

## **TRAITEMENTS BIOLOGIQUES**

---

### **CHAPITRE 42**

# **Anxiolytiques et hypnotiques**

---

**JEAN-MICHEL LE MELLÉDO, M.D.**

Professeur adjoint au Département de psychiatrie de l'Université d'Alberta (Edmonton)

**JEAN-MARC LEGRAND, M.D.**

Psychiatre des hôpitaux nantais (Nantes)

**JACQUES BRADWEJN, M.D., F.R.C.P.C.**

Psychiatre-chef à l'Hôpital Royal Ottawa

Professeur, directeur du Département de psychiatrie de l'Université d'Ottawa

**NATASHA DUFOUR, M.D.**

Résidente en psychiatrie dans le cadre du programme d'études spécialisées en psychiatrie de l'Université de Montréal

# PLAN

---

- 42.1 Benzodiazépines
  - 42.1.1 Pharmacologie
  - 42.1.2 Mécanismes d'action
  - 42.1.3 Indications
  - 42.1.4 Contre-indications
  - 42.1.5 Modalités de prescription
  - 42.1.6 Effets secondaires
  - 42.1.7 Considérations particulières
    - Grossesse et allaitement • Gériatrie • Tolérance, dépendance, effet de rebond et sevrage
    - Surdose
  - 42.1.8 Interactions médicamenteuses
- 42.2 Azaspirodécanediones
  - 42.2.1 Pharmacologie
  - 42.2.2 Pharmacocinétique
  - 42.2.3 Classification
  - 42.2.4 Indications
  - 42.2.5 Contre-indications
  - 42.2.6 Modalités de prescription
  - 42.2.7 Effets secondaires
  - 42.2.8 Interactions médicamenteuses
- 42.3 Bêtabloquants
  - 42.3.1 Pharmacologie
  - 42.3.2 Mécanismes d'action
  - 42.3.3 Indications
  - 42.3.4 Contre-indications
  - 42.3.5 Modalités de prescription
  - 42.3.6 Effets secondaires
  - 42.3.7 Interactions médicamenteuses
- 42.4 Autres psychotropes et médicaments à visée anxiolytique
- 42.5 Hypnotiques
  - 42.5.1 Benzodiazépines hypnotiques
  - 42.5.2 Hypnotiques non benzodiazépiniques agissant sur le récepteur gabaergique
  - 42.5.3 Antidépresseurs sédatifs
  - 42.5.4 Antihistaminiques
  - 42.5.5 Hydrate de chloral
  - 42.5.6 L-tryptophane

## Bibliographie

## Lectures complémentaires

Les anxiolytiques et les hypnotiques sédatifs, médicaments dont le spectre d'application s'est élargi de manière importante au cours des dernières années, comptent parmi les médicaments les plus souvent prescrits dans le monde. Leur utilisation courante est simple, mais n'est pas exempte d'effets importants et ne doit pas être considérée comme banale. Par exemple, l'effet de ces substances chez les personnes âgées ou chez les personnes qui doivent conduire un véhicule automobile n'est pas à négliger. Le choix d'un médicament doit être fondé sur ses propriétés spéci-

fiques, ses effets secondaires, sa rapidité d'action, ses interactions avec d'autres médicaments et ses dangers en cas de surdose. Une connaissance précise du profil pharmacologique de chacune de ces substances est donc nécessaire pour un emploi judicieux et rigoureux.

Les anxiolytiques et les hypnotiques comprennent une large panoplie d'agents pharmacologiques (voir le tableau 42.1). Cela se reflète tant dans l'émergence de nouvelles classes d'anxiolytiques et une meilleure

**TABLEAU 42.1** Classes d'anxiolytiques et d'hypnotiques sédatifs

Classe	Nom scientifique	Nom commercial®		Présentation <sup>a</sup>
		Canada	France	
<b>Anxiolytiques</b>				
Antihistaminiques	Diphénhydramine	Benadryl	Nautamine	caplet, 25, 50 mg cap., 50 mg sir., 12,5 mg/5 mL sol. i.m. ou i.v., 50 mg/mL
	Hydroxyzine	Atarax	Atarax	cap., 10, 25, 50, 100 mg sir., 10 mg/5 mL
	Prométhazine	Phénergan	Phénergan	sol. i.m. ou i.v., 25 mg/mL
Azaspirodécane-dione	Buspirone	Buspar	Buspar	co., 5, 10 mg
Benzodiazépines	Alprazolam	Xanax Xanax-TS	Xanax	co., 0,25, 0,5, 1 mg co., 2 mg
	Chlordiazépoxyde	Librium <sup>b</sup>	Librium <sup>b</sup>	cap., 5, 10, 15 mg sol. inj., 20 mg/3 mL
	Clonazépam	Rivotril	Rivotril	co., 0,5, 1, 2 mg
	Clorazépate	Tranxene	Tranxene	co., 3,75, 7,5, 15 mg
	Diazépam	Valium	Valium	co., 2, 5, 10 mg sol. inj., 10 mg/2 mL
	Estazolam	n.c. <sup>c</sup>	Nuctalon	
	Flurazépam	Dalmane	Hypalene <sup>d</sup>	cap., 15, 30 mg
	Lorazépam	Ativan	Témesta	co., 0,5, 1, 2 mg sol. inj., 2 mg/mL, 4 mg/mL
	Midazolam	Versed	Hypnovel	sol. i.m. ou i.v., 1 mg/mL, 5 mg/mL
	Nitrazépam	Mogadon	Mogadon	co., 5, 10 mg
	Oxazépam	Serax	Seresta	co., 15 mg cap., 10, 15, 30 mg
	Prazépam	n.c.	Lysanxia	
	Quazépam	n.c. <sup>e</sup>	n.c.	
	Témazépam	Restoril	Normison	co., 15, 30 mg
Triazolam	Halcion	Halcion	co., 0,125, 0,25 mg	



**TABLEAU 42.1 Classes d'anxiolytiques et d'hypnotiques sédatifs (suite)**

Classe	Nom scientifique	Nom commercial®		Présentation <sup>a</sup>
		Canada	France	
Alpha <sub>2</sub> -adrénergiques	Clonidine	Catapres	Catapressan	co., 0,1, 0,2, 0,3 mg
Bêta-adrénergiques	Propranolol	Indéral	Avlocardyl	co., 10, 20, 40, 60, 80 mg
<b>Hypnotiques Sédatifs</b>				
Antidépresseurs	Amitriptyline	Elavil	Laroxyl	co., 10, 25, 50, 75 mg
	Doxépine	Sinequan	Sinequan	cap., 10, 25, 50, 75, 100 mg
	Trazodone	Desyrel	Pragmarel <sup>e</sup>	co., 50, 100 mg co. séc., 150 mg
Antihistaminiques	<i>Voir ci-dessus</i>			
Barbituriques	Amobarbital	Amytal	Amytal	fiolle, 500 mg
	Pentobarbital	Nembutal	Pentobarbital PCH	gél., 100 mg sol. i.v., 50 mg/mL
	Phénobarbital	Luminal	Gardenal	sol. i.v., 30 mg/mL. 120 mg/mL
	Sécobarbital	Seconal	n.c.	
Benzodiazépines	Estazolam	n.c. <sup>c</sup>	Nuctalon	
	Flunitrazépam	n.c.	Rohypnol	
	Flurazépam	Dalmane	Hypalene <sup>d</sup>	cap., 15, 30 mg
	Loprazolam	n.c.	Havlane	
	Lorazépam	Ativan	Témesta	co., 0,5, 1, 2 mg sol. inj., 2 mg/mL, 4 mg/mL
	Lormétazépam	n.c.	Noctamide	
	Midazolam	Versed	Hypnovel	sol. i.m. ou i.v., 1 mg/mL, 5 mg/mL
	Nitrazépam	Mogadon	Mogadon	co., 5, 10 mg
	Quazépam	n.c. <sup>e</sup>	n.c.	
	Témazépam	Restoril	Normison	co., 15, 30 mg
Triazolam	Halcion	Halcion	co., 0,125, 0,25 mg	
Dérivé chloral	Hydrate de chloral	(Hydrate de chloral)	n.c.	
Cyclopyrrolone	Zopiclone	Imovane	Imovane	co., 5 mg co. séc., 7,5 mg
Imidazopyridine	Zolpidem	n.c. <sup>f</sup>	Stilnox	
Pyrazolopyrimidine	Zaleplon	Starnoc	n.c.	gél., 5, 10 mg
L-tryptophane		Tryptan	Nutrilamine	co., 250, 500, 750, 1 000 mg gél., 500 mg

<sup>a</sup> Présentation au Canada. Pour la France, voir les tableaux 47.1 (p. 1243) et 47.3 (p. 1250-1251).

<sup>b</sup> Ce médicament a été retiré du marché par la compagnie pharmaceutique qui l'avait commercialisé originellement. Il n'existe maintenant que la copie générique.

<sup>c</sup> Ce produit est vendu aux États-Unis sous le nom ProSom®.

<sup>d</sup> Ce produit a été retiré du marché.

<sup>e</sup> Ce produit, qui a été retiré du marché canadien, est vendu aux États-Unis sous le nom Doral®.

<sup>f</sup> Ce produit est vendu aux États-Unis sous le nom Ambien®.

cap. : capsule; co. : comprimé; gél. : gélule; inj. : injectable; n.c. : non commercialisé; sir. : sirop; sol. : solution.

connaissance des anxiolytiques classiques que dans des applications nouvelles, comme la phobie sociale et le trouble obsessionnel-compulsif.

## 42.1 BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines sont parmi les médicaments les plus utilisés, toutes classes confondues, et représentent les deux tiers des prescriptions de psychotropes (Baldessarini, 1985; Marks, 1985; Rosenbaum et Gelenberg, 1991; World Psychiatric Association Task Force Report, 1996). Au Canada, les femmes en font un plus grand usage, ainsi que les personnes de plus de 50 ans (Labelle et Lapierre, 1993). Approximativement 1 Canadien sur 10 prend des benzodiazépines au moins une fois dans l'année, alors que 10 % des Canadiens en auraient fait usage pendant plus d'un an (Busto et coll., 1989; Weissman, 1988).

### 42.1.1 Pharmacologie

Les benzodiazépines prises par voie orale sont entièrement absorbées par le tractus gastro-intestinal, à l'exception du clorazépate qui y est converti en desméthyl-diazépam et absorbé sous cette forme. Trois facteurs doivent être considérés au moment de la prescription d'une benzodiazépine à dose unique (orale): la *taux* et la *vitesse d'absorption* de la molécule par le tractus digestif et sa *distribution*. L'action du médicament à dose unique débute d'autant plus vite que la molécule est rapidement absorbée (voir le tableau 42.2). La liposolubilité du médicament influe aussi sur le début d'action. La nourriture peut le retarder, mais n'altérera pas l'absorption comme telle de la molécule. De plus, pour une même benzodiazépine, les comprimés seraient plus rapidement absorbés que les gélules. Les formes sublinguales (lorazépam) sont prescrites afin d'obtenir une action anxiolytique plus rapide. Toutefois, Greenblatt et coll. (1982) soutiennent qu'aucune différence de vitesse d'absorption ne peut être mise en évidence lorsqu'on compare la forme orale standard à la forme sublinguale.

La *distribution* du médicament détermine sa durée d'action. La distribution dépend de la *liposolubilité* de la molécule (voir le tableau 42.2). La liposolubilité détermine la vitesse d'entrée de la benzodiazépine dans le tissu du cerveau, suivie de sa redistribution

extensive en périphérie, surtout dans les tissus adipeux. Ainsi, plus un médicament est liposoluble, plus vite il traverse la barrière hémato-encéphalo-méningée et produit son action pharmacologique. Il est rapidement redistribué en périphérie où il devient inactif. Un médicament moins liposoluble agira, à l'inverse, plus longtemps dans le cerveau, parce qu'il est redistribué moins rapidement en périphérie.

Ces divers paramètres pharmacocinétiques sont influencés par une grande variabilité interindividuelle. L'âge, le tabagisme, les maladies hépatiques et autres désordres physiques, en plus de l'utilisation parfois concomitante d'autres substances, constituent autant de facteurs pouvant les influencer en modifiant le volume de distribution et la demi-vie d'élimination.

Les aspects à considérer dans les cas d'un *usage prolongé* d'une benzodiazépine sont principalement son *métabolisme* et son *élimination*, car ils influent sur le taux et le degré d'accumulation du médicament.

Les benzodiazépines sont biotransformées par le foie, responsable de leur clairance et de leur élimination. La classification chimique (voir le tableau 42.2) des benzodiazépines permet de prévoir la voie métabolique privilégiée, la *conjugaison* et l'*oxydation mitochondriale* constituant les deux principales voies:

- les *dérivés 3-hydroxy* sont seulement conjugués avant de pouvoir être excrétés;
- les *dérivés 2-kéto* et *2-thione* doivent d'abord être oxydés avant d'être conjugués. L'oxydation mène à la formation de métabolites ayant de longues demi-vies;
- les *dérivés 7-nitro* requièrent une nitroréduction menant à la formation d'amines inactives acétylées avant leur excrétion (Harvey, 1985);
- les *triazolo* et les *imidazo* sont d'abord hydroxylés avant d'être conjugués. Selon Harvey (1985) et Shaefer (1987), ils seraient très rapidement conjugués et ainsi ne s'accumuleraient pas de façon significative.

Ce sont les cytochromes P450 (CYP450) 3A4 et 2C19 qui assurent la biotransformation par oxydation et la nitroréduction (Abernethy, Greenblatt et Shader, 1986). Cette métabolisation peut être altérée par de multiples facteurs tels l'âge, certaines maladies (cirrhose hépatique) et divers médicaments. La conjugaison semble n'être pas touchée par ces facteurs. Cependant, les benzodiazépines biotransformées par

**TABEAU 42.2 Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines**

Classe chimique	Début d'action (pics des taux plasmatiques en heures)	Vitesse de distribution (liposolubilité : diazépam = 1,0)	Métabolites actifs (demi-vie, heures)	Demi-vie moyenne d'élimination (heures)
<b>2-kéto</b>				
Chlordiazépoxyde	Intermédiaire (0,5-4)	Lent	– Desméthyl-chlordiazépoxyde (18) – Démoxépam (14-95) – Desméthyl-diazépam (30-200) – Oxazépam (3-21)	50-100
Clorazépate	Rapide (1-2)	Rapide (0,79)	– Desméthyl-diazépam (30-200) – Oxazépam (3-21)	30-200
Diazépam	Très rapide (0,5-2)	Rapide (1,0)	– Desméthyl-diazépam (30-200) – Oxazépam (3-21) – 3-hydroxy-diazépam (95-20)	30-200
Flurazépam	Rapide (0,5-2)	n.d.	– Desalkylflurazépam – N-1-hydroxy-éthyl-flurazépam	47-100
Prazépam	Lent (2,3-6)	Intermédiaire	– Desméthyl-diazépam (30-200) – Oxazépam (3-21)	30-200
<b>3-hydroxy</b>				
Lorazépam	Lent-intermédiaire (1-6)	Intermédiaire (0,48)	Aucun	10-20
Oxazépam	Lent-intermédiaire (1-4)	Intermédiaire (0,45)	Aucun	3-21
Témazépam	Lent (2-3)	n.d.	Aucun	8-20
<b>7-nitro</b>				
Clonazépam	Intermédiaire (1-2)	Intermédiaire (0,28)	Aucun	18-50
Nitrazépam	Rapide (3)	n.d.	Aucun	16-48
<b>Triazolo</b>				
Alprazolam	Intermédiaire (1-2)	Intermédiaire (0,54)	– Alpha-hydroxy-alprazolam (6-10)	12-15
Estazolam	Intermédiaire (2)	n.d.	– 4-hydroxy-estazolam – 1-oxo-estazolam	6-24 n.d.
Triazolam	Rapide (2)	n.d.	Aucun	1,5-5,5
<b>Imidazo</b>				
Midazolam	Rapide (0,4-0,7)	n.d.	– 1-hydroxy-méthyl-midazolam	1-2,8
<b>2-thione</b>				
Quazépam (retiré du marché)			– 2-oxo-quazépam – N-desalkyl-2-oxo-quazépam – 3-hydroxy-2-oxoquazépam gluronide	

n.d. : données non disponibles.

conjugaison auraient une demi-vie d'élimination plus longue chez la femme que chez l'homme.

L'élimination est un autre paramètre pharmacocinétique à considérer. Tel que le mentionnent Chouinard, Lefko-Singh et Teboul (1999), il existe deux demi-vies qui correspondent à une clairance plasmatique biphasique avec une phase alpha rapide et une phase bêta plus lente :

- la *demi-vie alpha* correspond à la redistribution des benzodiazépines des compartiments centraux (cerveau et sérum) vers les compartiments périphériques (tissus adipeux, muscles squelettiques et foie). La demi-vie alpha serait un aspect d'une plus grande importance en clinique, car elle représente la durée de liaison des benzodiazépines aux récepteurs benzodiazépiniques centraux, ce qui permettrait une classification plus appropriée des benzodiazépines selon qu'elles sont de courte, moyenne ou longue durée ;
- la *demi-vie bêta* représente l'élimination des benzodiazépines de l'organisme, principalement par métabolisation hépatique et par clairance rénale. Les mêmes auteurs, rapportant les travaux de divers chercheurs, soutiennent que la valeur jusqu'à présent attribuée à la demi-vie bêta dans la classification des benzodiazépines en fonction de leur durée d'action ne serait pas fondée.

### 42.1.2 Mécanismes d'action

Les benzodiazépines sont des agonistes complets du récepteur benzodiazépinique. Ce récepteur est un site de modulation physiquement distinct du site de liaison de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) [allostérique] au niveau du récepteur  $GABA_A$ , le GABA étant le plus important neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Le site benzodiazépinique s'associe à d'autres sites de liaison, dont le site GABA, pour former le complexe GABA (récepteur  $GABA_A$ /benzodiazépinique). Ce dernier comprend un canal chlorure dont la fermeture et l'ouverture, facilitées par les benzodiazépines, règlent la polarisation du neurone. L'hyperpolarisation découlant de l'entrée d'ions chlorure de l'extérieur vers l'intérieur du neurone rend ce dernier moins excitable (Haefely et coll., 1993). Les récepteurs de  $GABA_A$  centraux sont composés de cinq sous-unités protéiques de types variés ( $\alpha, \beta, \gamma, \epsilon, \rho$ ) présentant de 30 % à 40 % d'homologie, chaque type

de sous-unité possédant diverses variantes ( $\alpha_1, \alpha_2, \dots; \gamma_1, \gamma_2, \dots$ ) ayant de 70 % à 80 % d'homologie entre elles. L'action anxiolytique et hypnotique des benzodiazépines découle de leurs effets sur la neurotransmission GABA grâce à leur occupation du récepteur benzodiazépinique du complexe  $GABA_A$  central. Les études *in vitro* tendent à montrer que les benzodiazépines exercent leur activité par une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlorure.

La recherche fondamentale laisse entrevoir la présence d'au moins deux types de récepteurs benzodiazépiniques centraux, les récepteurs BZ1 et BZ2 qui se trouvent dans le cortex cérébral. Les récepteurs BZ1 prédominent dans le cervelet, alors que les BZ2 sont davantage présents dans la moelle épinière. Les sous-unités composant le complexe  $GABA_A$  déterminent les affinités des divers modulateurs. Le site de liaison des benzodiazépines se trouve sur la sous-unité de type  $\alpha$ , mais la présence de la sous-unité  $\gamma_2$  semble nécessaire pour conférer une activité pharmacologique et physiologique aux benzodiazépines. Les récepteurs de type  $\alpha_1, \beta_x$  et  $\gamma_2$  (où la sous-unité  $\beta_x$  représente n'importe quelle des sous-unités  $\beta$ ) possèdent des propriétés de liaison correspondant à celles du récepteur BZ1. Les autres types de récepteurs présentent un site benzodiazépinique dont les propriétés de liaison correspondent à celles du récepteur BZ2.

### 42.1.3 Indications

L'anxiété peut être un aspect normal, en réponse à des événements stressants de la vie quotidienne. Cependant, l'anxiété peut être la manifestation centrale de plusieurs psychopathologies. Le DSM-IV regroupe les entités suivantes dans la catégorie des troubles anxieux :

- le trouble panique avec ou sans agoraphobie ;
- l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique ;
- la phobie spécifique ;
- la phobie sociale ;
- le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ;
- l'état de stress post-traumatique ;
- l'état de stress aigu ;
- l'anxiété généralisée ;
- le trouble anxieux induit par une substance ;

- le trouble anxieux dû à une affection médicale générale;
- le trouble anxieux non spécifié.

L'anxiété peut aussi être associée à l'ensemble des troubles psychiatriques sans en être toutefois le symptôme principal.

Lorsqu'un traitement par une benzodiazépine s'avère nécessaire, le choix de l'agent, en fonction de ses propriétés spécifiques, est de première importance. Clairement efficaces et indiquées dans le traitement de l'anxiété généralisée, les benzodiazépines choisies doivent, tel que le soutient Weiershausen (1985), avoir un début d'action lent et produire un minimum d'effets sur le système nerveux central (SNC) lorsqu'elles sont prescrites en doses uniques, et exercer un effet anxiolytique continu lorsqu'elles sont employées en doses fractionnées. Nelson et Chouinard (1999) soulignent que les benzodiazépines qui sont absorbées et éliminées lentement permettent d'éviter les importantes fluctuations de leur concentration au moment de l'accumulation. Le potentiel de dépendance de l'agent doit aussi être pris en considération, bien que la plupart des auteurs s'entendent sur la nécessité de l'utilisation à long terme de benzodiazépines pour ce type de pathologie et ne craignent pas une dépendance physiologique au médicament chez les patients qui en ont besoin (Busto et coll., 1989; Greenblatt, Shader et Abernethy, 1983; Marks, 1985; Rickels, 1986; Rosenbaum et Gelenberg, 1991).

L'effet antipanique de l'alprazolam et du clonazépam a d'abord été rapporté par Chouinard et coll., en 1982 et 1983 respectivement. La plupart des benzodiazépines n'avaient été appréciées que pour leur effet sur l'anxiété anticipatoire dans le trouble panique. Selon Nelson et Chouinard (1999), le clonazépam doit être la molécule de première intention dans le traitement de ce trouble à cause d'une action plus rapide que celle des tricycliques et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et de ses effets secondaires minimes comparativement aux tricycliques ou à l'alprazolam. Une fois l'ISRS bien réglé et la réponse du patient satisfaisante, le clonazépam peut être diminué et ultérieurement cessé.

L'alprazolam est la seule molécule actuellement recommandée pour le trouble panique. Son efficacité a été prouvée à court terme, alors qu'il semble que la chronicité de cette affection soit bien reconnue. Ce-

pendant, plusieurs facteurs (risque de tolérance, de symptômes de retrait, d'abus et de dépendance) viennent en limiter l'utilisation (Nelson et Chouinard, 1999).

L'utilisation des benzodiazépines a aussi été retenue dans l'approche thérapeutique du TOC, mais elles ne constituent pas un traitement de première intention. Le clonazépam, en raison de son activité sérotoninergique, est parfois utilisé comme un adjuvant des ISRS.

Les benzodiazépines sont aussi employées comme sédatifs dans le traitement de la manie, de la schizophrénie et de l'agitation psychotique, ce qui permet parfois de limiter le recours aux neuroleptiques, un avantage compte tenu des effets secondaires de ces derniers. Chez les patients schizophrènes, une utilisation parcimonieuse des benzodiazépines est de rigueur, car ces patients seraient plus susceptibles de devenir dépendants (Nelson et Chouinard, 1999).

La plupart des benzodiazépines semblent inefficaces pour les principaux symptômes de la dépression majeure que sont le sentiment de culpabilité, le ralentissement psychomoteur, les idéations suicidaires ainsi que les variations d'humeur diurnes. La dépression pourrait aussi être induite par certaines benzodiazépines chez des sujets vulnérables. L'efficacité de l'alprazolam pour le traitement de la dépression avec caractéristiques anxieuses accompagnée de signes et de symptômes neurovégétatifs est controversée, son mécanisme d'action n'étant pas clairement compris. Les ISRS demeurent toujours le premier choix dans le traitement de la dépression majeure.

Les benzodiazépines représentent le traitement de choix des intoxications par la cocaïne ou les amphétamines. Elles sont utilisées de façon ponctuelle pour soulager l'anxiété provoquée, par exemple, par les amphétamines ou simplement pour atténuer les effets de certains sevrages de l'héroïne ou de l'alcool.

