch C, Sean PT, Boelle PY, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *Journal De Pharmacie Clinique* 2005 ; 24(2) :90-7.
- (192) :Rose F-X, Escofier L, Conort O, Crarpiat B, Roubille R, Juste M, et al. Prescriptions à l'Hôpital : Etude multicentrique de l'impact économique des interventions pharmaceutiques. *Gestions Hospitalières* 2009(490):549-54.
- (193):Neville HL, Chevalier B, Daley C, Nodwell L, Harding C, Hiltz A, et al. Clinical benefits and economic impact of post-surgical care provided by pharmacists in a Canadian hospital. *International Journal of Pharmacy Practice* 2014; 22(3):216-22.
- (194): McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159(19):2306-9.
- (195): Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL. A prospective multicentre study of pharmacist-initiated changes to drug therapy and patient

BIBLIOGRAPHIE

- management in acute care government funded hospitals. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 57(4):513-21.
- (196):** Isaac B, Garreau I, Juste M, Derarhoutunian C, Schweich C, Beck E, Zamparutti P. Evaluation of the contribution of pharmaceutical interventions: peer review. *Pharmacie Hospitalière Française* 2000:12-4.
- (197) :** Garros B. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actualités Et Dossiers En Santé Publique* 1998(25) :9-12.
- (198) :** Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. Société Française de Pharmacie Clinique ; 2006.

Résumé :

Aujourd'hui, de nombreuses personnes souffrant de difficultés psychiques suivent un traitement à base de médicaments psychotropes. Un nombre croissant de personnes concernées souhaitent pouvoir entretenir une relation de partenariat avec leur médecin traitant, dans laquelle le médecin ne décide pas seul, mais avec le patient, de la médication. Pour pouvoir utiliser leur droit à l'autodétermination, les patientes et les patients doivent être bien informés sur les traitements possibles, connaître leurs droits et participer activement au traitement et aux décisions ; c'est pour cette raison le rôle de pharmacien doit être incarné pour l'usage optimal du médicament psychotrope.

Nous décrivons ici, sur la base des connaissances actuelles, ce que l'on sait de la manière dont les psychotropes agissent sur le cerveau et présentons les différents groupes de médicaments. Nous avons essayé d'évaluer d'une manière réaliste l'efficacité réelle de ces médicaments, mais aussi les risques qu'il faut prendre en considération.

Les médecins prescrivant toujours plus de psychotropes, il est utile d'être bien informé sur les bienfaits et les risques liés à leur utilisation. Il est également important d'établir une relation de partenariat entre patient, médecin et pharmacien afin que vos intérêts soient pris en compte lors du traitement.

En psychiatrie l'accompagnement d'un pharmacien clinicien des patients pose un défi qui est due à l'instabilité de sujet en question (patient inconscient, délirant, agité) et à son traitement difficile (effets indésirables intenses, fenêtre thérapeutique étroite dans la majorité des traitements psychiatrique et un risque iatrogénique fréquemment observé).

ملخص

ليوم ، يتلقى العديد من الأشخاص الذين يعانون من مشاكل الصحة العقلية العلاج بالعقاقير المؤثرة على العقل. يرغب عدد متزايد من الأشخاص المعنيين في الحفاظ على علاقة شراكة مع طبيبيهم المعالج ، والتي لا يقرر فيها الطبيب وحده الدواء ، ولكن مع المريض. لكي يتمكن المرضى من استخدام حقهم في تقرير المصير ، يجب أن يكونوا على دراية جيدة بالعلاجات الممكنة ، ومعرفة حقوقهم والمشاركة بنشاط في العلاج واتخاذ القرارات ؛ هذا هو السبب في أن دور الصيدلي يجب أن يتجسد من أجل الاستخدام الأمثل للأدوية العقلية.

نصف هنا ، بناءً على المعرفة الحالية ، ما هو معروف عن كيفية عمل المؤثرات العقلية على الدماغ وتقديم مجموعات الأدوية المختلفة. لقد حاولنا تقييم الفعالية الحقيقية لهذه الأدوية بشكل واقعي ، ولكن أيضاً المخاطر التي يجب أخذها في الاعتبار. نظراً لأن الأطباء يصفون المزيد والمزيد من العقاقير ذات التأثير النفسي ، فمن المفيد أن تكون على دراية جيدة بفوائد ومخاطر استخدامها. من المهم أيضاً إقامة علاقة شراكة بين المريض والطبيب والصيدلي بحيث تؤخذ اهتماماتك في الاعتبار أثناء العلاج.

في الطب النفسي ، تشكل مرافقة الصيدلي السريري للمرضى تحدياً يرجع إلى عدم استقرار الموضوع المعني (المريض فاقداً للوعي ، والتوهم ، والمضطرب) وصعوبة علاجه (الأثار العكسية الشديدة ، ضيق النافذة العلاجية في الأغلبية العلاج النفسي وخطر علاجي المنشأ لوحظ بشكل متكرر).

Summary:

Today, many people with mental health problems are receiving treatment with psychotropic drugs. A growing number of people concerned wish to be able to maintain a partnership relationship with their attending physician, in which the physician does not decide alone, but with the patient, on the medication. To be able to use their right to self-determination, patients must be well informed about possible treatments, know their rights and participate actively in treatment and decisions; This is why the role of pharmacist must be embodied for the optimal use of psychotropic medication.

We describe here, based on current knowledge, what is known about how psychotropic drugs act on the brain and present the different groups of drugs. We have tried to realistically assess the real effectiveness of these drugs, but also the risks that need to be considered.

As doctors prescribe more and more psychotropic drugs, it helps to be well informed about the benefits and risks of their use. It is also important to establish a partnership relationship between patient, doctor and pharmacist so that your interests are taken into account during treatment.

In psychiatry, the accompaniment of a clinical pharmacist of patients poses a challenge which is due to the instability of the subject in question (unconscious, delusional, agitated patient) and to its difficult treatment (intense adverse effects, narrow therapeutic window in the majority psychiatric treatment and a frequently observed iatrogenic risk).