#### 42.1.4 Contre-indications

Certaines contre-indications sont absolues, notamment :

- la myasthénie grave;
- l'apnée du sommeil;
- l'insuffisance respiratoire sévère ( $pO_2$  inférieure à 55 mmHg).

Certaines contre-indications sont relatives :

- alcoolisme ;
- histoire antérieure d'abus de sédatifs ;
- toxicomanie ;
- état confusionnel chez les personnes âgées de plus de 65 ans ;
- utilisation de clozapine (décès rapportés dans la littérature).

### 42.1.5 Modalités de prescription

Les benzodiazépines sont administrées la plupart du temps par voie orale, mais elles existent aussi sous forme injectable (intramusculaire ou intraveineuse). Contrairement à la plupart des médicaments, elles sont absorbées plus rapidement après une prise orale qu'après une administration intramusculaire, à l'exception du lorazépam qui est vite absorbé en injection intramusculaire. Au Canada, la solution pour injection intramusculaire existe pour quatre benzodiazépines : le chlordiazépoxyde, le diazépam, le lorazépam et le midazolam, ce dernier étant surtout utilisé comme prémédication avant une intervention chirurgicale ou diagnostique. Quant aux benzodiazépines administrées par voie intraveineuse, leur rapidité d'action dépend du temps que prend le sang pour se rendre du site d'injection au cerveau et du temps qu'il faudra à la molécule pour se diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique.

Les posologies orales (voir le tableau 42.3) habituelles dépendent de la puissance, du degré d'absorption, du volume de distribution ainsi que de la demi-vie de la benzodiazépine employée. La dose initiale doit être relativement faible afin d'éviter la survenue d'effets secondaires sévères. Elle pourra être augmentée tous les trois ou quatre jours en fonction des effets secondaires et de l'efficacité clinique. La tolérance à l'égard des effets indésirables, s'ils ne sont pas trop sévères, permet de maintenir une même dose en attendant de reprendre le processus d'augmentation progressive menant à une dose thérapeutique. Une tolérance par rapport à la sédation s'installe souvent en une dizaine de jours. Cette tolérance et celle qui touche les troubles mnésiques semblent se développer relativement indépendamment et de façon désynchronisée dans le temps. La survenue d'une tolérance à l'endroit de l'anxiolyse semble exceptionnelle dans les troubles anxieux. Des doses plus élevées sont in-

diquées dans le traitement du trouble panique en monothérapie, ce qui est sans doute dû à une diminution de la sensibilité des récepteurs de benzodiazépines dans cette pathologie.

Le Collège des médecins du Québec (1997) a formulé des recommandations concernant l'usage prolongé des benzodiazépines (plus de trois mois). Les critères retenus sont déjà appliqués à l'occasion des visites d'inspection professionnelle, tant en cabinet privé qu'en milieu hospitalier. Ses recommandations générales concernent les informations suivantes, qui doivent être consignées au dossier :

- anamnèse et description de l'examen physique ;
- rapport détaillé quant à l'état mental de chaque patient recevant une benzodiazépine depuis plus de trois mois ;
- diagnostic formulé selon le DSM-IV ;
- ordonnances avec mention :
  - du nom du médicament,
  - de la forme pharmaceutique,
  - de la concentration,
  - de la quantité prescrite,
  - de la durée du traitement,
  - de la posologie,
  - du nombre de renouvellements autorisés.

Le Collège des médecins reconnaît l'indication d'un emploi prolongé des benzodiazépines dans les cas suivants :

- anxiété généralisée ;
- état de panique ;
- états d'agitation dans la démence et la psychose ;
- akathisie ;
- maladie affective bipolaire (traitée par le clonazépam) ;
- épilepsie (traitée par le clonazépam ou le nitrazépam) ;
- malade accoutumé pour qui des essais sérieux de sevrage ont été faits et qui présente toujours des symptômes.

Les mesures générales proposées par le Collège des médecins visent, entre autres choses, à prévenir la dépendance et à encourager le patient à réduire progressivement sa consommation de benzodiazépines jusqu'à la cessation complète. Il est aussi conseillé de

TABLEAU 42.3 Posologies des benzodiazépines

Nom scientifique	Dose habituelle	Doses minimale et maximale	Dose gériatrique	Taux plasmatique thérapeutique
Alprazolam	1 à 2 mg/jour	0,5-8 mg/jour	0,25 à 0,5 mg/jour	> 48 ng/mL
Chlordiazépoxide	15 à 75 mg/jour	10-100 mg/jour	5 à 30 mg/jour*	> 0,7
Clonazépam	0,5 à 1,5 mg/jour	0,25-20 mg/jour	0,25 à 1 mg/jour*	5-70 ng/mL
Clorazépate	15 à 67,5 mg/jour	7,5-90 mg/jour	15 à 60 mg/jour*	n.d.
Diazépam	4 à 30 mg/jour	2-40 mg/jour	1 à 10 mg/jour*	300-400 ng/mL
Flurazépam	15 à 30 mg/jour	n.d.	15 mg/jour	n.d.
Lorazépam	2 à 6 mg/jour	1-10 mg/jour	0,5 à 1,5 mg/jour	n.d.
Nitrazépam	5 à 10 mg/jour	2,5-10 mg/jour	2,5 mg/jour	n.d.
Oxazépam	30 à 60 mg/jour	15-120 mg/jour	10 à 30 mg/jour	n.d.
Prazépam	30 à 60 mg/jour	10-60 mg/jour	10 à 15 mg/jour*	n.d.
Témazépam	15 à 30 mg/jour	15-60 mg/jour	15 mg/jour	n.d.
Triazolam	0,25 à 0,5 mg/jour	0,125-1 mg/jour	0,125 mg/jour	n.d.

\* Parce que ces molécules ont de très longues demi-vies, une utilisation excédant une semaine n'est pas recommandée pour la population âgée ainsi que pour les patients chez qui la fonction hépatique est altérée.

n.d.: données non disponibles.

documenter les essais de sevrage. L'utilisation concomitante de deux benzodiazépines n'est pas recommandée, sauf pour le traitement de l'insomnie occasionnelle chez un patient prenant déjà une benzodiazépine pour une indication reconnue et pour le traitement de courte durée d'un accès aigu de panique chez un patient traité par l'alprazolam. Par ailleurs, les patients insomniaques doivent recevoir des conseils relatifs à l'hygiène de vie avant d'entreprendre quelque traitement pharmacologique que ce soit. L'utilisation des benzodiazépines n'est pas recommandée pour l'insomnie simple, l'efficacité de ce traitement n'étant pas scientifiquement reconnue.

#### 42.1.6 Effets secondaires

Les benzodiazépines provoquent relativement peu d'effets secondaires lorsque la posologie est appropriée. Les effets indésirables peuvent être atténués par une diminution de la dose et ils disparaissent habituellement lorsque la médication est interrompue. De plus, une tolérance s'installe rapidement par rapport à ces effets, surtout à la somnolence.

Parmi les effets secondaires les plus souvent rapportés (Maxmen et Ward, 1995), on relève :

- des effets sur le *système nerveux central*, qui comptent parmi les plus importants :
  - somnolence et sédation (35,1 %),
  - faiblesse et fatigue (17,7 %),
  - ataxie, incoordination et maladroresses (17,6 %),
  - céphalées (9,1 %),
  - dépression (8,3 %),
  - confusion et désorientation (6,9 %),
  - insomnie (6,4 %),
  - hallucinations (5,5 %),
  - irritabilité, hostilité et agressivité (5,5 %);
- des effets touchant le *système cardiovasculaire* :
  - étourdissements et sensation de tête légère (13,4 %),
  - tachycardie (7,7 %),
  - palpitations (7,7 %);
- des effets touchant le *système gastro-intestinal* :
  - xérostomie (12,6 %),

- nausées et vomissements (7,4 %),
  - constipation (7,1 %),
  - diarrhée (7 %);
- des effets *endocrinologiques* et *sexuels* (11 %) : diminution de la libido, dysfonction érectile, anorgasme, anomalies éjaculatoires et gynécomastie ;
  - une *vision trouble* (10,6 %) ;
  - des *éruptions cutanées* (5,5 %) ;
  - des *démangeaisons* (5,5 %) ;
  - des *allergies* (3,8 %).

### 42.1.7 Considérations particulières

#### Grossesse et allaitement

Les benzodiazépines et leurs métabolites traversent librement la barrière placentaire et s'accumulent dans la circulation fœtale. Les études prospectives bien contrôlées, menées pendant le premier trimestre de grossesse, n'ont pas démontré d'effet tératogène consécutif à l'utilisation de benzodiazépines de faible puissance. En raison du manque de données relatives à l'emploi de benzodiazépines de forte puissance, on ne peut se prononcer sur leur sécurité durant le premier trimestre de la grossesse. De la même façon, il existe actuellement peu de données concernant les effets des benzodiazépines utilisées pendant cette période sur le comportement ultérieur de l'enfant. On recommande aux patientes de cesser toute consommation de benzodiazépines de trois à quatre semaines avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre. Si un traitement s'avérait nécessaire durant le premier trimestre (pour des attaques de panique, p. ex.), des méthodes thérapeutiques autres que médicamenteuses, comme la thérapie cognitivo-comportementale, devraient être envisagées.

Les benzodiazépines métabolisées par le foie (p. ex., le diazépam) ne sont pas recommandées durant le troisième trimestre de la grossesse. En plus d'avoir le potentiel de prolonger le travail, les benzodiazépines, surtout prescrites à fortes doses, peuvent induire, chez le fœtus, des symptômes d'hypotonie musculaire, un faible indice d'Apgar ainsi qu'un syndrome de sevrage pouvant durer plusieurs mois après la naissance. Afin d'éviter ces effets, les benzodiazépines devraient être progressivement diminuées, puis cessées avant l'accouchement. Si l'anxiété est telle

qu'elle peut donner lieu à des complications obstétricales comme la pré-éclampsie, il est suggéré d'utiliser les benzodiazépines ayant fait l'objet de multiples études (chlordiazépoxyde, diazépam, lorazépam).

Les benzodiazépines sont excrétées dans le lait maternel. Leur taux peut être élevé au point d'entraîner une dépendance chez le nouveau-né, puis un syndrome de sevrage. Elles peuvent altérer l'état d'éveil ainsi que la régulation thermique du nouveau-né. Certaines benzodiazépines, tel le diazépam, s'accumulent dans le lait maternel, alors que d'autres (le clonazépam) ne s'y accumulent pas. Il est suggéré de mesurer les taux plasmatiques de benzodiazépines une fois par semaine chez le nouveau-né d'une mère qui allaite et n'a pas cessé leur utilisation.

#### Gériatrie

Chez la personne âgée, le choix d'une benzodiazépine doit se faire par une approche globale, puisque cette population est plus sensible à ce médicament et en ressent davantage les effets secondaires. Cette sensibilité accrue pourrait être due, entre autres, à des changements physiologiques consécutifs au vieillissement normal qui viennent modifier la pharmacodynamie des benzodiazépines (Teboul et Chouinard, 1991). La dégradation du système hépatique du cytochrome P450 chez le sujet âgé incite à prescrire préférentiellement les benzodiazépines qui sont éliminées par conjugaison, mécanisme peu touché par l'âge (Primeau, 1992). Les effets sédatifs des benzodiazépines augmentent, chez la personne âgée, le risque de chutes, qui ont parfois pour conséquence une fracture de la hanche. L'utilisation à long terme de lorazépam et de triazolam est déconseillée, certaines études rapportant une altération des fonctions cognitives en plus de troubles de la mémoire (amnésie antérograde) et d'effets de rebond. L'incidence de réactions paradoxales étant plus élevée dans cette population, les doses habituellement prescrites aux adultes devraient être diminuées (voir le tableau 42.3).

#### Tolérance, dépendance, effet de rebond et sevrage

La plupart des benzodiazépines peuvent potentiellement induire une tolérance et une dépendance chez des individus disposés. Bien qu'elles correspondent à des phénomènes reliés sur le plan pharmacodynamique, la tolérance et la dépendance constituent deux processus distincts.

La *tolérance* implique la nécessité d'augmenter la dose d'un médicament pour que soit maintenu l'effet désiré, en raison d'une diminution de l'effet à la suite d'une consommation répétée d'une même quantité du médicament en question. D'après Hindmarch (1990), certaines variables pharmacocinétiques, tels la liposolubilité, l'affinité pour les récepteurs et le taux d'absorption, faciliteraient l'acquisition d'une tolérance aux benzodiazépines. Selon un rapport de l'American Psychiatric Association (Task Force on Benzodiazepine Dependency, 1990), la tolérance semble surtout se développer par rapport aux effets sédatifs et psychomoteurs. Il n'y aurait pas de consensus en ce qui a trait à l'acquisition d'une tolérance à l'égard des effets anxiolytiques des benzodiazépines. Par ailleurs, le risque d'usage toxicomaniaque des benzodiazépines (souvent en association avec d'autres substances) est réel et doit toujours être évalué au moment de leur prescription, surtout lorsqu'il existe des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme personnels et familiaux (Schweizer, Rickels et Uhlenhuth, 1995).

La *dépendance physique* à l'endroit des benzodiazépines se traduit par un ensemble de symptômes provoqués par une altération du SNC. Elle est souvent sous-évaluée ou surévaluée par les médecins. Elle est fonction de facteurs tels que les doses prises, la durée d'utilisation et la vulnérabilité du patient. Par ailleurs, Nelson et Chouinard (1999) mentionnent que, bien qu'on ne puisse mettre en évidence de lien entre la tolérance ou la dépendance et la demi-vie alpha, une relation existe entre la tolérance et la demi-vie bêta d'une benzodiazépine.

La dépendance est associée aux difficultés d'interruption brusque ou relativement brusque du traitement par les benzodiazépines donnant lieu à des réactions classiques telles que :

- la *réapparition des symptômes* avec les mêmes caractéristiques qu'au moment où la pharmacothérapie a été amorcée ;
- les *effets de rebond* qui se caractérisent par un retour de l'anxiété, qui sera alors plus intense qu'au moment d'amorcer le traitement. Une prévalence de 15 % à 30 % a été notée. Une courte demi-vie, une dose plus élevée et un retrait graduel plus rapide des benzodiazépines seraient à l'origine de ce phénomène ;
- un *syndrome de sevrage (retrait)* qui peut se traduire par divers symptômes. Selon les critères

diagnostiques établis dans le DSM-IV (voir le tome I, tableau 7.11, p. 190), la présence d'au moins deux symptômes parmi les suivants est nécessaire pour poser un diagnostic de syndrome de sevrage :

- hyperactivité autonome (p. ex., transpiration, pouls supérieur à 100 pulsations par minute),
- tremblements des mains,
- insomnie,
- nausées, vomissements,
- anxiété,
- hallucinations ou illusions visuelles, auditives, tactiles transitoires,
- agitation psychomotrice,
- convulsions de type grand mal.

Peterson et Lader (1984) rapportent des symptômes de sevrage tels que la dysphorie, la dépersonnalisation, des céphalées, des douleurs musculaires, l'inappétence, des nausées et des tremblements, ainsi que des problèmes sensoriels tels un goût métallique et une hypersensibilité à la lumière, aux sons, aux odeurs et au goût.

Afin d'éviter un syndrome de sevrage, il est suggéré de diminuer progressivement la dose de la benzodiazépine avant d'interrompre le traitement. La tendance actuelle est de procéder au retrait de façon beaucoup plus progressive que par le passé. Il est préconisé de diminuer la dose des benzodiazépines de 10 % à 15 % toutes les deux à trois semaines. Les variables associées à un syndrome de sevrage plus sévère sont de deux ordres :

- les variables liées au traitement par les benzodiazépines. Des doses élevées, un traitement de longue durée, une demi-vie d'élimination courte et une diminution rapide des doses contribuent à la sévérité des symptômes de sevrage. Une utilisation continue (entre un mois et un an) contribue également à la sévérité du syndrome de sevrage. La prolongation du traitement au-delà d'un an a un effet additionnel négligeable ;
- les variables cliniques, qui jouent un grand rôle dans l'apparition de symptômes de sevrage sévères. La présence d'un trouble panique, de symptômes résiduels d'anxiété ou de dépression au moment de la décision de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement ainsi qu'un degré de « névrotisme » élevé prédisposent à l'apparition

de symptômes de sevrage et aux difficultés à interrompre le traitement (Schweizer et Rickels, 1998). Le sexe féminin et un niveau d'instruction élevé ont aussi été associés à des symptômes de sevrage sévères (Bradwejn, 1993).

### Surdose

Ingérées isolément, les benzodiazépines sont peu dangereuses en cas de surdose. Ce diagnostic peut être facilement établi, si c'est nécessaire, par l'administration de flumazénil, un antagoniste du récepteur benzodiazépinique qui annule presque instantanément les effets des benzodiazépines en les déplaçant du récepteur, ce qui entraîne un retour à la conscience du patient.

#### 42.1.8 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent survenir à des stades variés de la pharmacocinétique des benzodiazépines. Le tableau 42.4 en donne un résumé.

\*

Les benzodiazépines sont des médicaments encore très utiles et très utilisés qui ne méritent ni d'être décrits comme une panacée ni d'être dénigrés. Une bonne connaissance de leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que des facteurs contribuant au risque d'un syndrome de sevrage sévère permet une utilisation optimale de cette classe d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Le remplacement des benzodiazépines par des agents agonistes partiels des récepteurs de benzodiazépines a été annoncé voilà plus d'une décennie, mais il est encore loin d'être effectif. Ces agonistes partiels des récepteurs de benzodiazépines auraient un effet anxiolytique, mais n'indiraient pas de dépendance physique et/ou de sédation ni d'altérations des fonctions cognitives. En attendant, les benzodiazépines restent une classe majeure d'anxiolytiques.

## 42.2 AZASPIRODÉCANEDIONES

### 42.2.1 Pharmacologie

Le buspirone est le seul anxiolytique actuellement commercialisé au Canada et en France appartenant à

la classe des azaspirodécane-diones. Le buspirone est un agoniste complet des récepteurs pré-synaptiques somatodendritiques, ce qui a pour effet de diminuer le taux de décharge des neurones sérotoninergiques (5-HT<sub>1A</sub>) ainsi que la synthèse et l'utilisation de la sérotonine (Pecknold, 1994; Tunnieliff, 1991). Le buspirone est aussi un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques de l'hippocampe (Peroutka, 1988). Il possède une certaine affinité pour les autorécepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (Fulton et Brogden, 1997).

Le mécanisme d'action exact du buspirone n'est pas connu. Son effet anxiolytique découle probablement de l'action de la molécule sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les souris dépourvues de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> par manipulation génétique présentent une « anxiété » supérieure. L'inconvénient des azaspirodécane-diones, comparativement aux benzodiazépines, est leur délai d'action plus long. Selon certaines études portant sur des animaux, ce délai pourrait être dû au temps nécessaire pour obtenir une concentration suffisante du métabolite actif dans le cerveau.

### 42.2.2 Pharmacocinétique

Le buspirone est bien absorbé après une prise orale, mais subit un effet de premier passage hépatique substantiel réduisant sa biodisponibilité (Mayol et coll., 1985). Le buspirone se lie à plus de 95 % aux protéines plasmatiques et sa demi-vie d'élimination varie de 2 à 11 heures (Gammans, Mayol et Labudde, 1985). Le buspirone est métabolisé en au moins sept métabolites majeurs et cinq mineurs principalement par *hydroxylation* et *désalcalinisation* (Jajoo et coll., 1989). La pipérazine est un métabolite actif du buspirone dont la participation dans l'efficacité clinique de celui-ci n'est pas élucidée, mais est potentiellement significative. Le cytochrome P450 3A4 semble jouer un rôle important dans le métabolisme du buspirone en pyrimidyl-1-pipérazine (1-PP). Administré en doses multiples, le buspirone, de même que ses métabolites, ne semble pas s'accumuler dans le plasma (Mahmood et Sahajwalla, 1999).

### 42.2.3 Classification

Le buspirone est le seul médicament de cette classe sur le marché, mais d'autres molécules de la même

TABLEAU 42.4 Interactions médicamenteuses

Classe de médicaments et autres substances	Exemples	Effets des interactions médicamenteuses
Agents antiviraux	– Indinavir – Ritonavir	Augmentent les benzodiazépines métabolisées par oxydation par le CYP450 3A4.
Antibiotiques	– Érythromycine – Clarithromycine – Troléandomycine	Ralentissent le métabolisme et augmentent les concentrations plasmatiques du midazolam et du triazolam.
Antidépresseurs Antipanique Anxiolytiques	– Fluoxétine – Sertraline – Fluvoxamine – Néfazodone – Désipramine – Imipramine	La fluoxétine, la sertraline et la néfazodone augmentent les concentrations plasmatiques de l'alprazolam, du triazolam et du midazolam en diminuant leur clairance (CYP450 3A4). La fluoxétine et probablement la sertraline et la fluvoxamine diminuent la clairance du diazépam (CYP450 2C19 et 3A4). L'alprazolam augmente les concentrations plasmatiques de la désipramine et de l'imipramine.
Antifongiques	– Kétoconazole – Fluconazole – Itraconazole	Ralentissent le métabolisme et diminuent la demi-vie du chlordiazépoxide et du midazolam.
Bêta-bloquants	– Propranolol	Augmente la demi-vie et diminue la clairance du diazépam.
Cimétidine		Diminue la demi-vie des 2-kéto-benzodiazépines.
Dépresseurs du SNC	– Alcool – Barbituriques	Risque de coma et de dépression respiratoire à doses élevées.
Digoxine		Les benzodiazépines ralentissent le métabolisme et réduisent l'élimination de la digoxine.
Diltiazem		Augmente les concentrations plasmatiques du triazolam et du midazolam (CYP450 3A4).
Disulfirame		Peut augmenter les concentrations plasmatiques de 2-kéto-benzodiazépines.
Jus de pamplemousse		Augmente les concentrations maximales de l'alprazolam, du midazolam et du triazolam.
Neuroleptiques	– Clozapine	Un risque de détresse respiratoire a été rapporté.
Œstrogènes	– Contraceptifs oraux, remplacement hormonal	Peuvent diminuer les concentrations plasmatiques des 2-kéto-benzodiazépines.
Thymorégulateurs	– Carbamazépine – Acide valproïque – Lithium	Accélère le métabolisme et diminue les concentrations plasmatiques de l'alprazolam et du diazépam. Augmente les concentrations plasmatiques du diazépam (diminution de la liaison aux protéines plasmatiques). Augmente les effets pharmacologiques du clonazépam et du lorazépam (ralentissement du métabolisme). Le clonazépam peut augmenter les concentrations plasmatiques du lithium.

classe, comme la gépirone, l'ipsapirone et la tandospirone, sont actuellement en cours de développement.

#### 42.2.4 Indications

La principale indication du buspirone est l'*anxiété généralisée*, mais beaucoup de médecins sont passablement déçus par son efficacité thérapeutique. Cette impression clinique a été récemment étayée par des essais cliniques dans lesquels le buspirone ne s'est pas montré supérieur au placebo dans cette indication (Haskins, Aguiar et Entsuh, 1999).

Le buspirone n'est pas efficace pour le trouble panique. Bien qu'on semble lui attribuer le pouvoir de soulager l'humeur anxieuse et les cognitions s'y rattachant, le buspirone ne s'est pas montré plus efficace que les benzodiazépines auxquelles il a été comparé dans la diminution de la sévérité et de la fréquence des attaques de panique (Pohl et coll., 1989; Sheehan et coll., 1993). Au contraire, il a été rapporté que le buspirone pourrait exacerber les symptômes de panique, un effet qu'expliquerait l'activité  $\alpha_2$ -adrénergique antagoniste de son métabolite actif 1-PP au niveau des autorécepteurs pré-synaptiques du locus coeruleus (Enberg, 1989).

Dans une revue de la littérature qu'ils ont publiée en 1999, Apter et Allen soutiennent qu'on ne peut conférer au buspirone des propriétés antidépressives comme traitement adjuvant de la dépression, étant donné qu'aucune étude contrôlée n'a été menée à ce jour. Cependant, les données recueillies jusqu'ici encouragent de telles recherches.

Certaines études semblent indiquer que le buspirone est efficace dans le traitement du *trouble dysphorique prémenstruel* qui comprend des symptômes anxieux et dépressifs prémenstruels.

Quant au traitement du *TOC*, les études préliminaires rapportées par Apter et Allen (1999) indiquent que le buspirone pourrait être utilisé pour potentialiser les ISRS, du moins chez certains patients. Des études contrôlées devront être faites.

Selon les résultats d'une étude contrôlée, à double insu, menée par Van Vliet et coll. (1997), le buspirone n'est pas efficace pour la *phobie sociale*. Cependant, il pourrait avoir une utilité comme traitement adjuvant de cette pathologie.

On semble reconnaître au buspirone une certaine utilité pour diminuer les *comportements agressifs* et l'*agitation* chez les *patients déments* (Cantillon et coll., 1996). En dépit de l'absence d'un groupe témoin, l'étude de Cantillon et coll. indique que le buspirone est au moins aussi efficace que l'halopéridol pour ces patients.

#### 42.2.5 Contre-indications

Le buspirone pourrait être contre-indiqué chez les patients prenant déjà de la clozapine. Certaines interactions létales ont été rapportées (Anonyme, 1997).

#### 42.2.6 Modalités de prescription

Le buspirone est prescrit à des doses quotidiennes progressivement augmentées allant de 5 à 15 mg 3 fois par jour. La dose maximale de buspirone dépasse rarement les 60 mg par jour. Chez les personnes âgées, la dose quotidienne variera de 15 à 30 mg. L'action thérapeutique débute habituellement après 15 jours de traitement.

#### 42.2.7 Effets secondaires

Lorsqu'on le compare aux benzodiazépines, le buspirone produit moins d'effets secondaires. Les risques d'ataxie chez les personnes âgées sont beaucoup moins grands. Les effets secondaires les plus souvent rapportés (Maxmen et Ward, 1995) sont :

- les effets sur le *système nerveux central* :
  - agitation et nervosité (20 %),
  - somnolence et sédation (12,4 %),
  - céphalées (10,6 %),
  - fatigue et faiblesse (7,6 %),
  - insomnie (6,7 %),
  - rêveries bizarres (5,5 %);
- les effets sur le *système cardiovasculaire*: étourdissements et sensation de tête légère (13,6 %);
- les effets sur le *système gastro-intestinal*:
  - nausées et vomissements (10,8 %),
  - xérostomie (5,3 %).

Les effets du buspirone sur les fonctions cognitives, bien que non nuls, sont mineurs. Le buspirone ne semble pas provoquer de dépendance physique et

son utilisation peut donc être facilement interrompue. Le buspirone ne semble pas non plus donner lieu à un usage toxicomane.

#### 42.2.8 Interactions médicamenteuses

Le fabricant du buspirone met en garde contre son usage en association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), car une hausse de la pression artérielle aurait été rapportée. Les inhibiteurs de cytochrome P450 3A4 comme l'érythromycine et l'itraconazole augmentent les niveaux plasmatiques du buspirone chez l'humain, alors que la rifampicine, un inducteur du cytochrome P450 3A4, provoque une diminution de ces niveaux plasmatiques.

### 42.3 BÊTABLOQUANTS

#### 42.3.1 Pharmacologie

Les bêtabloquants sont des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques. Ils peuvent être sélectifs et bloquer préférentiellement les récepteurs bêta<sub>1</sub> (cardiaques) [aténolol] ou bêta<sub>2</sub> (pulmonaires), ou ils peuvent être non sélectifs (propranolol) et bloquer les deux types de récepteurs. Ils peuvent également exercer une action périphérique et centrale ou uniquement périphérique, selon leur degré de lipophilie.

C'est surtout le propranolol qui a servi dans les études concernant l'action des bêtabloquants sur l'anxiété, mais d'autres bêtabloquants, comme l'aténolol, le nadolol et l'oxprénolol, ont aussi été étudiés.

#### 42.3.2 Mécanismes d'action

L'hypothèse qui sous-tend l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'anxiété est la suivante : les symptômes tels que palpitations, sueurs et tremblements associés aux épisodes anxieux laissent supposer une activation du système sympathique et, donc, adrénergique. Un blocage sympathique devrait *a priori* réduire ces symptômes.

Il existe des variations interindividuelles majeures dans le métabolisme du propranolol avec un effet de premier passage hépatique très important. Cette va-

riation pharmacocinétique interindividuelle explique peut-être en partie le manque de constance des résultats des études cliniques ayant évalué l'efficacité du propranolol dans le trouble panique.

#### 42.3.3 Indications

La seule indication reconnue du propranolol est l'*anxiété de performance*. Les rares études cliniques contrôlées sur l'efficacité des bêtabloquants dans le trouble panique ont donné lieu à des résultats divergents, certaines indiquant que le propranolol pourrait être efficace dans le traitement du trouble panique, alors que d'autres ne lui ont pas trouvé d'effet supérieur à l'effet d'un placebo.

#### 42.3.4 Contre-indications

Les contre-indications classiques sont :

- l'asthme ;
- l'insuffisance cardiaque congestive ;
- la maladie de Raynaud ;
- le diabète insulino-dépendant.

#### 42.3.5 Modalités de prescription

Le propranolol est largement utilisé pour son action ponctuelle sur l'anxiété de performance, à raison de 40 mg de 30 à 60 minutes avant une performance. Pour interrompre une utilisation prolongée, il est conseillé de diminuer graduellement la dose afin d'éviter des phénomènes de retrait.

#### 42.3.6 Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents classiquement décrits (Maxmen et Ward, 1995) sont :

- les effets sur le système nerveux central :
  - paresthésies (20 %),
  - engourdissements (20 %),
  - faiblesse et fatigue (17 %),
  - somnolence et sédation (15 %),
  - pertes de mémoire (11,8 %),
  - dépression (8,9 %),
  - céphalées (8,4 %),

- hallucinations (5,5 %),
- insomnie (5,3 %);
- les effets sur le système cardiovasculaire:
  - bradycardie (20,7 %),
  - mains et pieds froids (20 %),
  - étourdissements et sensation de tête légère (10,5 %),
  - hypotension (9,9 %),
  - œdèmes (9 %),
  - syncope (5 %);
- les effets sur le système gastro-intestinal:
  - anorexie et inappétence (16,6 %),
  - nausées et vomissements (14,8 %),
  - diarrhées (12,5 %);
- les dysfonctions sexuelles (8,7 %);
- les arthralgies (5,5 %).

#### 42.3.7 Interactions médicamenteuses

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit un bêtabloquant en association avec un IMAO, car des crises hypertensives et des bradycardies sévères ont été rapportées avec cette combinaison.

#### 42.4 AUTRES PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS À VISÉE ANXIOLYTIQUE

Les médicaments utilisés pour traiter les troubles dépressifs et les troubles anxieux (ISRS, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], antidépresseurs tricycliques, IMAO, inhibiteurs réversibles de la monoamine-oxydase de type A [IRMAO-A]) sont examinés dans le chapitre 44. Les psychiatres, et dans une moindre mesure les médecins de famille, tendent de plus en plus, et à juste titre, à prescrire ces médicaments en premier recours dans le traitement des troubles anxieux. Ils sont souvent prescrits en combinaison avec des benzodiazépines qui permettent de soulager le patient rapidement en attendant l'effet différé des antidépresseurs utilisés à des fins anxiolytiques. La clomipramine par voie intraveineuse présente un intérêt particulier dans le traitement des cas de TOC réfractaire (Koran, Sallee et Pallanti, 1997).

L'hydroxyzine a des propriétés d'antagoniste du récepteur histaminergique de type 1 ( $H_1$ ) ainsi qu'une activité plus modérée anticholinergique et sérotoninergique. Des études à double insu semblent indiquer que l'hydroxyzine est efficace dans le traitement de l'anxiété généralisée à des doses comprises entre 50 et 100 mg (Ferreri et Hantouche, 1998). Ses effets secondaires les plus fréquents sont une sédation transitoire et une xérostomie. Des études cliniques contrôlées comparant le lorazépam et l'hydroxyzine ont montré une activité anxiolytique similaire, mais moins d'effets secondaires d'ordre cognitif pour l'hydroxyzine (Ferreri et Hantouche, 1998).

La gabapentine et sans doute la prégabaline pourraient être efficaces pour la phobie sociale et le trouble panique; l'inositol le serait pour le TOC et le trouble panique.

Des produits à base de plantes médicinales, tels que le cava-cava et le ginkgo biloba, sont fréquemment utilisés par les patients anxieux, mais l'efficacité de ces phytothérapies n'a pas été rigoureusement testée.

Des limitations touchant les agents anxiolytiques actuellement sur le marché persistent, notamment en ce qui concerne les effets secondaires. Elles doivent stimuler la recherche et l'évaluation de la pertinence clinique d'agents anxiolytiques nouveaux à action spécifique tels que:

- les antagonistes 5-HT<sub>2</sub> (carpipramine, ritansérine);
- les antagonistes 5-HT<sub>3</sub> (tropisétron, ondansétron);
- les antagonistes de type B de la cholécystokinine;
- les agonistes benzodiazépiniques partiels (abécarnil);
- les inhibiteurs des GABA transaminases;
- des dérivés des neurostéroïdes dépourvus d'action périphérique.

#### 42.5 HYPNOTIQUES

Les troubles du sommeil touchent presque tout le monde à un moment donné. Parmi ces troubles du sommeil, l'insomnie est la plus fréquente. Le traitement pharmacologique des insomnies fait appel aux hypnotiques, dont les plus prescrits sont traditionnellement les benzodiazépines. Les problèmes de dépendance associés à l'usage des benzodiazépines ont incité

à se tourner vers de nouveaux hypnotiques non benzodiazépiniques tels la zopiclone, le zolpidem et le zaleplon. Ces molécules constituent des solutions de rechange très intéressantes par rapport aux benzodiazépines. Elles produisent moins d'effets secondaires et ont une faible capacité à induire des réactions de dépendance. Selon le contexte clinique, d'autres molécules plus anciennes (hydrate de chloral, L-tryptophane) peuvent également s'avérer utiles. Le type d'insomnie, le délai et la durée d'action ainsi que les effets secondaires potentiels sont les principaux facteurs de sélection d'un hypnotique. Avant de prescrire un hypnotique, il est important d'identifier précisément le type de trouble du sommeil et son origine (voir le tome I, chapitre 23). Les médicaments hypnotiques sont indiqués dans le traitement des insomnies transitoires et de courte durée qui entraînent une perturbation dans le fonctionnement diurne. Leur usage doit être en principe de courte durée. L'insomnie peut se traduire par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil. Ces particularités devront être prises en compte au moment de choisir un hypnotique. Un début d'action rapide, une durée d'action suffisante et peu d'effets résiduels au réveil sont les propriétés recherchées lorsqu'on prescrit un hypnotique.

### 42.5.1 Benzodiazépines hypnotiques

Les benzodiazépines hypnotiques sont les hypnotiques les plus utilisés. Ces médicaments ont été examinés dans la section 42.1.

Toutes les benzodiazépines ont des propriétés sédatives et hypnotiques et peuvent donc favoriser le sommeil. Les benzodiazépines suivantes sont prescrites plus particulièrement comme hypnotiques (voir les tableaux 42.1, 42.2 et 42.3):

- au Canada: flurazépam, nitrazépam, témazépam, triazolam;
- en France: estazolam, flunitrazépam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, triazolam.

Les benzodiazépines diminuent le temps d'endormissement ainsi que le nombre de réveils nocturnes. Elles modifient l'architecture du sommeil et entraînent le plus souvent une diminution de la durée des stades 3 et 4. Leur action sur le sommeil paradoxal est variable et dépend du type de molécule, de la posologie et du patient.

La prise de benzodiazépines à des fins hypnotiques pendant de longues périodes est controversée. Certaines études n'ont pas trouvé d'épuisement (tolérance) de l'effet hypnotique du flurazépam après 24 semaines de traitement. D'autres études comportant des groupes témoins n'ont relevé aucune différence entre des médicaments actifs (flurazépam, midazolam, triazolam) et le placebo après deux à trois semaines de traitement (Hollister et coll., 1993). Janicak et coll. (1993) signalent qu'aucune action hypnotique des benzodiazépines n'a été démontrée après 12 semaines.

### 42.5.2 Hypnotiques non benzodiazépiniques agissant sur le récepteur gabaergique

De nouveaux hypnotiques non benzodiazépiniques sont désormais offerts comme hypnotiques. La zopiclone, commercialisée au Canada et en France, est un dérivé de la cyclopyrrolone dont le site d'action semble se trouver sur le complexe récepteur GABA au niveau d'un site distinct du site de liaison des benzodiazépines (Wadworth et McTavish, 1993). Cet agent serait rapidement absorbé, avec une biodisponibilité d'environ 80 % (Fernandez et coll., 1995). Sa demi-vie d'élimination serait de cinq heures. La dose habituelle de 7,5 mg à l'heure du coucher doit être révisée à la baisse pour les patients âgés ainsi que pour les insuffisants hépatiques. En ce qui a trait aux interactions avec d'autres médicaments, la vigilance est de mise lorsqu'il est pris en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Des interactions ont été rapportées avec la cimétidine et l'érythromycine, la trimipramine et la carbamazépine.

Le zolpidem est une imidazopyridine qui se fixe sur un sous-type de récepteurs benzodiazépiniques: les récepteurs oméga (Hoehns et Perry, 1993). Cette molécule est aussi absorbée rapidement et sa biodisponibilité est d'environ 70 %. Les deux voies métaboliques qu'elle privilégie sont l'oxydation et l'hydroxylation. La formation des métabolites se fait surtout par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4, avec une contribution minimale du CYP450 1A2 et du CYP450 2D6.

Le zaleplon est un agent de la classe des pyrazolopyrimidines. Il agit au niveau du complexe du récepteur GABA<sub>A</sub>. Le zaleplon est absorbé et éliminé assez rapidement (moins d'une heure). Son métabolisme s'effectue par

l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et par le cytochrome 3A4.

Ces trois molécules ont une demi-vie courte, causent peu de somnolence diurne et sont généralement bien tolérées. Les réactions de dépendance et les rebonds d'insomnie sont rares. Leur efficacité semblable à celle des benzodiazépines et leurs effets secondaires moindres en font des solutions de rechange intéressantes.

### 42.5.3 Antidépresseurs sédatifs

Certains antidépresseurs induisent une sédation en raison de leurs effets cholinergiques et de leur activité de blocage des récepteurs alpha-adrénergiques et sérotoninergiques. Des tricycliques tels que l'amitriptyline, la doxépine et la trimipramine et des antidépresseurs comme la trazodone peuvent donc provoquer une sédation marquée. Il est intéressant de noter que les médicaments antidépresseurs modifient l'architecture du sommeil et que la plupart peuvent réduire le temps de sommeil avec mouvements oculaires rapides (MOR). Les antidépresseurs sont parfois utiles pour corriger des anomalies dans l'architecture du sommeil chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, telles qu'une diminution du temps d'apparition du sommeil avec MOR ou un allongement de la première période de sommeil avec MOR. Lorsqu'ils sont employés à des fins purement hypnotiques, les antidépresseurs sont prescrits selon des doses plus faibles que pour un usage antidépresseur.

### 42.5.4 Antihistaminiques

Les antihistaminiques tels que la diphenhydramine et la doxylamine ont, par leur action sur les récepteurs  $H_1$  centraux, un effet sédatif (habituellement non recherché). Ils sont donc parfois prescrits pour favoriser le sommeil chez des patients pour qui les benzodiazépines sont contre-indiquées. Cependant, selon certaines études, les mesures objectives du sommeil ne sont pas modifiées à la suite de leur administration. Aucune donnée n'existe sur des traitements d'une durée de plus d'une semaine. Ces médicaments peuvent provoquer, du fait de leur manque de spécificité histaminergique, des effets indésirables de type anticholinergique. Les antihistaminiques ne constituent

pas un traitement de première intention et ils doivent être prescrits avec prudence.

### 42.5.5 Hydrate de chloral

L'hydrate de chloral est utilisé en clinique courante (plus souvent au Canada qu'en France). Dans les protocoles de recherche sur des médicaments, c'est l'hypnotique autorisé s'il faut ajouter un somnifère. L'hydrate de chloral diminue le délai d'endormissement et le nombre de réveils. Sa demi-vie varie de 4 à 9,5 heures. La dose usuelle est de 1 à 2 g. Les effets secondaires les plus fréquents sont un goût désagréable dans la bouche, des brûlures d'estomac, des nausées et des vomissements.

### 42.5.6 L-tryptophane

Le L-tryptophane est un acide aminé qui peut réduire le délai d'endormissement et diminuer le nombre de réveils nocturnes chez des patients souffrant d'insomnie. La dose thérapeutique est généralement de 1 g au coucher, mais peut varier de 500 mg à 2 g. Pour favoriser l'absorption du tryptophane, il faut éviter une compétition avec d'autres acides aminés; aucune protéine ne doit donc être consommée trois heures avant la prise du tryptophane, à ingérer une demi-heure avant le coucher avec une boisson sucrée. L'emploi de tryptophane par des patients qui prennent un inhibiteur du recaptage de la sérotonine, de la clomipramine ou de la phénelzine peut entraîner un syndrome sérotoninergique. Peu de données fiables existent sur sa tolérance et sur sa sécurité. Des études animales ont indiqué que le tryptophane pouvait être hépatotoxique. La prescription de ce médicament devra donc être prudente et limitée (Weilburg et Gelenberg, 1991).

\*

\* \*

L'évolution des connaissances en pharmacologie fondamentale et clinique, la mise au point de nouvelles molécules et, bientôt, les données de la pharmacogénétique requièrent du médecin une mise à jour constante de ses connaissances et, surtout, une grande rigueur dans la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques.

## Bibliographie

- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J., et SHADER, R.I.  
1986 «Benzodiazepine hypnotic metabolism: Drug interactions and clinical implications», *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 74, suppl. 332, p. 32-38.
- ANONYME  
1997 «Lethal interaction of clozapine and buspirone», *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, n° 10, p. 1472 [letters to the editor].
- APTER, J.T., et ALLEN, L.A.  
1999 «Buspirone: Future directions», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 19, n° 1, p. 86-93.
- BALDESSARINI, R.J.  
1985 *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*, Cambridge (Mass.), Harvard University Press.
- BALLENGER, J.C.  
1994 «Overview of the pharmacotherapy of panic disorder», dans B.E. Wolfe et J.D. Maser (sous la dir. de), *Treatment of Panic Disorder. A Consensus Development Conference*, Washington (D.C.), American Psychiatric Press, p. 59-72.
- BRADWEJN, J.  
1993 «Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalized anxiety disorder: Clinical issues and future directions», *Can. J. Psychiatry*, vol. 38, suppl. 4, p. 109S-113S.
- BROWN, T.A., et BARLOW, D.H.  
1992 «Comorbidity among anxiety disorders: Implications for treatment and DSM IV», *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 60, p. 835-844.
- BUSTO, U., et coll.  
1989 «Benzodiazepine use and abuse in Canada», *CMAJ*, vol. 141, p. 917-921.
- CANTILLON, M., et coll.  
1996 «Buspirone vs haloperidol: A double-blind for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease», *Am. J. Psychiatry*, vol. 4, p. 263-267.
- CHOUINARD, G., et coll.  
1983 «New concepts in benzodiazepine therapy: Rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines», *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 7, p. 669-673.  
1982 «Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: A double-blind, placebo-controlled study», *Psychopharmacology*, vol. 77, p. 229-233.
- CHOUINARD, G., LEFKO-SINGH, K., et TEBOUL, E.  
1999 «Metabolism of anxiolytics and hypnotics: Benzodiazepines, buspirone, zopiclone, zolpidem», *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 19, n° 4, p. 533-552.
- COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC  
1997 «Recommandations concernant l'utilisation prolongée des benzodiazépines», *Le Collège*, vol. 37, n° 3, p. 23-24.
- ENBERG, G.  
1989 «A metabolite of buspirone increases locus coeruleus activity via alpha<sub>2</sub>-receptor blockade», *J. Neural. Transm.*, vol. 76, p. 91-98.
- FERNANDEZ, C., et coll.  
1995 «Clinical pharmacokinetics of zopiclone», *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 29, p. 431-441.
- FERRERI, M., et HANTOUCHE, E.-G.  
1998 «Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder», *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 98, suppl. 393, p. 102-108.
- FULTON, B., et BROGDEN, R.N.  
1997 «Buspirone: An updated review of its clinical pharmacology and therapeutic applications», *CNS Drugs*, vol. 7, p. 68-88.
- GAMMANS, R.E., et coll.  
1984 «The relationship between buspirone bioavailability and dose in healthy subjects», *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 6, p. 139-145.
- GAMMANS, R.E., MAYOL, R.F., et LABUDDE, J.A.  
1985 «Metabolism and disposition of buspirone», *Am. J. Med.*, vol. 80, suppl. 3b, p. 41-51.
- GREENBLATT, D.J., et coll.  
1982 «Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular and oral lorazepam», *J. Pharm. Sci.*, vol. 71, p. 248-252.
- GREENBLATT, D.J., SHADER, R.I., et ABERNETHY, D.R.  
1983 «Current status of benzodiazepines», *N. Engl. J. Med.*, vol. 309, p. 354-358 et 410-415.
- HAEFELY, W.E., et coll.  
1993 «The multiplicity of actions of benzodiazepine receptor ligands», *Can. J. Psychiatry*, vol. 38, suppl. 4, p. 102S-108S.
- HARVEY, S.C.  
1985 «Hypnotics and sedatives», dans A.G. Gilman, L.S. Goodman et A. Gilman (sous la dir. de), *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7<sup>e</sup> éd., New York, Macmillan, p. 339-371.
- HASKINS, J.T., AGUIAR, R.L., et ENTSUAH, R.  
1999 «Communication présentée à l'American Psychiatric Meeting, Washington.
- HINDMARCH, I.  
1990 «Review and conclusion», dans I. Hindmarch et coll. (sous la dir. de), *Benzodiazepines: Current Concepts. Biological, Clinical and Social Perspectives*, Chichester, John Wiley & Sons, p. 273.

- HOEHNS, J.D., et PERRY, P.J.  
1993 «Zolpidem: A non benzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia», *Clinical Pharmacy*, n° 11, p. 814-828.
- HOLLANDER, E., SIMEON, D., et GORMAN, J.M.  
1994 «Anxiety disorders», dans R.E. Hales, S.C. Yudofsky et J.A. Talbott (sous la dir. de), *Textbook of Psychiatry*, Washington (D.C.), American Psychiatric Press, p. 495-562.
- HOLLISTER, L.E., et coll.  
1993 «Clinical uses of benzodiazepines», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol.13, n° 6, suppl. 1, p.1S-168S.
- JAJOO, H.K., et coll.  
1989 «Metabolism of the antianxiety drug buspirone in human subjects», *Drug Metab. Dispos.*, vol. 17, p. 634-640.
- JANICAK, P.G., et coll.  
1993 «Treatment with antianxiety/sedative-hypnotic agents», dans *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*, Baltimore, Williams & Wilkins, p. 413-441.
- KORAN, L.M., SALLEE, F.R., et PALLANTI, S.  
1997 «Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder», *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, n° 3, p. 396-401.
- LABELLE, A., et LAPIERRE, Y.D.  
1993 «Anxiety disorders. Part 2: Pharmacotherapy with benzodiazepines», *Can. Fam. Physician*, vol. 39, p. 2205-2213.
- MAHMOOD, I., et SAHAJWALLA, C.  
1999 «Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug», *Clin. Pharmacokinetics*, vol. 36, n° 4, p. 277-287.
- MARKS, J.  
1985 *The Benzodiazepines: Use, Overuse, Misuse, Abuse*, 2° éd., Lancaster (Pa.), MTP Press.
- MAXMEN, J.S., et WARD, N.G.  
1995 *Psychotropic Drugs Fast Facts*, 2° éd., New York, W.W. Norton.
- MAYOL, R.F., et coll.  
1985 «Pharmacokinetics and disposition of 14-C-buspirone HCL after intravenous and oral dosing in man», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 37, p. 210, résumé n° B36.
- NELSON, J., et CHOUINARD, G.  
1999 «Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: Pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal», *Canadian Journal of Pharmacology*, vol. 6, n° 2, p. 69-83.
- NORDEN, M.J.  
1994 «Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors», *Depression*, vol. 2, p. 109-112.
- PECKNOLD, J.C.  
1994 «Serotonin 5-HT1A agonists: A comprehensive review», *CNS Drugs*, vol. 2, p. 234-251.
- PEROUTKA, S.J.  
1988 «5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: Molecular, biochemical and physiological characterization», *Trends Neurosci.*, vol. 11, p. 496-500.
- PETERSON, H., et LADER, M.  
1984 *Dependence on Tranquilizers*, New York, Oxford University Press.
- POHL, R., et coll.  
1989 «Serotonergic anxiolytics in the treatment of panic disorder: A controlled study with buspirone», *Psychopathology*, vol. 22, suppl. 1, p. 60-67.
- PRIMEAU, F.  
1992 «Principes généraux en psychopharmacologie gériatrique», *Le Clinicien*, vol. 17, n° 12, p. 67-77.
- RICKELS, K.  
1986 «The clinical use of hypnotics: Indications for use and the need for a variety of hypnotics», *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 74 (suppl.), p. 132-141.
- RICKELS, K., et coll.  
1993 «Antidepressant for the treatment of generalized anxiety disorder», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 50, p. 884-895.
- RICKELS, K., et SCHWEIZER, E.  
1993 «The treatment of generalized anxiety disorder in patients with depressive symptomatology», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 54, suppl. 1, p. 20-23.
- ROSENBAUM, J., et GELENBERG, A.J.  
1991 «Anxiety», dans A.J. Gelenberg, E.L. Bassuk et S.C. Schoonover (sous la dir. de), *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs*, 3° éd., New York, Plenum, p. 179-218.
- ROY-BYRNE, P.P., et coll.  
1990 «Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 47, p. 534-538.
- SCHNEIDER, N.G., et coll.  
1996 «Efficacy of buspirone in smoking cessation: A placebo-controlled trial», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 60, p. 568-575.
- SCHWEIZER, E., et RICKELS, K.  
1998 «Benzodiazepine dependence and withdrawal: A review of the syndrome and its clinical management», *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 98, suppl. 393, p. 95-101.
- SCHWEIZER, E., RICKELS, K., et UHLENHUTH, E.H.  
1995 «Issues in the long term treatment of anxiety disorders», dans F.E. Bloom et D.J. Zkupfer (sous la dir. de), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York, Raven Press, p. 1349-1359.

SHAEFER, M.S.

1987 «The newer benzodiazepines lorazepam and midazolam», *Seminars in Interventional Radiology*, vol. 4, p. 173-178.

SHEEHAN, D.V., et coll.

1993 «The relative efficacy of high dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: A double-blind placebo-controlled study», *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 88, p. 1-11.

TASK FORCE ON BENZODIAZEPINE DEPENDENCY

1990 *Benzodiazepine Dependency, Toxicity, and Abuse, A Task Force Report of the American Psychiatric Association*, Washington (D.C.), American Psychiatric Association.

TEBOUL, E., et CHOUINARD, G.

1991 «A guide to benzodiazepine selection. Part II: Clinical aspects», *Can. J. Psychiatry*, vol. 36, p. 62-73.

TUNNIELIFF, G.

1991 «Molecular basis of buspirone's anxiolytic action», *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 69, p. 149-156.

VAN VLIET, I.M., et coll.

1997 «Clinical effects of buspirone in social phobia: A double-blind placebo-controlled study», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 58, p. 164-168.

WADSWORTH, A.N., et MCTAVISH, D.

1993 «Zopiclone: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic», *Drugs Aging*, vol. 3, n° 5, p. 441-459.

WEIERSHAUSEN, U.

1985 «Pharmacokinetic considerations in the treatment of chronic anxiety», dans D.E. Smith et D.R. Wesson (sous la dir. de), *The Benzodiazepines: Current Standards for Medical Practice*, Lancaster (Pa.), MTP Press.

WEILBURG, J.B., et GELENBERG, A.J.

1991 «Insomnia», dans A.J. Gelenberg, E.L. Bassuk et S.C. Schoonover (sous la dir. de), *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs*, 3<sup>e</sup> éd., New York, Plenum, p. 219-240.

WEISSMAN, M.N.

1988 «The epidemiology of anxiety disorders: Rates, risks, and familial patterns», *J. Psychiatr. Res.*, vol. 22, p. 99-114.

WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION TASK FORCE REPORT

1996 *Programme on Substance Abuse. Rational Use of Benzodiazepines*, Genève, World Health Organization.

### Lectures complémentaires

BEZCHLIBNYK-BUTLER, K.Z., et JEFFRIES, J.J.

(sous la dir. de)

2000 *The Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 10<sup>e</sup> éd., Toronto, Hogrefe & Huber Publishers (principalement la partie intitulée «Anxiolytic Agents», p. 102-116).

1989 *Les benzodiazépines*, 2<sup>e</sup> éd., Paris, Ellipse.

WOLFE, B.E., et MASER, J.D.

1994 *Treatment of Panic Disorder. A Consensus Development Conference*, Washington (D.C.), American Psychiatric Press.

## CHAPITRE 43

# Antipsychotiques

**ALAIN LABELLE, M.D., F.R.C.P.C.**

Psychiatre, directeur du Programme de schizophrénie de l'Hôpital Royal Ottawa  
Professeur adjoint au Département de psychiatrie de l'Université d'Ottawa

**YVON D. LAPIERRE, M.D., F.R.C.P.C.**

Psychiatre, directeur général de l'Institut de recherche en santé mentale (Ottawa)  
Professeur au Département de psychiatrie de l'Université d'Ottawa

**BARRY D. JONES, M.D., F.R.C.P.C., F.A.C.P.**

Psychiatre à l'Hôpital Royal Ottawa  
Professeur au Département de psychiatrie de l'Université McMaster (Hamilton)

## PLAN

---

- 43.1 Pharmacologie
- 43.2 Mécanismes d'action
- 43.3 Classification
- 43.4 Indications et contre-indications
- 43.5 Modalités de prescription
  - 43.5.1 Choix d'un antipsychotique
  - 43.5.2 Début du traitement par les antipsychotiques
  - 43.5.3 Traitement d'entretien
  - 43.5.4 Traitement des affections réfractaires
  - 43.5.5 Conditions particulières
    - Grossesse • Vieillesse
  - 43.5.6 Facteurs influençant la réponse thérapeutique
- 43.6 Effets secondaires
  - 43.6.1 Effets extrapyramidaux
    - Parkinsonisme • Dystonie aiguë • Dystonie tardive • Akathisie • Dyskinésie tardive
    - Syndrome neuroleptique malin
  - 43.6.2 Autres effets secondaires symptomatiques
  - 43.6.3 Variations des mesures biologiques
- 43.7 Interactions médicamenteuses
- 43.8 Validation des résultats

### Bibliographie

### Lectures complémentaires

### Annexe : Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux

## CHAPITRE 43

# Antipsychotiques

**ALAIN LABELLE, M.D., F.R.C.P.C.**

Psychiatre, directeur du Programme de schizophrénie de l'Hôpital Royal Ottawa  
Professeur adjoint au Département de psychiatrie de l'Université d'Ottawa

**YVON D. LAPIERRE, M.D., F.R.C.P.C.**

Psychiatre, directeur général de l'Institut de recherche en santé mentale (Ottawa)  
Professeur au Département de psychiatrie de l'Université d'Ottawa

**BARRY D. JONES, M.D., F.R.C.P.C., F.A.C.P.**

Psychiatre à l'Hôpital Royal Ottawa  
Professeur au Département de psychiatrie de l'Université McMaster (Hamilton)

## PLAN

- 43.1 Pharmacologie
- 43.2 Mécanismes d'action
- 43.3 Classification
- 43.4 Indications et contre-indications
- 43.5 Modalités de prescription
  - 43.5.1 Choix d'un antipsychotique
  - 43.5.2 Début du traitement par les antipsychotiques
  - 43.5.3 Traitement d'entretien
  - 43.5.4 Traitement des affections réfractaires
  - 43.5.5 Conditions particulières
    - *Grossesse* • *Viellèsse*
  - 43.5.6 Facteurs influençant la réponse thérapeutique
- 43.6 Effets secondaires
  - 43.6.1 Effets extrapyramidaux
    - *Parkinsonisme* • *Dystonie aiguë* • *Dystonie tardive* • *Akathisie* • *Dyskinésie tardive*
    - *Syndrome neuroleptique malin*
  - 43.6.2 Autres effets secondaires symptomatiques
  - 43.6.3 Variations des mesures biologiques
- 43.7 Interactions médicamenteuses
- 43.8 Validation des résultats

### Bibliographie

### Lectures complémentaires

### Annexe : Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux

La psychopharmacologie moderne débute peu après 1950, à la suite de la découverte des effets psychotropes de la réserpine et de la chlorpromazine. On remarque alors que la réserpine, employée dans le traitement de l'hypertension, a des effets anxiolytiques chez les patients hypertendus. Quant à la chlorpromazine, c'est Laborit (Laborit, Huguenard et Alluaume, 1952) qui, y recourant pour des chirurgies majeures, observe qu'elle exerce, chez ses patients, une action calmante et tranquillisante sans par ailleurs provoquer un trop grand amoindrissement des facultés. Son utilisation s'est étendue de l'anesthésie à la psychiatrie après que Delay, Deniker et Harl (1952) eurent démontré l'efficacité de cette molécule dans le traitement des psychoses aiguës. Ils avaient noté non seulement un effet tranquilisant, mais aussi une réduction des symptômes psychotiques chez les malades schizophrènes. Depuis, la supériorité des antipsychotiques sur le placebo et sur d'autres formes de traitement (psychothérapie, thérapie de groupe, thérapie de milieu et électrochocs) a été largement démontrée dans le cas de la schizophrénie (May, 1969).

Si l'efficacité des neuroleptiques dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie tels les hallucinations, le délire et l'agitation ne faisait plus de doute, leurs effets sur les symptômes négatifs comme le retrait et l'émoussement de l'affect restaient controversés. Jusqu'à tout récemment, la mise au point de nouveaux neuroleptiques avait surtout permis de corriger le tableau des effets secondaires de cette classe de médicaments (Saraceno, Tognoni et Garattini, 1993). De nouveaux antipsychotiques, dits « atypiques » à cause du peu d'effets parkinsoniens qu'ils entraînent chez le patient, sont maintenant sur le marché. Cette nouvelle classe d'antipsychotiques présente aussi l'avantage d'agir plus efficacement sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et pourrait entraîner une amélioration des capacités cognitives.

### 43.1 PHARMACOLOGIE

À l'exception du sulpiride (une benzamide, classe de médicaments qui n'est encore commercialisée qu'en Europe), tous les antipsychotiques ont des propriétés pharmacocinétiques communes, étant des composés hautement lipophiles. Ils sont bien absorbés par le

tractus gastro-intestinal, mais leur disponibilité systémique reste basse en raison d'un métabolisme entérohépatique élevé. Sauf en ce qui concerne le sulpiride, l'excrétion rénale des molécules inchangées est négligeable.

Les antipsychotiques se lient hautement aux protéines plasmatiques. La plupart sont lipophiles et se distribuent dans les tissus graisseux. Ce grand volume de distribution implique que les concentrations plasmatiques, après une dose unique, sont basses et souvent difficiles à déterminer à cause des liens avec les composantes tissulaires et des dépôts dans les tissus graisseux (Balant-Gorgia, Balant et Andreoli, 1993). La lipophilie des antipsychotiques facilite le passage de la barrière hémato-encéphalique.

En général, les neuroleptiques de haute puissance (halopéridol, fluphénazine, etc.) ne produisent pas de métabolites actifs cliniquement, tandis que les antipsychotiques de faible puissance (chlorpromazine, thioridazine, etc.) ont habituellement plusieurs métabolites actifs. Le coefficient d'extraction hépatique et la clairance systémique (de 30 à 60 L/h) des antipsychotiques sont élevés. Les demi-vies autour de 24 heures sont obtenues seulement à cause des volumes de distribution qui sont de près de 100 L, ce qui permet une libération progressive à partir du tissu graisseux. Ce facteur est important pour maintenir les concentrations de pointe et d'équilibre dans des limites raisonnables. Dans des conditions normales, la pharmacocinétique des antipsychotiques est linéaire, et les concentrations d'équilibre indiquent l'existence d'une variabilité interindividuelle. Cela fait qu'en pratique l'utilité de la mesure des concentrations plasmatiques se limite à la détermination des patients qui métabolisent rapidement et à la mise au jour de problèmes d'observance (Schwartz et Brotman, 1992). Du côté des antipsychotiques atypiques, la rispéridone est métabolisée en un produit actif, la hydroxy-9 rispéridone, ce qui maintient des concentrations de produits actifs similaires, que les patients aient un métabolisme rapide ou lent.

Les préparations à action prolongée (voir la section 43.3, tableau 43.3, p. 1166) injectées dans le muscle, en solution à base d'huile, sont lentement libérées du site d'injection. La diffusion du médicament est probablement le facteur limitatif du point de vue pharmacocinétique, puisque l'hydrolyse enzymatique de l'ester est très rapide. Donc, le taux d'élimination apparent est réglé par le taux de libération et non par le taux de

métabolisme hépatique. Il faut parfois jusqu'à trois mois pour que la concentration plasmatique atteigne son état d'équilibre, bien que les concentrations plasmatiques mesurées une semaine après une première injection soient habituellement assez près des valeurs d'équilibre attendues. Les demi-vies d'élimination des préparations à action prolongée sont longues. Il en résulte une diminution progressive des concentrations plasmatiques après la cessation des injections. Ainsi, l'effet thérapeutique aussi bien que les effets secondaires peuvent persister pendant plusieurs semaines. Des facteurs tels que l'huile solvant, l'acide de l'ester, le volume de tissu adipeux au site de l'injection ainsi que le degré d'obésité du patient peuvent modifier la pharmacocinétique des neuroleptiques à action prolongée (Balant-Gorgia, Balant et Andreoli, 1993).

### 43.2 MÉCANISMES D'ACTION

Le mécanisme d'action des neuroleptiques est le fondement de la théorie dopaminergique de la schizophrénie élaborée dans la foulée de l'introduction des antipsychotiques, en 1952. Les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques *in vitro* et *in vivo*. La lumière faite sur le mécanisme d'action de ces médicaments a permis de formuler l'hypothèse d'une étiologie biologique de la schizophrénie fondée sur la détermination du site d'action de ces médicaments. La théorie implique donc une recherche du site primaire d'action des médicaments neuroleptiques, suivie d'une recherche de dysfonctionnements de ce

site dans la schizophrénie. Cliniquement, l'effet antipsychotique des différents neuroleptiques est lié à leur capacité de bloquer les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. L'efficacité des antipsychotiques serait donc reliée au blocage des récepteurs D<sub>2</sub> des faisceaux méso-corticaux et méso-limbiques, leurs effets extrapyramidaux, au faisceau nigro-strié et leurs effets sur la prolactine, au faisceau tubéro-infundibulaire. La théorie dopaminergique est aussi soutenue par des études de tissu cérébral de patients schizophrènes décédés, qui ont montré une augmentation du nombre des récepteurs D<sub>2</sub> indépendante de la prise de neuroleptiques avant le décès.

Le clonage récent des récepteurs dopaminergiques vient appuyer l'hypothèse dopaminergique et la conclusion que les concentrations thérapeutiques d'antipsychotiques agissent sur les récepteurs D<sub>2</sub>, sauf pour ce qui est de la clozapine dont le mode d'action demeure énigmatique. Les études d'occupation des récepteurs de la sérotonine de type 5-HT<sub>2</sub> et des récepteurs D<sub>2</sub> au moyen de la tomographie par émission de positrons étayent aussi cette conclusion (Kapur, Zipursky et Remington, 1999; Nyberg et coll., 1993).

Les antipsychotiques atypiques bloquent mieux les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> que les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Cette propriété pourrait contribuer à l'amélioration du profil d'efficacité et d'innocuité des antipsychotiques (voir le tableau 43.1).

Il est maintenant considéré que l'étiologie de la schizophrénie serait hétérogène et que la sérotonine (5-HT) jouerait un rôle dans les anomalies de la

TABLEAU 43.1 Action et effets secondaires des antipsychotiques classiques et atypiques

Action et effets secondaires	Antipsychotiques classiques	Antipsychotiques atypiques
Blocage 5-HT <sub>2</sub> et D <sub>2</sub>	< 1	> 1
Efficacité pour symptômes positifs	Oui	Oui
Efficacité pour symptômes négatifs	Incertaine	Oui
Efficacité pour symptômes affectifs	Incertaine	Oui
Efficacité pour symptômes cognitifs	Non	Oui
Parkinsonisme	Oui	Rare
Dyskinésie tardive	Oui	Risque diminué
Hyperprolactinémie	Oui	Diminuée sauf pour rispéridone
Risque de gain pondéral	Oui	Augmenté

neurotransmission. L'ajout d'un antagoniste 5-HT<sub>2</sub> sélectif à une médication neuroleptique classique amènerait une atténuation non seulement des symptômes positifs, mais aussi des symptômes négatifs de la schizophrénie, tout en réduisant les symptômes extrapyramidaux. La clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone exercent ces deux mécanismes d'action d'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et d'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>.

### 43.3 CLASSIFICATION

Les antipsychotiques ont été classifiés selon leurs effets cliniques, leurs structures chimiques, leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques et, plus récemment, selon qu'ils sont typiques ou atypiques. De nouvelles classifications fondées sur les affinités des molécules pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et autres verront bientôt le jour. Dans les années 50, on croyait à tort que l'efficacité de ces médicaments était liée à leurs effets neurologiques comme le parkinsonisme, d'où le nom de neuroleptiques. Aujourd'hui, les nouveaux produits offerts entraînent peu de ces effets parkinsoniens tout en étant efficaces dans le traitement de la psychose; on les appelle antipsychotiques atypiques.

Lambert et Revol ont été, en 1960, les premiers à élaborer une classification des neuroleptiques en fonction de leurs effets cliniques. Celle-ci se présente comme un continuum de gauche à droite, les neuroleptiques les plus sédatifs étant situés à l'extrême gauche et les incisifs, à l'extrême droite (voir la figure 47.1, p. 1245). Les dérivés de gauche telle la méthotréméprazine, qui sont plus sédatifs, ont des effets hypotenseurs et anticholinergiques plus marqués et entraînent moins de réactions extrapyramidales. Des doses plus élevées sont nécessaires pour obtenir un même effet antipsychotique. Ils sont maintenant considérés comme des composés de faible puissance ayant un large spectre d'action sur les différents types de récepteurs. Les neuroleptiques incisifs, ou dérivés de droite, comme l'halopéridol, sont moins sédatifs, n'ont que peu d'effets hypotenseurs et anticholinergiques, voire aucun, et sont plus susceptibles de provoquer des effets extrapyramidaux. Une dose moindre produit les mêmes effets antipsychotiques. Ils sont aujourd'hui connus comme des composés de haute puissance et montrent une plus grande affinité pour les récepteurs

dopaminergiques. Précisons que la notion de puissance n'est pas ici synonyme d'efficacité; elle renvoie plutôt à la dose requise pour entraîner un effet thérapeutique.

Le tableau 43.2 présente une classification des différents antipsychotiques selon leur structure chimique et la posologie recommandée et donne leur équivalence par rapport à la chlorpromazine. L'affinité spécifique d'un neuroleptique pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> détermine sa puissance. Les neuroleptiques qui sont de 1 à 4 fois plus puissants que la chlorpromazine sont dits de faible puissance (*low potency*); ceux qui sont 20 fois plus puissants que la chlorpromazine sont définis comme des neuroleptiques de haute puissance (*high potency*). En général, les neuroleptiques de faible puissance ont une moins grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et se lient à d'autres récepteurs, tels que les récepteurs muscariniques, alpha-adrénergiques, histaminiques, sérotoninergiques et dopaminergiques D<sub>1</sub>. Les benzamides font exception à cette classification, car, tout en étant de faible puissance selon la posologie, elles possèdent une forte affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub>. Les neuroleptiques de haute puissance produisent leur effet thérapeutique par leur affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub>. Pourtant, les nouveaux antipsychotiques ont d'aussi bons effets thérapeutiques tout en bloquant moins les récepteurs D<sub>2</sub> et en ayant un large spectre d'action pharmacologique. Seuls les neuroleptiques de haute puissance sont produits en préparations à action prolongée pouvant être administrées une ou deux fois par mois (voir le tableau 43.3).

Le terme « antipsychotiques atypiques » désigne, au sens large, des médicaments qui entraînent peu d'effets secondaires de type parkinsonien, voire aucun. De façon plus précise, l'atypie se rattache notamment à l'absence d'induction de catalepsie chez l'animal de laboratoire ainsi qu'à l'affinité supérieure pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques de ces composés. La clozapine, les différentes benzamides et les nouveaux antipsychotiques (rispéridone, olanzapine, quétiapine, ziprasidone) sont classés comme atypiques. En plus de produire peu d'effets secondaires de type neurologique, les molécules « atypiques » sont en général plus efficaces dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Ces composés semblent aussi mieux combattre les symptômes anxio-dépressifs et cognitifs et favoriser une amélioration de la qualité de vie du patient.

**TABLEAU 43.2 Antipsychotiques selon leur structure chimique, posologie recommandée et équivalence par rapport à la chlorpromazine**

Nom scientifique	Nom commercial (®)		Posologie			Équivalence par rapport à la chlorpromazine 1 000 mg
	Canada	France	Dose initiale	Dose d'entretien	Dose maximale	
<b>Antipsychotiques atypiques</b>						
<i>Benzisoxazole</i> Risperidone	Risperdal	Risperdal	1 à 2 mg	2 à 6 mg	16 mg	20 mg
<i>Benzothiazolypipérazine</i> Ziprasidone	n.c.*	n.c.	20 à 40 mg	80 à 160 mg	(non établie)	(inconnue)
<i>Dibenzodiazépine</i> Clozapine	Clozaril	Leponex	12,5 à 25 mg	300 à 500 mg	900 mg	500 mg
<i>Dibenzothiazépine</i> Quétiapine	Seroquel	Seroquel	50 à 100 mg	400 à 600 mg	800 mg	(inconnue)
<i>Thiénobenzodiazépine</i> Olanzapine	Zyprexa	Zyprexa	5 à 10 mg	5 à 20 mg	40 mg	50 mg
<b>Antipsychotiques typiques</b>						
<i>Benzamides</i> Amisulpride	n.c.	Solian syndrome déficitaire syndrome productif	50 à 250 mg 600 à 1 200 mg	50 à 250 mg 600 à 1 200 mg	1 200 mg	(ne s'applique pas)
Sulpiride	n.c.	Dogmatil	400 à 1 200 mg	1 200 à 1 800 mg	1 800 mg	(ne s'applique pas)
<i>Butyrophénone</i> Halopéridol	Haldol	Haldol	2 à 5 mg	10 à 15 mg	40 mg	20 mg
<i>Dibenzoxazépine</i> Loxapine	Loxapac	Loxapac	20 à 50 mg	60 à 100 mg	250 mg	150 mg
<i>Diphénylbutylpipéridine</i> Pimozide	Orap	Orap	2 à 4 mg	2 à 10 mg	20 mg	20 mg
<i>Phénothiazines aliphatiques</i> Chlorpromazine	Largactil	Largactil	50 à 100 mg	200 à 400 mg	1 000 mg	1 000 mg
Méthotriméprazine	Nozinan	Nozinan	50 à 100 mg	100 à 200 mg	1 000 mg	700 mg
<i>Phénothiazines pipéraziniques</i> Fluphénazine	Moditen	Moditen	2 à 10 mg	1 à 5 mg	40 mg	20 mg
Perphénazine	Trilafon	Trilifan	12 à 24 mg	8 à 24 mg	64 mg	100 mg
Thiopropérazine	Majeptil	Majeptil	5 mg	30 à 40 mg	90 mg	50 mg
Trifluopérazine	Stélazine	Terfluzine	2 à 15 mg	6 à 20 mg	80 mg	50 mg
<i>Phénothiazines pipéridiniques</i> Mésoridazine	Serentil	n.c.	75 à 150 mg	100 à 200 mg	400 mg	500 mg
Péricyazine	Neuleptil	Neuleptil	15 à 60 mg	7,5 à 45 mg	60 mg	150 mg
Thioridazine	Mellaril	Melleril	25 à 150 mg	75 à 400 mg	800 mg	1 000 mg
<i>Thioxanthènes</i> Flupenthixol	Fluanxol	Fluanxol	3 mg	3 à 6 mg	12 mg	40 mg
Thiothixène	Navane	n.c.	5 à 10 mg	15 à 30 mg	60 mg	40 mg
Zuclopenthixol	Clopixol	Clopixol	10 à 50 mg	20 à 40 mg	100 mg	200 mg

\* Ce produit est vendu aux États-Unis sous le nom Geodon®.  
n.c. : non commercialisé.

**TABLEAU 43.3 Neuroleptiques à action prolongée et posologie**

Nom scientifique	Nom commercial (®)		Posologie			Équivalence*
	Canada	France	Dose initiale	Dose d'entretien	Dose maximale	
Flupenthixol (décanoate de)	Fluanxol Dépôt	Fluanxol LP	20 à 40 mg	20 à 40 mg, toutes les 2 ou 3 semaines	80 mg, toutes les 2 ou 3 semaines	15 mg
Fluphénazine (décanoate de)	Modecate	Modecate	2,5 à 12,5 mg	12,5 à 50 mg, toutes les 2, 3 ou 4 semaines	50 à 100 mg, toutes les 3 ou 4 semaines	25 mg
Fluphénazine (éнанthate de)	Moditen	Moditen AP	2,5 à 12,5 mg	12,5 à 50 mg, toutes les 2 semaines	100 mg, toutes les 2 semaines	25 mg
Halopéridol (décanoate d')	Haldol LA	Haldol DeCanoas	50 à 150 mg	25 à 300 mg, toutes les 3 ou 4 semaines	300 à 400 mg, toutes les 4 semaines	50 mg
Pipotiazine (palmitate de)	Piportil L4	Piportil L4	25 à 50 mg	50 à 100 mg, toutes les 4 semaines	250 mg, toutes les 4 semaines	50 mg
Zuclopenthixol (acétate de)	Clopixol-Acuphase	Clopixol Action semi-prolongée	50 à 150 mg, tous les 2 ou 3 jours	n.a.	150 mg/jour pendant 4 jours	n.a.
Zuclopenthixol (décanoate de)	Clopixol Dépôt	Clopixol Action prolongée	100 à 200 mg	150 à 300 mg, toutes les 2, 3 ou 4 semaines	400 mg, toutes les 2 semaines	100 mg

\* Les équivalences sont données en mg par 2 semaines et correspondent à 10 mg/jour d'halopéridol par voie orale.  
n.a. : ne s'applique pas.

#### 43.4 INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Les indications possibles des antipsychotiques comprennent les psychopathologies comme telles, mais aussi des symptômes spécifiques de certaines psychopathologies, comme l'agitation dans le retard mental et les symptômes psychotiques temporaires dans les troubles de la personnalité (voir le tableau 43.4). La schizophrénie est sans aucun doute l'indication première. Toutefois, la distinction entre symptômes négatifs et états dépressifs est cruciale, car la dépression associée à la schizophrénie et aux troubles bipolaires pourra nécessiter l'emploi d'antidépresseurs, alors que ceux-ci ne sont habituellement pas indiqués pour combattre les symptômes négatifs chez le patient schizophrène (Balant-Gorgia, Balant et Andreoli, 1993).

Les antipsychotiques sont indiqués dans le trouble psychotique bref, qui se caractérise par l'apparition soudaine de symptômes psychotiques d'une durée d'au moins quelques heures, mais inférieure à un mois, avec un retour éventuel au niveau de fonctionnement

prémorbide. Pour les épisodes aigus, la dose d'antipsychotique est la même que pour une exacerbation aiguë de schizophrénie. Cependant, il semble qu'après deux ou trois jours la dose puisse être diminuée plus rapidement que dans les cas de phase aiguë de schizophrénie.

Quoique les stabilisateurs de l'humeur tels que le lithium ou la carbamazépine constituent la base du traitement à long terme des patients souffrant d'un trouble maniaco-dépressif, ceux-ci pourront recevoir des antidépresseurs durant les épisodes dépressifs et des antipsychotiques durant les épisodes maniaques pour obtenir un effet sédatif ou cataleptique. Le traitement par les antipsychotiques est habituellement limité à la durée de la phase maniaque.

Les autres indications des neuroleptiques concernent, en règle générale, les traitements de courte durée, par exemple pour supprimer des manifestations spécifiques, comme l'agitation ou l'impulsivité. Les antipsychotiques sont aussi indiqués pour le traitement symptomatique de psychopathologies réfractaires à d'autres thérapies, comme les troubles affectifs,

**TABLEAU 43.4 Indications des antipsychotiques**

Indications globales
Schizophrénie
Trouble schizophréniforme
Trouble schizo-affectif
Psychose réactionnelle brève
Trouble délirant
Folie à deux
Psychose avec début en post-partum
Trouble affectif bipolaire avec éléments psychotiques
Trouble affectif unipolaire avec éléments psychotiques
Trouble affectif réfractaire
Forme sévère de troubles anxieux
Trouble obsessionnel-compulsif avec éléments psychotiques
Trouble obsessionnel-compulsif réfractaire
Syndrome de Gilles de la Tourette
Indications pour traitements de courte durée et/ou pour symptômes cibles
Retard mental (agitation, trouble du comportement)
Trouble de l'impulsivité atypique
Autisme
Certains délires (agitation, symptômes psychotiques)
Certains symptômes de démence (agitation, idées délirantes, hallucinations)
Trouble délirant organique
Trouble affectif organique
Trouble de la personnalité organique
Personnalité limite avec symptômes psychotiques
Personnalité schizotypique
État de stress post-traumatique avec symptômes psychotiques
Éjaculation précoce

le trouble obsessionnel-compulsif, ou encore dans les formes sévères de troubles anxieux. Des agents spécifiques de cette classe de médicaments, comme l'halopéridol ou le pimozide, sont aussi utiles pour supprimer les symptômes du syndrome de Gilles de la Tourette, mais on doit alors débiter le traitement par de très faibles doses.

Mis à part les allergies et la sensibilité à un antipsychotique particulier, il y a très peu de contre-indications. Une prudence s'impose en présence d'his-

toires d'intoxication ou de syndrome neuroleptique malin. Le risque de dyskinésie tardive et la possibilité que celle-ci devienne irréversible comportent une composante médico-légale. Il faudra donc documenter son évolution et l'information donnée au patient et à sa famille.

## 43.5 MODALITÉS DE PRESCRIPTION

### 43.5.1 Choix d'un antipsychotique

Il est maintenant reconnu que les antipsychotiques atypiques, sauf la clozapine, constituent la première ligne de traitement des états psychotiques. Cependant, les différences observées en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques et métaboliques pour chaque antipsychotique portent à conclure que chacun doit être considéré individuellement et que des règles propres à chaque substance doivent être appliquées cliniquement. La sélection d'un antipsychotique particulier pour une situation clinique donnée, l'ajustement de la dose à l'intérieur de son profil pharmacocinétique propre doivent ainsi correspondre à l'état particulier d'un malade. Un traitement efficace nécessite qu'une concentration d'équilibre soit atteinte. D'un point de vue clinique, le paramètre pharmacocinétique le plus important est la demi-vie d'élimination, qui est un indice du temps qu'il faut pour arriver à une concentration sanguine stable.

Le choix d'une médication antipsychotique est fortement orienté par la réponse antérieure à un médicament. Une connaissance approfondie de quelques agents représentatifs, tout particulièrement les antipsychotiques atypiques, suffit habituellement pour une bonne pratique clinique.

L'existence d'un médicament sous forme liquide ou injectable pour la phase aiguë et sous forme de préparation à action prolongée pour le traitement d'entretien dans la schizophrénie sera aussi un facteur à considérer.

Généralement, les neuroleptiques retard ne sont pas administrés dans les premiers jours d'une exacerbation de symptômes psychotiques, surtout si le patient n'a jamais reçu la molécule active. Il est préférable de commencer le traitement avec une formule orale. Si le patient est agité et collabore peu,

l'administration par voie intramusculaire d'une préparation à courte action, y compris l'acétate de zuclopenthixol, est souvent indiquée. Le passage à une formule orale se fait après quelques jours, quand l'intensité des symptômes a diminué à un niveau permettant la coopération du patient à la pharmacothérapie. Les grands avantages des formules injectables sont d'assurer la fidélité du patient au traitement et de permettre d'atteindre des niveaux sanguins plus stables. Le changement d'une formule injectable à une formule orale implique que la dose quotidienne devra être augmentée de façon à compenser le métabolisme entérohépatique de premier passage.

L'emploi d'un antipsychotique est spécialement indiqué dans la schizophrénie. Le choix d'un agent pharmacologique en fonction de son utilité pour un patient donné devra être guidé par plus d'un critère (Meltzer, 1992), dont :

- son efficacité au regard des symptômes positifs et des symptômes négatifs;
- l'ensemble des effets secondaires possibles;
- son action sur les symptômes associés;
- ses effets sur la capacité de travailler ou d'étudier;
- sa capacité à favoriser le maintien en milieu naturel (qualité de vie);
- ses effets sur le fonctionnement cognitif;
- sa capacité à favoriser la fidélité au traitement;
- son influence sur les coûts de traitement.

### 43.5.2 Début du traitement par les antipsychotiques

Les doses quotidiennes proposées dans les cas de symptômes aigus ont été diminuées au cours des dernières années. L'objectif visé est de saturer de 60 % à 80 % des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> pour obtenir un effet antipsychotique et limiter les effets secondaires de type parkinsonien. Il est maintenant recommandé de prescrire des doses moins élevées de neuroleptiques, en utilisant les benzodiazépines pour obtenir un effet sédatif. Cependant, de plus fortes doses demeurent utiles dans les cas d'agitation aiguë. Si un effet sédatif rapide est nécessaire, il est préférable d'administrer un neuroleptique de façon répétée durant les premières heures du traitement. Les antipsychotiques de faible puissance (chlorpromazine) peuvent être administrés par voie intramusculaire

lorsqu'on désire maîtriser rapidement des symptômes aigus graves, malgré le risque d'hypotension. La neuroleptisation rapide par injections répétées d'un neuroleptique de haute puissance (p. ex., halopéridol, à raison de 10 mg par voie i.m. toutes les heures ou aux 2 heures) ne semble pas offrir d'avantages particuliers et est de moins en moins pratiquée. Entre autres avec les neuroleptiques de haute puissance, une médication anticholinergique prophylactique (diphénhydramine, procyclidine) est indiquée au début, quitte à la réduire par la suite si le patient ne ressent pas d'effets secondaires. Comme l'emploi à long terme d'un antipsychotique dépend en partie de l'expérience initiale, il est essentiel de prévenir les dystonies et les effets parkinsoniens. L'action antipsychotique après deux semaines de traitement à raison de doses plus faibles est semblable à l'action qu'exercent des doses élevées, mais les effets secondaires sont moins nombreux. Au début du traitement, les antipsychotiques agissent sur l'agitation, l'anxiété et l'irritabilité. On n'obtient une diminution des symptômes positifs et des troubles de la pensée qu'après un traitement plus prolongé. Au début du traitement, la dose quotidienne peut être fractionnée. Une fois qu'il a acquis une tolérance aux effets secondaires, le patient trouvera plus pratique de prendre le médicament en une dose unique, au coucher. Si les symptômes ne sont pas atténués après environ deux semaines, la dose d'antipsychotique pourra être augmentée. Avant de changer de classe d'antipsychotiques, il est préférable d'avoir fait un essai adéquat d'un premier antipsychotique, c'est-à-dire, habituellement, pour une durée de 6 à 8 semaines selon une dose équivalente à 5 à 10 mg par jour d'halopéridol.

### 43.5.3 Traitement d'entretien

Le traitement par un antipsychotique est généralement maintenu après la disparition des symptômes psychotiques. Il convient alors de diminuer graduellement les doses prescrites pendant l'épisode aigu. Dans le cas de la schizophrénie, le taux de rechute dans l'année suivant le congé de l'hôpital est d'environ 70 % sans médication antipsychotique et de 40 % avec prise d'un antipsychotique. La différence est encore plus marquée dans la deuxième année, avec un taux de rechute atteignant 80 % parmi les patients non traités par un antipsychotique, comparativement à 15 % parmi les patients traités.

Le traitement à long terme de la schizophrénie est d'autant plus difficile qu'il nécessite un ajustement judicieux et individualisé de la dose. D'un côté, il est important de réduire au minimum la fréquence et la gravité des rechutes en utilisant des doses suffisantes d'antipsychotiques. De l'autre, il est important, pour assurer aux patients une qualité de vie optimale, de limiter les effets secondaires en prescrivant les doses les plus faibles possible, quitte à les augmenter temporairement lorsque les patients vivent des événements stressants ou lorsqu'ils manifestent des signes de rechute imminente, comme de l'insomnie ou de l'anxiété.

Le traitement des symptômes résiduels de la schizophrénie pourra paraître plus difficile, car les symptômes négatifs dominent souvent. Au cours des dernières années, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, la sertindole (non commercialisée à cause de l'allongement de l'espace Q-T), la clozapine et, plus récemment, la ziprasidone se sont montrées plus efficaces que les neuroleptiques classiques pour combattre les symptômes négatifs.

Le suivi pharmacothérapeutique s'appuie sur l'alliance thérapeutique avec le malade. Il est nécessaire de maintenir des contacts fréquents avec le patient, les membres de sa famille et les professionnels de la santé engagés dans le traitement, de façon à pouvoir évaluer rapidement la résurgence des symptômes et le besoin d'ajuster la médication pour prévenir une rechute.

Les préparations à action prolongée injectables par voie intramusculaire devraient être utilisées dans les cas où se posent des problèmes de fidélité au traitement prescrit, après un essai avec leur formule orale afin de déterminer le potentiel d'effets adverses. Progressivement, si l'état du patient demeure stable, la dose du médicament injectable peut être réduite, ou les injections espacées. Si les symptômes réapparaissent entre les injections, des suppléments oraux du même médicament peuvent être utilisés jusqu'à la prochaine injection, dont la dose sera augmentée. Des suppléments oraux peuvent aussi être prescrits à l'apparition de signes précurseurs de rechute ou lorsque surviennent des événements stressants (Schwartz et Brotman, 1992).

#### **43.5.4 Traitement des affections réfractaires**

Lorsque le traitement par un antipsychotique n'entraîne aucune amélioration significative, on doit s'as-

surer que le patient prend bien son médicament, entre autres en évaluant les taux de concentrations sériques, s'ils sont disponibles. L'observation du patient au moment de la prise du médicament et la prescription d'un antipsychotique sous forme liquide ou sous forme injectable seront envisagées. La révision du diagnostic est primordiale. Certains facteurs organiques, psychologiques et sociaux peuvent influencer sur les manifestations d'une psychopathologie. Il peut s'agir d'une forme atypique de dépression qui répondrait mieux aux antidépresseurs ou à une électroconvulsivothérapie. La présence persistante de facteurs psychosociaux stressants suffisants peut aussi bloquer l'effet thérapeutique. La « polypharmacie », qu'elle soit prescrite ou qu'elle relève d'une initiative du patient, peut amoindrir l'effet thérapeutique d'un neuroleptique ou modifier les concentrations plasmatiques. Par exemple, les barbituriques, le lithium et la cimétidine diminuent les concentrations de chlorpromazine, tandis que le disulfirame diminue les concentrations de perphénazine.

Une fois exclue la possibilité qu'interviennent des facteurs organiques et psychosociaux et après s'être assuré de la fidélité du patient au traitement, on peut faire l'essai, pendant une courte période, d'une dose de neuroleptique plus forte, à la limite des effets secondaires. S'il y a déjà prise d'une dose d'antipsychotique équivalente à 20 mg par jour d'halopéridol, une réduction de celle-ci peut être bénéfique. Si l'augmentation ou la diminution de la dose ne produit pas les résultats espérés, deux ou trois essais d'une durée de six à huit semaines avec des neuroleptiques d'au moins deux classes différentes, y compris un agent atypique, sont recommandés avant un essai avec la clozapine (Collins et coll., 1992).

L'ajout d'un deuxième médicament au neuroleptique est empirique et n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Cependant, le lithium peut être indiqué dans les troubles schizo-affectifs; la carbamazépine et les fortes doses de bêtabloquants sont parfois efficaces chez les patients violents et impulsifs. Les benzodiazépines pourront diminuer l'anxiété et l'agitation. L'atténuation de l'akathisie et d'autres symptômes extrapyramidaux au moyen d'un anticholinergique peut améliorer l'état général du patient. Parallèlement à la médication, les interventions psychosociales, comprenant la thérapie de soutien avec un thérapeute régulier, la thérapie familiale et l'éducation, contribuent de façon marquée à supprimer les

symptômes psychotiques. L'apprentissage de stratégies de résolution de problèmes aide le patient à régler les problèmes relatifs à l'hébergement, les difficultés financières et les conflits interpersonnels.

### 43.5.5 Conditions particulières

#### Grossesse

Tout médicament devrait être considéré comme toxique durant la grossesse et prescrit seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou l'enfant. Les antipsychotiques traversent le placenta et la barrière hémato-encéphalique et sont excrétés dans le lait maternel. Si les antipsychotiques ne semblent pas produire de malformations chez l'embryon, leurs effets neuro-comportementaux à long terme restent, quant à eux, inconnus. Quand les neuroleptiques sont indiqués, les agents de haute puissance devraient être prescrits en doses fractionnées.

#### Vieillesse

L'indication des antipsychotiques pour le patient âgé doit tenir compte d'une sensibilité accrue aux effets secondaires et de la possibilité d'une augmentation du nombre de problèmes médicaux concomitants qui peuvent en outre être exacerbés par les effets secondaires, par exemple l'hypotension et la somnolence, et par les effets anticholinergiques.

En plus des indications habituelles, les antipsychotiques sont aussi utiles pour traiter l'agitation associée à la démence. Ils sont souvent préférables aux benzodiazépines qui peuvent augmenter la confusion, l'ataxie et la somnolence. Le risque de dyskinesie tardive chez le patient âgé est cependant plus élevé. Généralement, de petites doses fractionnées d'un antipsychotique de haute puissance (pour une équivalence de 0,5 à 2 mg/jour d'halopéridol) sont utilisées. Les réactions extrapyramidales associées aux agents de haute puissance peuvent être corrigées par un ajustement de la posologie ou par l'ajout d'un anticholinergique; on peut aussi essayer un agent de puissance intermédiaire comme la loxapine.

### 43.5.6 Facteurs influençant la réponse thérapeutique

Un patient qui présente des symptômes de schizophrénie pour la première fois à l'âge adulte et qui manifeste un bon fonctionnement prémorbide répondra mieux aux antipsychotiques qu'un patient chez qui les symptômes ont débuté durant l'enfance ou l'adolescence. Une histoire familiale de maladie affective est associée à un meilleur pronostic, comparativement à une histoire familiale de schizophrénie. Un patient chez qui les fonctions cognitives ou la mémoire sont intactes répondra mieux qu'un patient présentant une atteinte des fonctions cognitives ou de la mémoire. Des ventricules cérébraux de volume normal et un niveau élevé d'acide homovanillique (HVA) dans le liquide céphalorachidien permettent de prévoir une bonne réponse, tandis que des ventricules élargis et un faible niveau d'HVA laissent présager le contraire.

## 43.6 EFFETS SECONDAIRES

Les effets neurologiques indésirables des neuroleptiques sont généralement liés à la capacité de ces derniers de bloquer spécifiquement les récepteurs dopaminergiques  $D_1$  et  $D_2$ . Les agents de haute puissance entraînent pour la plupart des effets secondaires de type extrapyramidal, comme la dystonie et l'akathisie (on trouvera en annexe une grille d'évaluation des symptômes extrapyramidaux). Pour leur part, les agents de faible puissance provoquent plutôt des effets indésirables de type anticholinergique, de l'hypotension orthostatique et de la somnolence.

### 43.6.1 Effets extrapyramidaux

#### Parkinsonisme

Ce sont, classiquement, les neuroleptiques (comme leur nom l'indique) qui provoquent le plus d'effets neurologiques indésirables tel le parkinsonisme, alors que les antipsychotiques atypiques en produisent peu. Le parkinsonisme, caractérisé par la rigidité musculaire, la bradykinésie et le tremblement, est lié à la dose et apparaît généralement dans les premiers jours du traitement ou quelques semaines après le

début de celui-ci. La rigidité découle d'une augmentation du tonus musculaire de repos observable à l'examen. La bradykinésie, un ralentissement généralisé des mouvements, peut s'étendre aux muscles du visage, donnant lieu à une expression faciale figée. Ce manque apparent d'expression faciale peut être confondu avec les symptômes négatifs de la schizophrénie ou la dépression. Le tremblement qui accompagne le parkinsonisme iatrogène est le plus souvent un tremblement périoral ou un tremblement grossier bilatéral des membres supérieurs. La rigidité musculaire combinée au tremblement engendre une rigidité des bras dite en roue dentée. Le parkinsonisme est surtout associé à l'emploi des neuroleptiques de haute puissance, mais peut être causé par tout antipsychotique. Le risque de symptômes parkinsoniens augmente avec l'âge et est plus élevé chez les femmes.

Le traitement du parkinsonisme provoqué par les neuroleptiques comprend :

- une réduction de la dose de neuroleptique ;
- un changement pour un antipsychotique atypique ;
- un changement pour un neuroleptique de faible puissance ;
- l'emploi d'un correctif (voir le tableau 43.5).

**TABLEAU 43.5** Correctifs pour le parkinsonisme iatrogène

Nom scientifique	Nom commercial (®)		Dose quotidienne
	Canada	France	
<i>Agents anticholinergiques</i>			
Benzotropine	Cogentin	n.c.	0,5 à 6 mg
Bipéridène	Akineton	Akineton	2 à 6 mg
Éthopropazine	Parsitan	n.c.	50 à 600 mg
Orphénadrine	Norflex	Disipal	150 à 200 mg
Procyclidine	Kemadrin	Kemadrine	5 à 20 mg
Trihexyphénidyle	Artane	Artane	5 à 15 mg
<i>Agent antihistaminique</i>			
Diphényhydramine	Benadryl	Nautamine	50 à 200 mg
<i>Agent agoniste de la dopamine</i>			
Amantadine	Symmetrel	Mantadix	100 à 400 mg

n.c. : non commercialisé.

### Dystonie aiguë

La dystonie aiguë se caractérise par une contraction musculaire involontaire, le plus souvent des muscles de la tête et du cou, mais pouvant atteindre d'autres groupes musculaires. Ces réactions apparaissent habituellement chez l'homme jeune dans les heures ou les jours suivant le début du traitement ou après une augmentation de la dose de neuroleptique. Les contractions peuvent être épisodiques ou continues et durer de quelques minutes à plusieurs heures. La dystonie se présente parfois sous forme de trismus, de dystonie de la langue, de spasme du cou (le cou s'arquant typiquement vers l'arrière) ou de crise oculogyre dans laquelle les muscles extraoculaires dévient le regard vers le haut. Ces épisodes, rarement fatals, sauf quand les muscles de la respiration sont atteints, sont néanmoins extrêmement anxiogènes pour le patient et sa famille.

Le traitement des réactions dystoniques aiguës consiste en l'administration par injection soit de benztropine (1 à 2 mg par voie i.m.), soit de diphényhydramine (50 à 100 mg par voie i.m.), ou de diazépam (5 mg injecté lentement par voie i.v.). L'emploi pendant quelques semaines de benztropine ou de diphényhydramine par voie orale est indiqué, pour prévenir des réactions additionnelles. Le risque que se produise ce type de réactions diminue au fur et à mesure que se prolonge l'emploi des antipsychotiques.

### Dystonie tardive

La dystonie tardive apparaît généralement après un traitement par les neuroleptiques de longue durée. Chez certains malades, elle est caractérisée par des mouvements giratoires lents du visage, du cou, du tronc et des membres. Chez d'autres, elle se manifeste par une position anormale des mains, des bras, des pieds ou du tronc. Dans sa forme sévère, elle accompagne souvent la dyskinésie tardive. Elle est traitée avec plus ou moins de succès par les anticholinergiques (p. ex., procyclidine ou benztropine) ou les benzodiazépines (p. ex., lorazépam).

### Akathisie

Symptomatiquement, l'akathisie consiste en une impression désagréable de tension musculaire et d'agitation motrice plus marquée aux membres inférieurs.

Elle provoque chez le patient un besoin irrésistible de bouger, de marcher de long en large ou de piétiner. Ce symptôme peut être confondu avec une aggravation de l'agitation psychotique. Comme l'akathisie est liée à la dose de neuroleptique de haute puissance que prend le patient, il est important d'établir un diagnostic exact, puisque l'agitation psychotique pourra être atténuée par une dose plus élevée d'antipsychotique, tandis que la suppression de l'akathisie nécessite une diminution de la dose.

Pour combattre l'akathisie, les stratégies suivantes sont parfois efficaces :

- une réduction de la dose de neuroleptique ;
- un changement de neuroleptique pour un de plus faible puissance ;
- l'ajout d'un bêtabloquant (p. ex., propranolol, de 30 à 120 mg/jour en prises fractionnées) ;
- l'ajout d'une benzodiazépine (p. ex., lorazépam, de 0,5 à 1 mg, t.i.d.) ;
- l'ajout d'un anticholinergique (p. ex., benzotropine, de 0,5 à 2 mg, b.i.d.) ;
- l'ajout d'un agoniste alpha-adrénergique (p. ex., clonidine, 0,1 mg, t.i.d.).

### Dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive est un effet indésirable de type extrapyramidal qui apparaît rarement avant le sixième mois de traitement. Elle est caractérisée par des mouvements choréo-athétosiques plus fréquemment des lèvres, de la langue et de la mâchoire, mais aussi du visage, du cou et des membres. Le tronc et les muscles de la respiration et de la déglutition peuvent aussi être atteints, quoique cela soit moins fréquent.

Les mouvements dyskinétiques peuvent souvent, au début, être supprimés par une cessation de la médication ou un changement de neuroleptique. Toutefois, ils peuvent, par la suite, augmenter après une diminution de la dose ou l'interruption des neuroleptiques, et diminuer avec une augmentation de la dose du médicament qui masque alors la dyskinésie. Il arrive que les anticholinergiques aggravent les symptômes de dyskinésie tardive. Le risque de dyskinésie tardive est plus grand chez les femmes, les patients âgés de plus de 50 ans et les patients souffrant de troubles affectifs ou d'un trouble cérébral organique. La prévalence de la dyskinésie tardive varie grandement selon les études, mais tourne autour de 50 %

des patients prenant des neuroleptiques. Souvent, les conséquences sont minimales pour le patient qui, la plupart du temps, n'a pas connaissance de ses mouvements anormaux. Mais, dans quelques cas, la dyskinésie est à l'origine d'un handicap plus sérieux.

Le recours aux neuroleptiques devrait être réservé aux affections qui ne répondent pas à d'autres types de traitement. Il convient en outre de prescrire la dose minimale efficace, et ce pendant la plus courte période possible, sauf dans le cas de la schizophrénie où il faut habituellement maintenir la médication. Les patients devraient être évalués en ce qui concerne les mouvements involontaires avant le début du traitement antipsychotique et tous les 6 à 12 mois par la suite, au moyen d'une échelle de mesure standardisée comme l'Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Chouinard et coll., 1980) reproduite en annexe. Quand des mouvements involontaires sont mis en évidence, le diagnostic différentiel des dyskinésies doit être considéré. On doit tenir compte des dyskinésies séniles, des mouvements dyskinétiques induits par d'autres agents pharmacologiques, ainsi que des dyskinésies infectieuses, inflammatoires, oncologiques et héréditaires. Si un diagnostic de dyskinésie tardive est retenu, une diminution de la dose ou un arrêt du traitement devrait être envisagé, ce qui pourrait faire disparaître ce problème, même si une augmentation des mouvements dyskinétiques peut être observée de façon transitoire. Le médecin doit informer le patient des risques et des avantages d'une diminution de la dose avant qu'une décision soit prise. Quelques études laissent entendre que le tocophérol (vitamine E) contribuerait à réduire les symptômes de dyskinésie tardive. Le traitement par les antipsychotiques atypiques pourrait prévenir l'apparition de dyskinésie tardive chez la plupart des patients.

Des phénomènes de retrait ont été rapportés, dont le rebond cholinergique (nausée, malaise, transpiration, vomissement et insomnie), la dyskinésie de retrait et certains phénomènes plus rares comme le syndrome neuroleptique malin, l'akathisie tardive, le parkinsonisme et l'hématémèse.

### Syndrome neuroleptique malin

Le syndrome neuroleptique malin est la complication la plus sérieuse du traitement par les neuroleptiques. Bien que la prévalence soit plus élevée parmi les patients traités par des neuroleptiques de haute puissance, il a été associé à tous les antipsychotiques.

Théoriquement, il est relié au blocage de la transmission dopaminergique dans les noyaux gris centraux et l'hypothalamus, car un sevrage des agonistes de la dopamine ou l'administration d'un antagoniste de la dopamine peut provoquer le syndrome.

Le syndrome neuroleptique malin est plus fréquent chez les hommes et peut apparaître à n'importe quel âge. Il est mortel dans 10 % à 25 % des cas. Les symptômes évoluent rapidement, sur une période de 24 à 72 heures, avec fluctuation du niveau de conscience, agitation ou stupeur, atteinte des fonctions autonomiques (y compris fièvre, tachycardie, instabilité de la pression artérielle, transpiration) et rigidité musculaire. Les analyses de laboratoire montrent généralement une leucocytose, une élévation de la créatinine phosphokinase (CPK) et une myoglobiurie.

Le traitement consiste en un retrait immédiat des neuroleptiques conjointement à des soins de support dont l'hydratation et la stabilisation de la température corporelle. La bromocriptine (dose initiale de 2,5 à 5 mg, t.i.d., jusqu'à une dose maximale quotidienne de 60 mg) est recommandée dans le traitement du syndrome, bien que son efficacité ne soit pas clairement démontrée. L'amantadine (100 mg, b.i.d.) et le dantrolène (de 4 à 8 mg/kg par jour par voie i.v. en 4 doses fractionnées) ont aussi été utilisés.

### 43.6.2 Autres effets secondaires symptomatiques

Les antipsychotiques atypiques provoquent rarement les troubles de mouvement qu'on observait si souvent avec les anciens neuroleptiques. En revanche, ils entraînent fréquemment un gain de poids qui peut, dans 10 % à 20 % des cas, être impressionnant (de 20 à 40 kilos en quelques mois). L'apparition d'un diabète ou d'une hypertriglycéridémie peut alors en résulter. Il est donc recommandé de mesurer la glycémie et de faire un bilan lipidique avant d'amorcer un traitement par un antipsychotique atypique, et périodiquement par la suite.

Les neuroleptiques de faible puissance sont plus susceptibles que les neuroleptiques de haute puissance de bloquer des récepteurs autres que dopaminergiques et, de ce fait, de produire d'autres effets secondaires. Par exemple :

- le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques provoque l'hypotension orthostatique ;

- le blocage histamine  $H_1$  est cause de somnolence ;
- le blocage des récepteurs muscariniques produit un effet anticholinergique (assèchement de la bouche, dilatation des pupilles entraînant une vision embrouillée, constipation, tachycardie, rétention urinaire, dysfonction sexuelle et confusion).

Les gens âgés sont plus sensibles aux effets anticholinergiques. Les problèmes cardiaques, l'hypertrophie prostatique, les problèmes de motilité gastro-intestinale, le glaucome ou les maladies respiratoires peuvent être aggravés par l'action anticholinergique des neuroleptiques de faible puissance. Ceux-ci, ainsi que le pimozide à forte dose et la clozapine, peuvent être cardiotoxiques et provoquer des troubles du rythme. Gain de poids, abaissement du seuil de convulsion, ictère cholestatique et agranulocytose sont parfois associés aux neuroleptiques de faible puissance. On a rapporté des rétinopathies pigmentaires à la suite de l'emploi de doses élevées de thioridazine. Pour cette raison, il est préférable de ne pas dépasser la dose maximale recommandée de 800 mg par jour. L'emploi prolongé de doses élevées d'agents de faible puissance cause parfois une pigmentation de la peau, des cornées ou des cristallins. Des cas de photosensibilisation et de dermatite allergique ont aussi été observés. La chlorpromazine provoque occasionnellement une coloration mauve de la peau. La rispéridone, surtout à haute dose, entraîne souvent une inhibition de l'éjaculation.

La clozapine produit peu d'effets secondaires de type extrapyramidal, probablement parce que son activité sur les récepteurs dopaminergiques est plus grande aux niveaux cortical et limbique qu'elle ne l'est dans les noyaux gris centraux. Elle n'entraîne pas d'élévation des taux sériques de la prolactine. Cependant, la clozapine provoque d'autres effets secondaires, notamment : somnolence et convulsions reliées à la dose, sialorrhée, tachycardie, hypotension, hyperthermie, céphalées, nausées, constipation, myoclonie, énurésie et augmentation des enzymes hépatiques.

Si les neuroleptiques de faible puissance causent parfois une leucopénie transitoire, ils sont rarement associés à l'agranulocytose, sauf pour ce qui est de la clozapine qui comporte un risque plus élevé d'agranulocytose (1 %). Celle-ci survient le plus souvent au cours des six premiers mois du traitement. Le traitement par la clozapine exige une surveillance hebdomadaire des cellules blanches pendant les six premiers mois. Les épreuves hématologiques seront effectuées

aux deux semaines par la suite. Une formule blanche additionnelle avec différentiel devrait être obtenue au premier signe d'infection. Un arrêt immédiat de la clozapine s'impose lorsque le nombre total de leucocytes tombe au-dessous de  $2,0 \times 10^9/L$  ou que les granulocytes sont inférieurs à  $1,5 \times 10^9/L$ . Cette granulocytopenie se corrige habituellement si la clozapine est interrompue au début de la complication. Le traitement par la clozapine ne peut être repris après que le patient a souffert d'agranulocytose. Des cas de thrombocytopenie, de purpura thrombocytopenique, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de leucocytose et d'éosinophilie ont aussi été signalés avec les neuroleptiques de faible puissance.

### 43.6.3 Variations des mesures biologiques

Le blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau tubéro-infundibulaire entraîne une augmentation des niveaux sériques de la prolactine qui peut engendrer l'aménorrhée, la gynécomastie, la galactorrhée, l'impuissance chez l'homme, l'anorgasmie chez la femme ou une diminution de la libido chez les deux sexes à cause d'une baisse de testostérone. Tant pour l'homme que pour la femme, une prolactinémie augmentée au-dessus des normales prévues constitue une preuve de la prise du neuroleptique. Les femmes devraient subir un examen régulier des seins, car il importe de détecter rapidement la présence de tumeurs sensibles à la prolactine.

Les fonctions hépatiques peuvent être altérées par un ictère cholestatique survenant parfois au début du traitement par les neuroleptiques de faible puissance. Ce problème est habituellement de courte durée en dépit du maintien du neuroleptique. Les variations des résultats des analyses de laboratoire incluent des augmentations de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et des enzymes ALT et AST, et signalent une cholestase.

Une élévation progressive des immunoglobulines M (IgM) a été notée à la suite de l'utilisation de chlorpromazine, ce qui se traduit chez certains patients par l'apparition de syndromes auto-immuns, plus particulièrement la macroglobulinémie de Waldenström et la thrombocytopenie auto-immune. Il faudra donc, dans le cas d'une augmentation des IgM, remplacer la chlorpromazine par un neuroleptique différent. L'emploi de la chlorpromazine a aussi été associé à des tests de grossesse faux positifs.

## 43.7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lorsqu'il faut prescrire plus d'un médicament à un patient, il importe de connaître les interactions possibles. En effet, diverses substances sont susceptibles d'interférer avec les antipsychotiques et d'en augmenter ou d'en diminuer les effets thérapeutiques ou de provoquer des effets toxiques. Le tableau 43.6 présente une liste de médicaments et de leurs principales interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Soulignons que l'utilisation simultanée de deux antipsychotiques n'est habituellement pas recommandée. Toutefois, dans quelques cas, l'association d'un neuroleptique sédatif de faible puissance au coucher avec un de haute puissance non sédatif durant le jour peut corriger l'insomnie, cela sans utiliser de benzodiazépines ou d'autres hypnotiques.

## 43.8 VALIDATION DES RÉSULTATS

Un traitement précoce des premiers symptômes psychotiques réduit la morbidité chez les patients atteints de schizophrénie, dont certains bénéficieraient d'un traitement prolongé par les neuroleptiques. Il a été par ailleurs établi que des patients peuvent cesser graduellement de prendre des neuroleptiques sans faire de rechutes. Une tentative de retrait progressif du neuroleptique chez un patient dont l'état est parfaitement stabilisé serait donc justifiée pour confirmer ou infirmer la nécessité d'un traitement continu.

Gilbert et coll. (1995), qui ont passé en revue 64 études, rapportent un taux de rechute de 53,2 % chez les patients ayant interrompu les neuroleptiques, comparativement à 15,6 % dans le groupe témoin ayant poursuivi le traitement par les neuroleptiques. Chez les premiers, lorsqu'une rechute s'est produite, les symptômes ont cependant pu être supprimés dans un délai de trois jours à trois semaines à la suite de la réintroduction des neuroleptiques. Les auteurs suggèrent que, dans le traitement continu de la schizophrénie, la dose du neuroleptique soit réduite progressivement à une dose thérapeutique minimale et même, dans certains cas, que la médication soit cessée. Toutefois, une tentative de sevrage complet est contre-indiquée si le patient a déjà constitué un danger pour lui-même ou pour les autres et s'il refuse une

**TABLEAU 43.6 Interactions médicamenteuses reliées aux antipsychotiques**

Médicaments	Effets
Phénytoïne, carbamazépine, barbiturique	Diminution des taux sériques des antipsychotiques par induction des enzymes hépatiques
Cimétidine, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	Augmentation des taux sériques des antipsychotiques par inhibition des enzymes hépatiques
Fluvoxamine	Augmentation des taux sériques de clozapine et d'olanzapine (CYP450 1A2)
Phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, bêtabloquants	Potentialisation des antipsychotiques avec augmentation des taux sériques (CYP450 2D6)
Dépresseurs du système nerveux central sédatifs, hypnotiques, opiacés, antihistaminiques	Potentialisation des antipsychotiques avec arrêt respiratoire possible
Antidépresseurs tricycliques	Potentialisation des effets anticholinergiques, sédatifs et hypotenseurs des antipsychotiques
Antidépresseurs hétérocycliques	Arythmie possible avec thioridazine
Fluoxétine	Intensification des symptômes extrapyramidaux
Carbonate de lithium	Augmentation du risque de neurotoxicité, de symptômes extrapyramidaux et du syndrome neuroleptique malin
Antipsychotiques (classe)	Potentialisation des hypotenseurs
Phénothiazines	Diminution du métabolisme de la phénytoïne avec risque d'intoxication
Chlorpromazine	Augmentation de la demi-vie de l'acide valproïque
Thioridazine	Augmentation de l'élimination de la quétiapine
Risperidone	Interférence avec le métabolisme de la clozapine (CYP450 2D6)
Quétiapine	Diminution de l'élimination du lorazépam

telle interruption. Si le traitement à long terme des psychoses par les antipsychotiques est associé à des risques d'apparition d'effets secondaires invalidants, la cessation du traitement est associée à la résurgence des symptômes et à la rechute. L'emploi continu d'antipsychotiques est relié à une augmentation d'hypotension orthostatique, de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésie tardive. À elle seule, la dyskinésie tardive a une incidence évaluée à 4 % à 5 % par année de traitement chez le jeune adulte prenant un neuroleptique. Avec la nouvelle classe d'antipsychotiques, dits atypiques, le tableau des effets secondaires à long terme semble être modifié, et le risque de dyskinésie tardive apparaît moindre. Le rapport risques/bénéfices sera sans doute inversé et les recommandations de maintien ou de cessation de la médication antipsychotique devront être revues.

\*

\* \*

La mise au point, au début des années 50, d'agents pharmacologiques pouvant améliorer l'état de patients qui étaient autrement condamnés à une réclusion forcée a favorisé les progrès du traitement des troubles psychotiques. Cette évolution a aussi permis l'élaboration de nouvelles hypothèses quant à l'étiologie dopaminergique de la schizophrénie. La théorie dopaminergique a mené à la mise au point d'agents pharmacologiques ayant une plus grande affinité pour les récepteurs  $D_2$ . Bien que les neuroleptiques classiques soient efficaces pour les symptômes psychotiques, ils provoquent des effets secondaires invalidants et donnent lieu à des réponses limitées chez certains patients, surtout au chapitre des symptômes négatifs de schizophrénie. Selon l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique, un antipsychotique devrait agir sélectivement sur l'activité dopaminergique méso-corticale, évitant ainsi les voies nigro-striées responsables des réactions extrapyramidales. L'étude du mécanisme d'action de la

clozapine (Seeman, 1993) et le clonage des récepteurs dopaminergiques ont permis d'identifier les récepteurs  $D_4$ . Bien que ce site d'activité puisse expliquer en partie le mécanisme d'action de la clozapine, d'autres hypothèses, fondées sur l'idée d'un spectre d'action pharmacologique plus large, sont aussi à l'étude. Les nouveaux antipsychotiques ont un spectre

élargi de blocage des récepteurs dopaminergiques  $D_2$  et sérotoninergiques  $5-HT_2$ . Ces nouveaux éléments contribuent à l'avancement des traitements pharmacologiques et de la compréhension de la physiopathologie de la psychose. D'autres percées s'annoncent dans un proche avenir, auxquelles le médecin devra rester attentif.

## Bibliographie

- BALANT-GORGIA, A.E., BALANT, L.P., et ANDREOLI, A.  
1993 « Pharmacokinetic optimisation of the treatment of psychosis », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 25, n° 3, p. 217-236.
- CHOUINARD, G., et coll.  
1980 « The extrapyramidal symptom rating scale », *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 7, n° 3, p. 233.
- COLLINS, E.J., et coll.  
1992 « La clozapine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire : règles et directives canadiennes », *Revue canadienne de psychiatrie*, vol. 37, n° 7, p. 489-496.
- DELAY, J., DENIKER, P., et HARL, J.M.  
1952 « Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (chlorpromazine) », *Ann. Med. Psychol.*, vol. 110, p. 112-117.
- GILBERT, P.L., et coll.  
1995 « Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 52, n° 3, p. 173-188.
- KAPUR, S., ZIPURSKY, R.B., et REMINGTON, G.  
1999 « Clinical and theoretical implications of  $5-HT_2$  and  $D_2$  receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia », *Am. J. Psychiatry*, vol. 156, n° 2, p. 286-293.
- LABORIT, H., HUGUENARD, P., et ALLUAUME, R.  
1952 « Un nouveau stabilisateur neuro-végétatif, la chlorpromazine », *Presse Med.*, vol. 60, p. 206-208.
- MAY, P.  
1969 « The hospital treatment for the schizophrenic patient », *International Journal of Psychiatry*, vol. 8, n° 4, p. 699-722.
- MELTZER, H.J.  
1992 « Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient », *Schizophr. Bull.*, vol. 18, n° 3, p. 515-542.
- NYBERG, S., et coll.  
1993 «  $5-HT_2$  and  $D_2$  dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone », *Psychopharmacol.*, vol. 110, n° 3, p. 265-272.
- SARACENO, B., TOGNONI, G., et GARATTINI, S.  
1993 « Critical questions in clinical psychopharmacology », dans N. Sartorius et coll. (sous la dir. de), *Treatment of Mental Disorders*, Washington (D.C.) et Londres, American Psychiatric Press, pour le compte de World Health Organization, p. 63-90.
- SCHWARTZ, J.T., et BROTMAN, A.W.  
1992 « A clinical guide to antipsychotic drugs », *Drugs*, vol. 44, n° 6, p. 981-992.
- SEEMAN, P.  
1993 « Schizophrenia as a brain disease. The dopamine receptor story », *Arch. Neurol.*, vol. 50, n° 10, p. 1093-1095.

## Lectures complémentaires

- SHEITMAN, B.B., et coll.  
1998 « Pharmacological treatments of schizophrenia », dans P.E. Nathan et J.M. Gorman (sous la dir. de), *A Guide to Treatments That Work*, Oxford (N.Y.), Oxford University Press, p. 167-189.
- MELTZER, H.Y.  
1996 « Atypical antipsychotic drugs », dans F.E. Bloom et D.J. Kulpfer (sous la dir. de), *Psychopharmacology—The Fourth Generation of Progress*, BiblioText Version 1.1, Sacramento, Lippincott-Raven Publishers.
- WORKING GROUP FOR THE CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE CANADIAN ALLIANCE FOR RESEARCH ON SCHIZOPHRENIA  
1998 « Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia », *Can. J. Psychiatry*, vol. 43, n° 11, suppl. 2, p. 25S-40S.

## Annexe

### Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Chouinard & Ross-Chouinard)

#### I. PARKINSONISME, DYSTONIE ET DYSKINÉSIE: QUESTIONNAIRE

Questionnez le patient sur l'intensité de chaque symptôme et cotez selon ses dires.

	Absent	Léger	Modéré	Sévère
1. Impression de ralentissement ou de faiblesse, difficulté à accomplir des tâches courantes .....	0	1	2	3
2. Difficulté à marcher ou équilibre incertain .....	0	1	2	3
3. Difficulté à avaler ou à parler .....	0	1	2	3
4. Raideur, posture rigide .....	0	1	2	3
5. Crampes ou douleurs aux membres, au dos ou au cou .....	0	1	2	3
6. Incapacité à tenir en place, nervosité, besoin impérieux de bouger .....	0	1	2	3
7. Tremblements .....	0	1	2	3
8. Crises oculogyres ou posture figée anormale .....	0	1	2	3
9. Hypersalivation .....	0	1	2	3
10. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) des extrémités ou du tronc .....	0	1	2	3
11. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) de la langue, de la mâchoire, des lèvres ou du visage .....	0	1	2	3
12. Étourdissements au passage à la station debout (surtout le matin) .....	0	1	2	3

#### II. PARKINSONISME: EXAMEN

1. **Mouvements automatiques de l'expression (masque facial/élocution)**
  - 0: normaux
  - 1: très légère pauvreté de l'expression faciale
  - 2: légère pauvreté de l'expression faciale
  - 3: rare sourire spontané, clignement d'yeux ralenti, voix légèrement monotone
  - 4: absence de sourire spontané, regard figé, élocution faible et monotone, marmonnement
  - 5: masque facial marqué, incapacité de froncer les sourcils, parole lente et sourde
  - 6: masque facial extrêmement sévère accompagné d'une élocution inintelligible
  
2. **Bradykinésie**
  - 0: aucune
  - 1: impression générale de ralentissement des mouvements
  - 2: ralentissement certain des mouvements
  - 3: très légère difficulté à commencer un mouvement
  - 4: difficulté, de légère à modérée, à commencer un mouvement
  - 5: difficulté à commencer ou à interrompre tout mouvement, ou à différer l'accomplissement d'un geste volontaire
  - 6: rares mouvements volontaires, immobilité presque complète
  
3. **Rigidité**
  - 0: tonus musculaire normal
  - 1: très légère, à peine perceptible
  - 2: légère (résistance perceptible à la mobilisation passive des membres)
  - 3: modérée (résistance évidente à la mobilisation passive des membres)
  - 4: modérément sévère (résistance sensible, mais mouvement du membre encore facile)
  - 5: sévère (résistance marquée avec une nette difficulté à bouger le membre)
  - 6: très sévère (membre presque gelé)

**4. Démarche et posture**

- 0: normales
- 1: léger appauvrissement des mouvements pendulaires des bras
- 2: appauvrissement modéré des mouvements pendulaires des bras, marche normale
- 3: disparition des mouvements pendulaires des bras, tête fléchie, marche plus ou moins normale
- 4: posture rigide (cou, dos), marche à petits pas (démarche traînante)
- 5: difficulté plus prononcée, festination ou incapacité à se tourner
- 6: triple flexion, très grande difficulté à marcher

**5. Tremblements**

		Occasionnels	Fréquents	Continuels ou quasi continuels
membre supérieur droit	_____	absent: . . . 0		
membre supérieur gauche	_____	douteux: . . . 1		
membre inférieur droit	_____	petite amplitude: . . . . . 2	3	4
membre inférieur gauche	_____	amplitude modérée: . . . . . 3	4	5
tête	_____	grande amplitude: . . . . . 4	5	6
menton	_____			
mâchoire	_____			
langue	_____			
lèvres	_____			

**6. Akathisie**

- 0: aucune
- 1: semble agité, nerveux, impatient, mal à l'aise
- 2: a besoin de bouger au moins une extrémité
- 3: a souvent besoin de bouger une extrémité ou de changer de position
- 4: remue une extrémité presque constamment en position assise ou piétine à la station debout
- 5: incapable de rester assis plus longtemps qu'une brève période
- 6: bouge ou marche constamment

**7. Sialorrhée**

- 0: aucune
- 1: très légère
- 2: légère
- 3: modérée: altère l'élocution
- 4: modérément sévère
- 5: sévère
- 6: extrêmement sévère: porté à baver

**8. Stabilité posturale**

- 0: normale
- 1: hésitation en cas de poussée, mais absence de rétropulsion
- 2: rétropulsion, mais récupération sans assistance
- 3: rétropulsion exagérée, sans chute
- 4: absence de réponse posturale, tomberait sans l'aide de l'examineur
- 5: instabilité à la station debout, même en l'absence de poussée
- 6: incapacité à demeurer à la station debout sans aide

**III. DYSTONIE: EXAMEN**

**1. Dystonie aiguë de torsion**

membre supérieur droit	langue _____	0: aucune	4: modérément sévère
membre supérieur gauche	lèvres _____	1: très légère	5: sévère
membre inférieur droit	yeux _____	2: légère	6: très sévère
membre inférieur gauche	tronc _____	3: modérée	
tête	autre _____		
mâchoire	_____		

**2. Dystonie non aiguë, chronique ou tardive**

membre supérieur droit	_____	langue	_____	0: aucune	4: modérément sévère
membre supérieur gauche	_____	lèvres	_____	1: très légère	5: sévère
membre inférieur droit	_____	yeux	_____	2: légère	6: très sévère
membre inférieur gauche	_____	tronc	_____	3: modérée	
tête	_____	autre	_____		
mâchoire	_____				

**IV. MOUVEMENTS DYSKINÉTIQUES: EXAMEN**

Continuels ou  
Occasionnels\* Fréquents\*\* quasi continuels

**1. Mouvements de la langue**

**(lent mouvement latéral ou de torsion de la langue)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, dans la cavité buccale	..... 2	..... 3	..... 4
avec protrusion occasionnelle partielle	..... 3	..... 4	..... 5
avec protrusion complète	..... 4	..... 5	..... 6

**2. Mouvements de la mâchoire**

**(mouvement latéral, mâchonnement, mordillement, serrement des dents)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, de faible amplitude	..... 2	..... 3	..... 4
d'amplitude modérée, mais sans ouverture de la bouche	..... 3	..... 4	..... 5
de grande amplitude, avec ouverture de la bouche	..... 4	..... 5	..... 6

**3. Mouvements bucco-labiaux (plissement, moue, claquement, etc.)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, de faible amplitude	..... 2	..... 3	..... 4
d'amplitude modérée, mouvements des lèvres vers l'avant	..... 3	..... 4	..... 5
de grande amplitude, claquement bruyant et prononcé des lèvres	..... 4	..... 5	..... 6

**4. Mouvements du tronc (balancement, torsion, girations pelviennes)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, de faible amplitude	..... 2	..... 3	..... 4
d'amplitude modérée	..... 3	..... 4	..... 5
d'une amplitude plus importante	..... 4	..... 5	..... 6

**5. Extrémités supérieures**

**(mouvements choréo-athétosiques uniquement: bras, poignets, mains, doigts)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	.. 2	..... 3	..... 4
d'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant deux membres	..... 3	..... 4	..... 5
d'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	..... 4	..... 5	..... 6

**6. Extrémités inférieures**

**(mouvements choréo-athétosiques uniquement: jambes, genoux, chevilles, orteils)**

absents: . . . . 0	douteux: . . . . 1		
nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	.. 2	..... 3	..... 4
d'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant deux membres	..... 3	..... 4	..... 5
d'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	..... 4	..... 5	..... 6

\* En cas d'activation ou rarement spontanés.

\*\* Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation.

				<b>Continuels ou</b>
				<b>Occasionnels* Fréquents** quasi continuels</b>
<b>7. Autres mouvements involontaires (déglutition, respiration irrégulière, froncement des sourcils, clignement d'yeux, grimaces, soupirs, etc.)</b>				
absents: . . . . . 0	douteux: . . . . . 1			
nettement présents, de faible amplitude . . . . .		2	3	4
d'amplitude modérée. . . . .		3	4	5
d'amplitude plus importante . . . . .		4	5	6
Préciser: _____				

\* En cas d'activation ou rarement spontanés.  
 \*\* Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation.

**V. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE: SÉVÉRITÉ DE LA DYSKINÉSIE**

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dyskinesie ?

0: absent	3: léger	6: marqué
1: douteux	4: modéré	7: sévère
2: très léger	5: modérément sévère	8: extrêmement sévère

**VI. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE: SÉVÉRITÉ DU PARKINSONISME**

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité du parkinsonisme ?

0: absente	3: légère	6: marquée
1: douteuse	4: modérée	7: sévère
2: très légère	5: modérément sévère	8: extrêmement sévère

**VII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE: SÉVÉRITÉ DE LA DYSTONIE**

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dystonie ?

0: absente	3: légère	6: marquée
1: douteuse	4: modérée	7: sévère
2: très légère	5: modérément sévère	8: extrêmement sévère

**VIII. STADE DU PARKINSONISME (Hoehn et Yahr)**

- 0: absent
- 1: participation unilatérale seulement, altération fonctionnelle minimale ou nulle (stade 1)
- 2: participation bilatérale ou médiane, sans altération de l'équilibre (stade 2)
- 3: invalidité de légère à modérée: premiers signes d'une altération de la posture ou des réflexes posturaux (instabilité quand le patient se tourne ou quand il reçoit une poussée en station debout, pieds joints et yeux fermés), le patient est sur le plan physique capable d'assurer le déroulement fonctionnel de sa vie (stade 3)
- 4: invalidité sévère: le patient est encore capable de marcher et de se tenir debout sans aide, mais souffre d'une incapacité marquée (stade 4)
- 5: confinement au lit ou à la chaise roulante (stade 5)

3/1/80

3/1/80

3/1/80

3/1/80

## CHAPITRE 44

# Antidépresseurs

PIERRE LANDRY, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C.

Psychiatre-chercheur, chef médical du Module de psychopharmacologie  
de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine (Montréal)

Professeur adjoint au Département de psychiatrie de l'Université de Montréal

# PLAN

- 44.1 Pharmacologie
    - 44.1.1 Structure chimique et pharmacodynamie
      - Antidépresseurs hétérocycliques • Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine
      - Autres antidépresseurs • Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
    - 44.1.2 Pharmacocinétique
  - 44.2 Mécanismes d'action
  - 44.3 Classification
  - 44.4 Indications et contre-indications
  - 44.5 Modalités de prescription
  - 44.6 Effets secondaires
    - 44.6.1 Antidépresseurs hétérocycliques
    - 44.6.2 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs
    - 44.6.3 Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
  - 44.7 Interactions médicamenteuses
    - 44.7.1 Antidépresseurs hétérocycliques
    - 44.7.2 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs
    - 44.7.3 Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
      - *Syndrome sérotoninergique*
  - 44.8 Validation des résultats
- Bibliographie**

La découverte d'agents antidépresseurs est fortuite et elle est attribuée à deux observations indépendantes qui ont été faites presque simultanément. En 1958, le Suisse Kuhn publiait ses premières observations sur les propriétés antidépressives de l'imipramine, précurseur des antidépresseurs hétérocycliques. Initialement, l'imipramine avait été synthétisée dans l'intention de produire un neuroleptique, par une simple modification à la structure moléculaire de la chlorpromazine dont les effets antipsychotiques étaient reconnus depuis quelques années. Auparavant, Bloch et coll. (1954) avaient constaté l'effet antidépresseur de l'iproniazide, un médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose. L'iproniazide inhibe l'enzyme monoamine-oxydase (MAO) qui catabolise les neurotransmetteurs monoaminergiques et se trouve être le précurseur d'une famille d'antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Les essais cliniques ultérieurs ont démontré l'efficacité de l'iproniazide dans la dépression, mais son hépatotoxicité est à l'origine du retrait de ce médicament dans certains pays, dont le Canada. La phénelzine a été synthétisée sur le modèle de l'iproniazide et est devenue le premier IMAO à être approuvé comme antidépresseur en 1959.

## 44.1 PHARMACOLOGIE

### 44.1.1 Structure chimique et pharmacodynamie

#### Antidépresseurs hétérocycliques

Les antidépresseurs hétérocycliques (AHC) contiennent deux ou trois anneaux de benzène. À titre d'exemple, l'imipramine est un tricyclique caractérisé par une structure chimique contenant deux anneaux de benzène liés par une liaison carbone-carbone et un atome d'azote (voir la figure 44.1). Plusieurs AHC sont dérivés de l'imipramine, notamment la désipramine, qu'on obtient en substituant, dans la structure de l'imipramine, un groupe méthyl par l'hydrogène sur la chaîne rattachée à l'atome d'azote. Cette modification fait en sorte que la désipramine a une activité anticholinergique moindre comparativement à l'imipramine. Une substitution semblable transforme l'amitriptyline en nortriptyline. La synthèse de la clo-

mipramine ajoute un atome de chlore à l'imipramine. Il est intéressant de noter que les amines tertiaires, comme l'imipramine et la clomipramine, inhibent préférentiellement le recaptage de la sérotonine (5-HT) par les axones terminaux, tandis que les amines secondaires, comme la désipramine et la nortriptyline, inhibent le recaptage de la noradrénaline (NA).

Les AHC ont une affinité pour plusieurs récepteurs post-synaptiques, plus particulièrement les récepteurs cholinergiques muscariniques, histaminergiques ( $H_1$ ,  $H_2$ ), sérotoninergiques (5-HT<sub>2</sub>) et adrénergiques ( $\alpha_1$ ).

#### Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

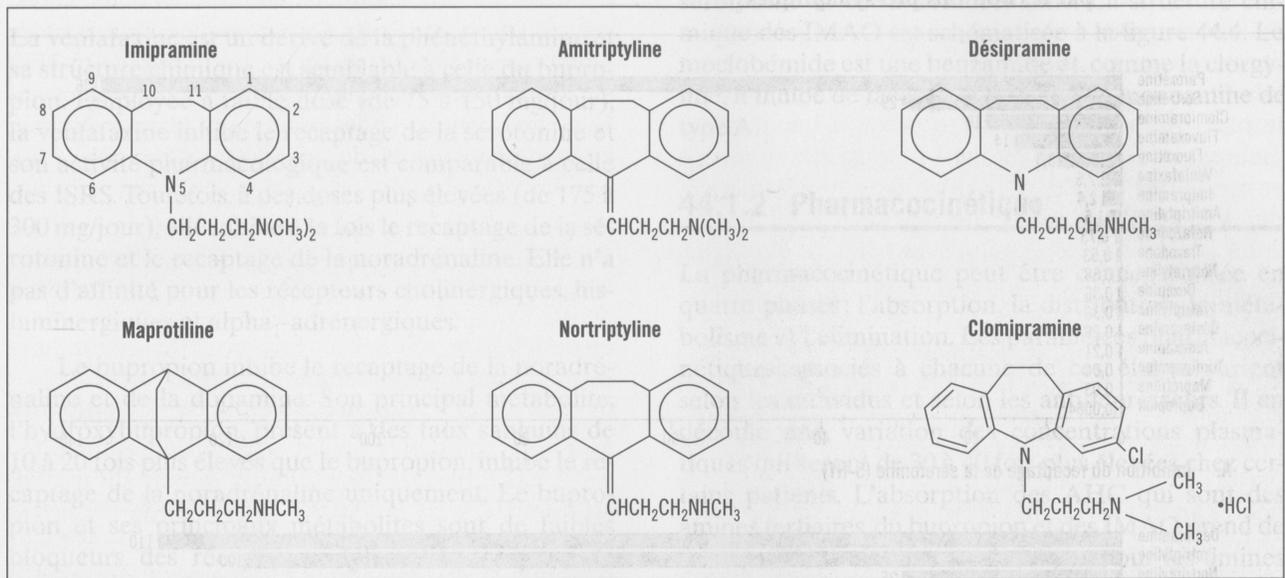
Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) constituent non pas une, mais plusieurs classes chimiques. La figure 44.2 présente la structure chimique de quelques ISRS. Les ISRS ont en commun la propriété d'inhiber sélectivement le recaptage de la sérotonine par les boutons pré-synaptiques, le citalopram étant le plus sélectif.

La sertraline et la paroxétine sont les plus puissants ISRS, suivies du citalopram, de la fluvoxamine et de la fluoxétine. En plus, la paroxétine exerce une action inhibitrice sur le recaptage de la noradrénaline, alors que la sertraline agit de même sur la dopamine. La sertraline et la fluvoxamine montrent également une affinité significative pour les récepteurs sigma (site de liaison de la phencyclidine sur les récepteurs glutamatergiques).

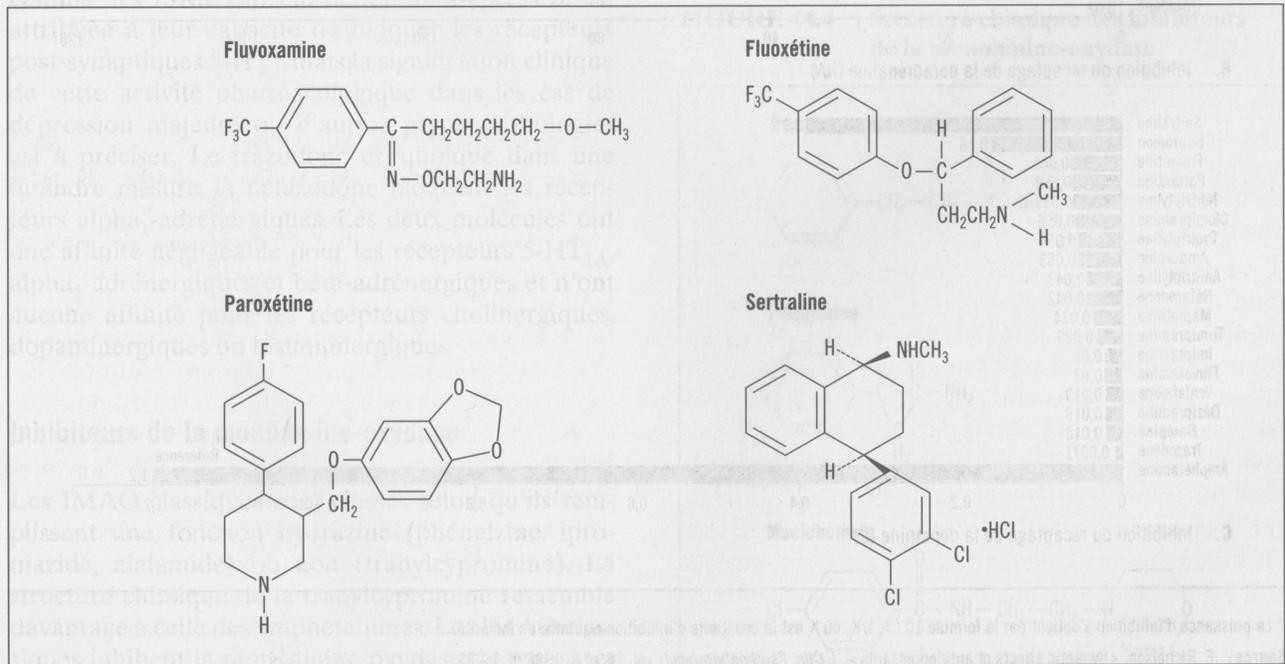
Mis à part la paroxétine, qui a une affinité modérée pour les récepteurs cholinergiques de type muscariniques, les ISRS ne montrent que très peu d'affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques et adrénergiques.

La figure 44.3 (p. 1186) compare l'efficacité de plusieurs antidépresseurs en matière d'inhibition du recaptage de la sérotonine (A), de la noradrénaline (B) et de la dopamine (C) par les boutons pré-synaptiques. Dans cette figure, l'inhibition du recaptage d'une monoamine est exprimée en fonction du rapport inverse de la constante d'inhibition ( $1/K_i$ ) et une plus grande efficacité se traduit par un chiffre élevé. À titre d'exemple, la clomipramine est le seul AHC dont l'action inhibitrice sur le recaptage de la sérotonine est équivalente à celle des ISRS.

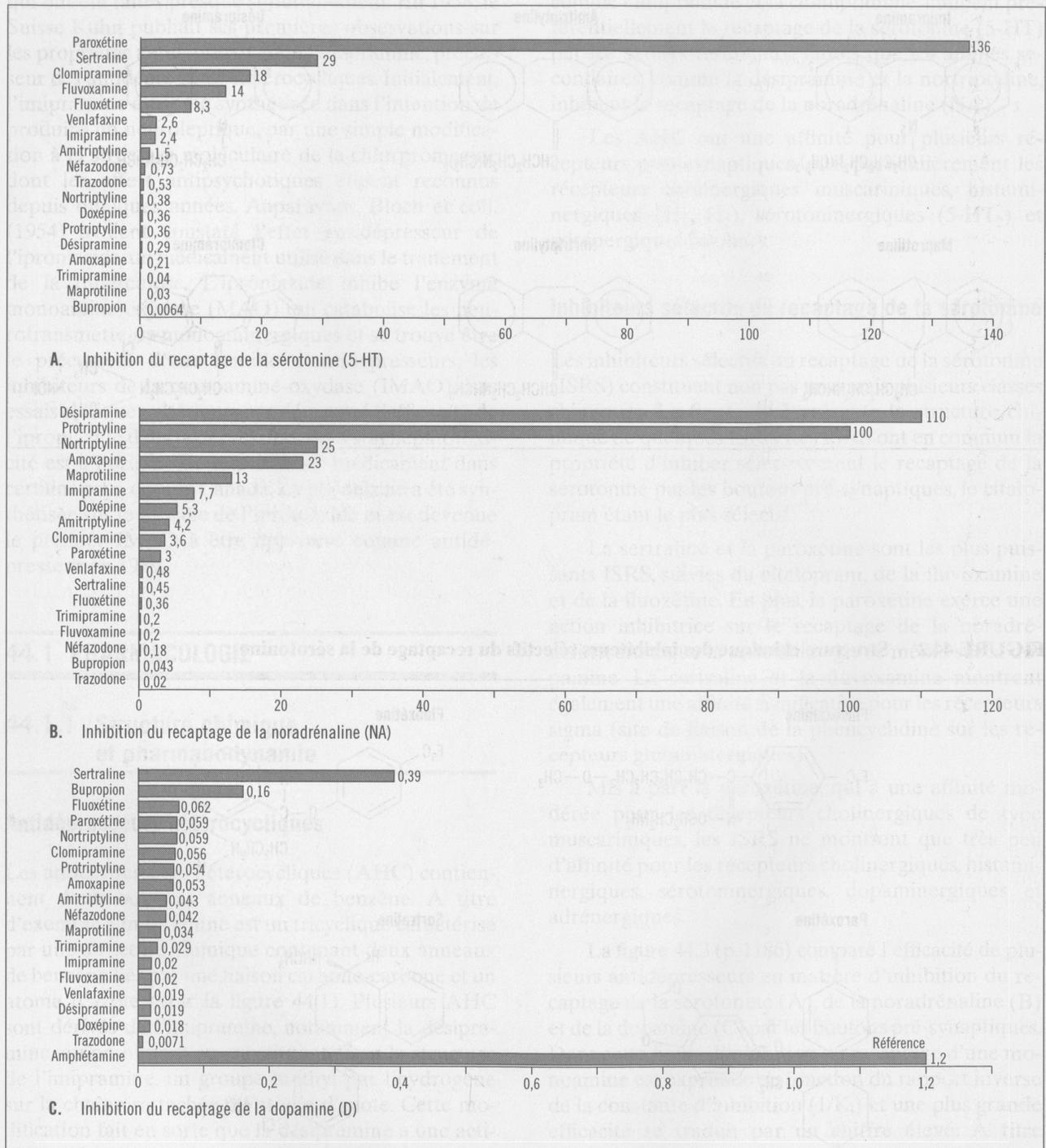
**FIGURE 44.1** Structure chimique des antidépresseurs hétérocycliques



**FIGURE 44.2** Structure chimique des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine



**FIGURE 44.3 Comparaison de la capacité des antidépresseurs à inhiber le recaptage de neurotransmetteurs par les boutons pré-synaptiques\***



\* La puissance d'inhibition s'obtient par la formule  $10^{-7} \times 1/K_i$ , où  $K_i$  est la constante d'inhibition exprimée en molarité.

Source : E. Richelson, « Synaptic effects of antidepressants », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 16, n° 3, 1996, p. 1S-9S.

### Autres antidépresseurs

La venlafaxine est un dérivé de la phénéthylamine et sa structure chimique est semblable à celle du bupropion. Employée à faible dose (de 75 à 150 mg/jour), la venlafaxine inhibe le recaptage de la sérotonine et son activité pharmacologique est comparable à celle des ISRS. Toutefois, à des doses plus élevées (de 175 à 300 mg/jour), elle inhibe à la fois le recaptage de la sérotonine et le recaptage de la noradrénaline. Elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques et  $\alpha_1$ -adrénergiques.

Le bupropion inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine. Son principal métabolite, l'hydroxybupropion, présent à des taux sanguins de 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, inhibe le recaptage de la noradrénaline uniquement. Le bupropion et ses principaux métabolites sont de faibles bloqueurs des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et cholinergiques muscariniques, mais ils ont peu d'affinité pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques, gabaergiques et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>.

Le trazodone et la néfazodone sont deux antidépresseurs dérivés de la classe des triazolopyridines. Même s'ils inhibent légèrement le recaptage de la sérotonine, ces deux composés ne sont pas considérés comme des ISRS, car leur action antidépressive est attribuée à leur capacité de bloquer les récepteurs post-synaptiques 5-HT<sub>2</sub>, mais la signification clinique de cette activité pharmacologique dans les cas de dépression majeure ou d'autres psychopathologies est à préciser. Le trazodone et, quoique dans une moindre mesure, la néfazodone bloquent les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques. Les deux molécules ont une affinité négligeable pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>,  $\alpha_2$ -adrénergiques et  $\beta$ -adrénergiques et n'ont aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques, dopaminergiques ou histaminergiques.

### Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Les IMAO classiques sont classés selon qu'ils remplissent une fonction hydrazine (phénelzine, iproniazide, nialamide) ou non (tranylcypromine). La structure chimique de la tranylcypromine ressemble davantage à celle des amphétamines. Les IMAO classiques inhibent la monoamine-oxydase de type A et

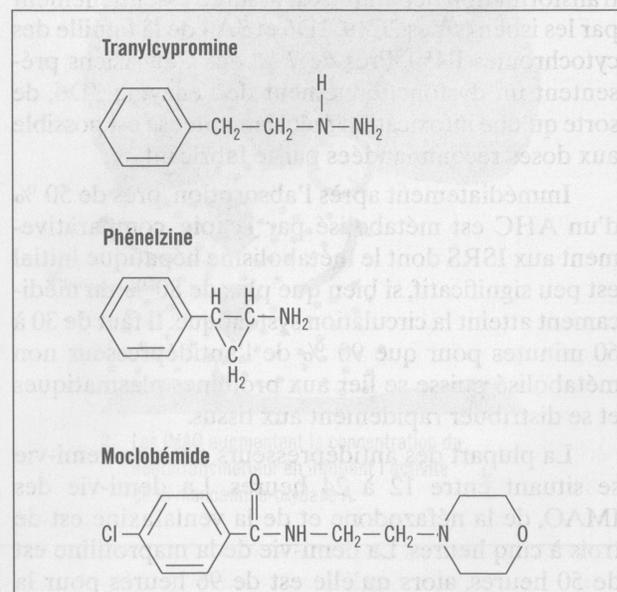
B et certains inhibent modérément le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. La structure chimique des IMAO est schématisée à la figure 44.4. Le moclobémide est une benzamide et, comme la clorgyliline, il inhibe de façon préférentielle la monoamine de type A.

### 44.1.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique peut être conceptualisée en quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Les paramètres pharmacocinétiques associés à chacune de ces étapes varient selon les individus et selon les antidépresseurs. Il en découle une variation des concentrations plasmatiques qui seront de 30 à 40 fois plus élevées chez certains patients. L'absorption des AHC qui sont des amines tertiaires, du bupropion et des IMAO prend de une heure à trois heures, alors que, pour les amines secondaires (AHC) et les ISRS, l'absorption se fait dans un laps de temps variant de quatre à neuf heures. Bien souvent, une absorption plus rapide sera accompagnée d'effets indésirables immédiats plus marqués.

Les antidépresseurs subissent trois types de transformation dans le foie : une déméthylation, une hydroxylation et une glucuroconjugaison. Certains

FIGURE 44.4 Structure chimique des inhibiteurs de la monoamine-oxydase



des métabolites résultant de ces réactions sont actifs (p. ex., la déméthylation de l'imipramine et de la fluoxétine produit respectivement la désipramine et la norfluoxétine), d'autres sont inactifs (p. ex., les métabolites de la paroxétine). Malgré leur inactivité sur le plan psychiatrique, certains métabolites n'en demeurent pas moins dangereux en quantité excessive et seraient même responsables de la cardiotoxicité des AHC.

La norfluoxétine a une action antidépressive semblable à celle de la molécule mère et atteint une concentration plasmatique de deux à trois fois supérieure à celle-ci après quelques semaines de traitement. Les métabolites des IMAO ont une structure chimique et une action pharmacologique comparables à celles des amphétamines et cela explique en partie l'effet stimulant qui peut se manifester quelques heures après la prise du médicament. La méta-chlorophénylpipérazine (mCPP), un des principaux métabolites de la néfazodone et du trazodone, est un agoniste de la sérotonine. Il est probable que la mCPP contribue à l'action antidépressive de ces deux antidépresseurs.

Après avoir subi une hydroxylation et une déméthylation, la plupart des antidépresseurs et leurs métabolites sont excrétés par les voies biliaires, mais réabsorbés par la circulation entérohépatique. Au cours d'un deuxième passage dans le foie, une glucuronocouplage rendra l'antidépresseur hydrosoluble et favorisera son élimination dans l'urine. La biotransformation hépatique est assurée essentiellement par les isoenzymes 2C19, 2D6 et 3A4 de la famille des cytochromes P450. Près de 7 % des Caucasiens présentent un dysfonctionnement de l'enzyme 2D6, de sorte qu'une intoxication médicamenteuse est possible aux doses recommandées par le fabricant.

Immédiatement après l'absorption, près de 50 % d'un AHC est métabolisé par le foie, comparativement aux ISRS dont le métabolisme hépatique initial est peu significatif, si bien que plus de 80 % du médicament atteint la circulation systémique. Il faut de 30 à 60 minutes pour que 90 % de l'antidépresseur non métabolisé puisse se lier aux protéines plasmatiques et se distribuer rapidement aux tissus.

La plupart des antidépresseurs ont une demi-vie se situant entre 12 à 24 heures. La demi-vie des IMAO, de la néfazodone et de la venlafaxine est de trois à cinq heures. La demi-vie de la maprotiline est de 50 heures, alors qu'elle est de 96 heures pour la

fluoxétine et de 7 à 14 jours pour la norfluoxétine. La demi-vie est probablement encore plus longue chez une personne âgée, en raison d'un ralentissement du métabolisme hépatique. La paroxétine, la fluoxétine et les IMAO inhibent leur propre métabolisme et leurs demi-vies augmentent après quelques semaines de traitement. Le médecin doit donc surveiller l'apparition d'effets indésirables après plusieurs semaines de traitement et pourrait même être contraint de diminuer la dose. Aussi, lorsqu'un antidépresseur doit être remplacé par un autre, une période d'élimination de quatre à cinq demi-vies du premier médicament ou de ses métabolites actifs est conseillée pour réduire au minimum les interactions médicamenteuses.

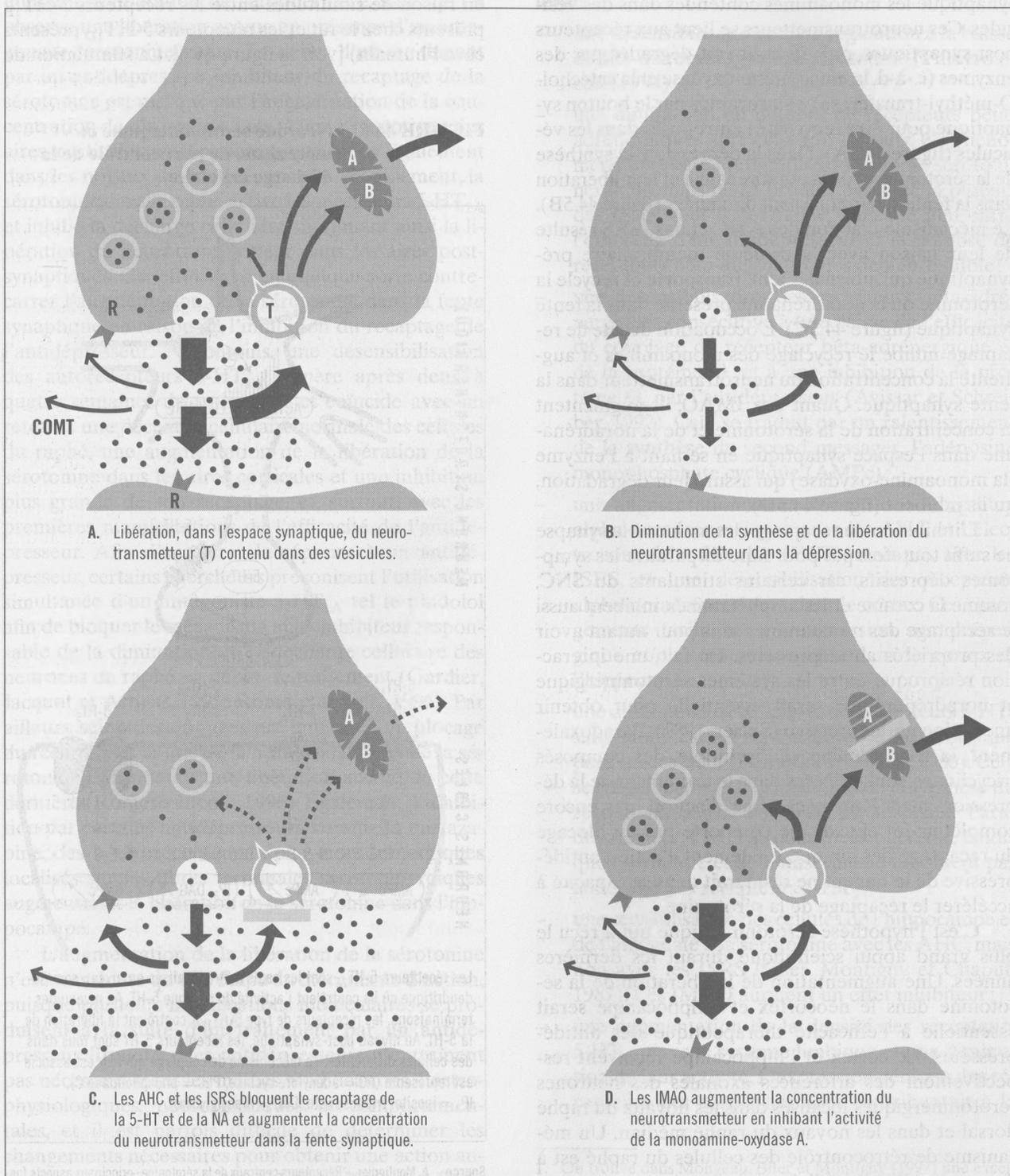
Le dosage plasmatique des AHC constitue un avantage comparativement aux autres antidépresseurs, car il permet de vérifier la fidélité du patient au traitement, de maximiser celui-ci et de réduire le risque de toxicité. Une relation curvilinéaire entre la concentration plasmatique et la réponse clinique a été démontrée avec la nortriptyline, la désipramine et, dans une moindre mesure, avec l'amitriptyline, alors que cette relation est linéaire avec l'imipramine (Preskorn et Fast, 1991).

## 44.2 MÉCANISMES D'ACTION

L'efficacité clinique des antidépresseurs a suscité beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique et a incité les chercheurs à déterminer les mécanismes d'action des antidépresseurs. Carlsson en 1961, puis Schildkraut (1965) ainsi que Bunney et Davis (1965) attribuaient l'efficacité des antidépresseurs à leur capacité d'augmenter la concentration de sérotonine et de noradrénaline dans l'espace synaptique. Plus de 30 ans plus tard, cette hypothèse demeure encore valable et, bien que d'autres hypothèses surgissent au fur et à mesure que la recherche en neurosciences révèle la complexité du système nerveux central (SNC), l'étude de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique demeure à l'avant-plan de la recherche sur la dépression et des travaux visant la mise au point de nouveaux médicaments.

Deux mécanismes d'action des antidépresseurs sont maintenant connus, le premier correspondant davantage au mode d'action des AHC et des ISRS et le second, à celui des IMAO. Ils sont illustrés à la figure 44.5. Au moment de la neurotransmission, les

**FIGURE 44.5** Synapse d'un neurone illustrant les mécanismes d'action des antidépresseurs



A, B : monoamine-oxydase de type A et B ; COMT : catéchol-O-méthyl-transférase ; R : récepteur.

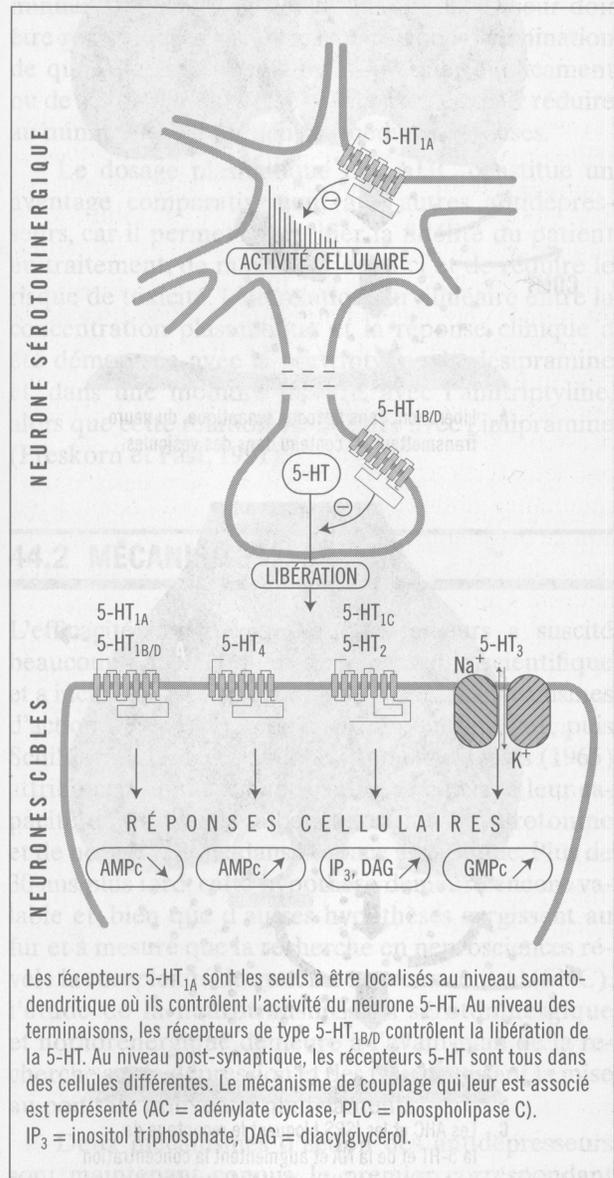
boutons terminaux des axones libèrent dans la fente synaptique les monoamines contenues dans des vésicules. Ces neurotransmetteurs se lient aux récepteurs post-synaptiques, puis ils sont soit dégradés par des enzymes (c.-à-d. la monoamine-oxydase et la catéchol-O-méthyl-transférase), soit recaptés par le bouton synaptique pour être recyclés et entreposés dans les vésicules (figure 44.5A). Dans la dépression, la synthèse de la sérotonine et de la noradrénaline et leur libération dans la fente synaptique sont diminuées (figure 44.5B). Le mécanisme d'action des AHC et des ISRS résulte de leur liaison avec la protéine membranaire pré-synaptique qui, normalement, transporte et recycle la sérotonine ou la noradrénaline présente dans la fente synaptique (figure 44.5C). L'occupation du site de recaptage inhibe le recyclage des monoamines et augmente la concentration du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Quant aux IMAO, ils augmentent la concentration de la sérotonine et de la noradrénaline dans l'espace synaptique en se liant à l'enzyme (la monoamine-oxydase) qui assure leur dégradation, qu'ils inhibent (figure 44.5D).

L'inhibition du recaptage des amines à la synapse ne suffit toutefois pas pour faire disparaître les symptômes dépressifs, car certains stimulants du SNC, comme la cocaïne et les amphétamines, inhibent aussi le recaptage des monoamines sans pour autant avoir des propriétés antidépressives. En fait, une interaction réciproque entre les systèmes sérotoninergique et noradrénergique serait essentielle pour obtenir une action antidépressive (Sulser, 1987). Paradoxalement, la trimipramine et l'iprindole, des composés tricycliques, sont efficaces dans le traitement de la dépression, mais leur mécanisme d'action, pas encore complètement élucidé, ne comporte pas un blocage du recaptage des amines. Également, l'action antidépressive de la tianeptine résiderait dans sa capacité à accélérer le recaptage de la sérotonine.

C'est l'hypothèse sérotoninergique qui a reçu le plus grand appui scientifique durant les dernières années. Une augmentation de la libération de la sérotonine dans le néocortex et l'hippocampe serait essentielle à l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs. Le cortex et l'hippocampe reçoivent respectivement des afférences axonales des neurones sérotoninergiques localisés dans les noyaux du raphé dorsal et dans les noyaux du raphé médian. Un mécanisme de rétrocontrôle des cellules du raphé est à l'œuvre par l'intermédiaire des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> et des autorécepteurs pré-

synaptiques ou terminaux 5-HT<sub>1B/D</sub> (nommés ainsi en raison de similitudes entre les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> présents chez le rat et les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> présents chez l'humain) [voir la figure 44.6]. La stimulation de

**FIGURE 44.6** Neurone sérotoninergique et mécanisme de rétrocontrôle de la décharge cellulaire



Source : A. Moulignier, « Récepteurs centraux de la sérotonine : principaux aspects fondamentaux et fonctionnels. Applications thérapeutiques », *Rev. Neurol.* (Paris), vol. 150, n° 1, 1994, p. 7.

ces récepteurs par la sérotonine ou un agoniste diminuera la libération de cette dernière, alors qu'on observe une libération accrue en présence d'un antagoniste sérotoninergique. Le début d'un traitement par un antidépresseur inhibiteur du recaptage de la sérotonine est marqué par l'augmentation de la concentration de sérotonine dans la fente synaptique des aires corticales et hippocampique, mais également dans les noyaux du complexe raphé. Rapidement, la sérotonine dans le raphé active les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et inhibe la décharge cellulaire, diminuant ainsi la libération du neurotransmetteur dans les aires post-synaptiques. Cet effet vient en quelque sorte contre-carrer l'augmentation de la sérotonine dans la fente synaptique en raison de l'inhibition du recaptage de l'antidépresseur. Néanmoins, une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> s'opère après deux à quatre semaines de traitement et coïncide avec un retour à une décharge cellulaire normale des cellules du raphé, une augmentation de la libération de la sérotonine dans les aires corticales et une inhibition plus grande de son recaptage, et, surtout, avec les premières manifestations de l'efficacité de l'antidépresseur. Afin d'accélérer la réponse à un antidépresseur, certains chercheurs préconisent l'utilisation simultanée d'un antagoniste 5-HT<sub>1A</sub> tel le pindolol afin de bloquer le mécanisme auto-inhibiteur responsable de la diminution de la décharge cellulaire des neurones du raphé en début de traitement (Gardier, Jacquot et Artigas, 1995; Romero et coll., 1996). Par ailleurs, selon des données préliminaires, un blocage du recaptage à la fois de la noradrénaline et de la sérotonine entraînerait une libération accrue de cette dernière (Romero et coll., 1996). Également, l'inhibition par certains antidépresseurs, comme la mirtazapine, des hétérorécepteurs alpha<sub>2</sub>-noradrénergiques localisés sur les fibres terminales sérotoninergiques augmenterait la libération de la sérotonine dans l'hippocampe.

L'augmentation de la libération de la sérotonine n'est sans doute qu'une étape du mécanisme d'action, puisque plusieurs modifications moléculaires se produisent à la suite d'un traitement par un antidépresseur. Toutefois, les antidépresseurs n'entraînent pas nécessairement les mêmes modifications électrophysiologiques, neurochimiques et comportementales, et il est parfois difficile de déterminer les changements nécessaires pour obtenir une action antidépressive (Leonard, 1993; Llorca, Reine et Wolf, 1993). Parmi les changements d'ordre neuronal asso-

ciés à la prise régulière d'un antidépresseur, signalons<sup>1</sup>:

- une désensibilisation et une régulation à la baisse du site de recaptage de la sérotonine (Piñeyro et coll., 1994);
- une diminution du nombre de récepteurs bêta-adrénergiques après environ 15 jours. Ce phénomène nécessite l'intégralité du système sérotoninergique, mais ne se produit pas avec la plupart des ISRS, sauf la sertraline. Ainsi, le lien entre l'efficacité d'un antidépresseur et le nombre de récepteurs bêta-adrénergiques demeure faible;
- une désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques consécutive à une baisse de l'efficacité du couplage du récepteur bêta-adrénergique et de la protéine G<sub>s</sub> et à une inhibition de la protéine G<sub>s</sub> par l'antidépresseur (Avisar et Schreiber, 1992). Cela se traduit par un ralentissement de la synthèse du second messenger, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC);
- une augmentation de la densité des récepteurs alpha-noradrénergiques avec les AHC et l'électroconvulsivothérapie (ECT), mais pas avec les ISRS, et une désensibilisation des récepteurs alpha-noradrénergiques dans le cortex. Ces changements facilitent la transmission noradrénergique et/ou sérotoninergique dans le cortex et l'hippocampe;
- une diminution de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sans modification de l'affinité de la sérotonine pour le récepteur (Peroutka et Snyder, 1980). Cela se traduit par un ralentissement de la synthèse du second messenger, l'inositol triphosphate. Paradoxalement, l'ECT produit l'effet inverse, tandis que l'iprindole et la miansérine ne modifient pas la densité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>;
- une sensibilisation des cellules de l'hippocampe et de l'amygdale à la sérotonine avec les AHC, mais non avec les ISRS (Blier, Montigny et Chapat, 1987). Les IMAO auraient un effet inhibiteur;
- une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le système limbique et une diminution de leur activité. L'expression génique des récepteurs des corticostéroïdes contribuerait à la

1. On trouve dans Mongeau, Blier et Montigny (1997) une excellente revue de la littérature sur les changements moléculaires produits par les différentes classes d'antidépresseurs.

modulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Barden, Reul et Holsber, 1995; Chaouloff, 1995).

La sérotonine diminue l'activité des cellules dopaminergiques dans l'aire tegmento-ventrale et le noyau de la substance noire. Il n'est donc pas surprenant que les études fassent état d'une étroite relation entre la variation du taux du métabolite de la dopamine, l'acide homovanillique (HVA), et la variation du taux du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), dans la dépression (Hsiao et coll., 1987). La diminution de HVA dans le liquide céphalorachidien chez les déprimés, l'induction d'un syndrome dépressif par des antagonistes dopaminergiques (halopéridol et autres) et l'action antidépressive des agents qui augmentent la transmission de la dopamine (lévodopa, bromocriptine) sont d'autres observations qui donnent à penser que la dopamine joue un rôle dans la dépression (Kapur et Mann, 1992).

Le mécanisme d'action des IMAO diffère de celui des autres antidépresseurs. Les amines biogènes sont dégradées par deux enzymes, la monoamine-oxydase et la catéchol-O-méthyl-transférase. Deux types de MAO ont été isolés dans le SNC, la MAO de type A et la MAO de type B. La MAO-A métabolise la sérotonine et la noradrénaline, alors que la MAO-B, dont la concentration est quatre fois plus élevée dans le cerveau, métabolise la dopamine. Certains IMAO (phénelzine, isocarboxazide, tranylcypromine) bloquent les deux types de MAO, alors que d'autres inhibent de façon préférentielle la MAO-A (clorgyline, moclobémide) ou la MAO-B (sélégiline). L'inhibition de la MAO-A serait essentielle pour obtenir un effet antidépresseur en augmentant la sérotonine et la noradrénaline synaptiques. À faible dose (10 mg/jour), la sélégiline n'a qu'une faible action antidépressive, mais elle serait efficace dans le traitement de la maladie de Parkinson en augmentant la disponibilité de la dopamine synaptique. À des doses élevées (de 40 à 60 mg/jour), la sélégiline perd sa sélectivité pour la MAO-B et pourrait servir comme antidépresseur (Sunderland et coll., 1994).

Une nouvelle classe d'IMAO, à laquelle appartiennent le moclobémide et la clorgyline, inhibe, mais de façon sélective et réversible, la MAO-A. Le sigle IRMAO-A, signifiant inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase de type A, est parfois employé pour désigner cette classe d'IMAO. Contrairement aux IMAO classiques qui neutralisent de façon irré-

versible la monoamine-oxydase, les IRMAO-A établissent une liaison non covalente avec cette enzyme qui dure de 8 à 10 heures. L'activité enzymatique est rétablie 24 heures après l'arrêt de la prise du médicament, alors qu'avec les IMAO classiques un délai de quelques semaines est nécessaire pour que s'opère une synthèse complète de l'enzyme (Nair, Ahmed et Ng Ying Kin, 1993). Toutefois, l'efficacité antidépressive des IRMAO-A serait moindre que celle des IMAO classiques (Lotufo-Neto, Trivedi et Thase, 1999).

### 44.3 CLASSIFICATION

Il existe plusieurs classifications des antidépresseurs, mais aucune n'est entièrement satisfaisante. Initialement, les antidépresseurs ont été distingués en fonction de leur structure chimique, l'imipramine et ses dérivés étant regroupés dans la classe des tricycliques. Le terme hétérocyclique, qui est maintenant en usage, englobe les antidépresseurs comportant un certain nombre de noyaux cycliques. Toutefois, cette classification est considérée comme ambiguë et est controversée (Jefferson, 1995). L'hétérogénéité structurale des IMAO a mené à l'élaboration d'une classification fondée sur le mode d'action biochimique de façon à différencier les IMAO des antidépresseurs tricycliques dont l'action antidépressive découle essentiellement de l'inhibition du recaptage des amines biogènes. Avec l'introduction de nouveaux antidépresseurs, dans les années 80, la désignation des antidépresseurs selon qu'ils étaient de première génération, de deuxième génération, etc., n'avait plus aucune signification particulière, tant sur le plan scientifique que sur le plan pratique, sa seule utilité étant de signaler les nouveaux produits commercialisés, si bien que cette classification a été rapidement abandonnée. Depuis la commercialisation de la fluoxétine, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, couramment appelés ISRS, constituent une classe distincte définie selon leur mode d'action biochimique. Toutefois, il faut reconnaître que cette classification est imparfaite en raison de l'hétérogénéité des antidépresseurs tant au chapitre de la structure chimique qu'au chapitre du mécanisme d'action qui n'est pas entièrement spécifique pour la sérotonine (voir la section précédente). La tendance actuelle consiste à classer les antidépresseurs selon leur mode d'action: inhibiteurs du

recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) [venlafaxine], inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine (IRND) [bupropion], etc. Enfin, une dernière classification se fonde sur le spectre thérapeutique du médicament, étant donné que plusieurs antidépresseurs, en plus de leur propriété antidépressive, exercent une action anxiolytique, antipanique, antiobsessionnelle, etc.

#### 44.4 INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Généralement, aucune classe d'antidépresseurs n'est considérée comme supérieure à une autre dans le traitement de la dépression majeure (Song et coll., 1993), mais il n'en demeure pas moins que des antidépresseurs sont plus efficaces dans certains sous-types de dépression. Par exemple, les IMAO classiques, et plus particulièrement la phénelzine, sont très efficaces dans le traitement de la dépression atypique caractérisée par une inversion des symptômes neurovégétatifs ou la présence concomitante d'un trouble panique (Thase, Madhukar et Rush, 1995). Les AHC et la venlafaxine seraient supérieurs dans le traitement de la dépression majeure avec mélancolie (Perry, 1996). Soulignons que peu d'études ont porté sur les ISRS administrés à des patients déprimés hospitalisés.

Plusieurs antidépresseurs se montrent également efficaces dans le traitement d'autres psychopathologies, comme :

- le trouble panique ;
- le trouble obsessionnel-compulsif ;
- la phobie sociale ;
- la dysthymie ;
- le trouble dysphorique prémenstruel ;
- l'hyperactivité chez l'enfant ;
- les troubles de l'alimentation ;
- les troubles sexuels (paraphilies) ;
- les douleurs chroniques ;
- les symptômes négatifs de la schizophrénie ;
- l'énurésie.

Le potentiel antidépresseur du trazodone semble faible comparativement aux autres antidépresseurs, mais cet agent se révèle être une solution intéressante de remplacement des hypnotiques employés pour

traiter l'insomnie causée par les antidépresseurs (Nierenberg et coll., 1994). Selon certaines études préliminaires, la néfazodone (Rush et coll., 1998) et la trimipramine (Berger et Gastpar, 1996) augmentent la durée du sommeil paradoxal et réduisent le temps d'éveil durant la nuit. Les IMAO sont de puissants bloqueurs du sommeil paradoxal et sont parfois utiles dans le traitement de la narcolepsie. Le lecteur est invité à se référer aux chapitres portant sur les diverses psychopathologies pour connaître les antidépresseurs indiqués dans une pathologie donnée.

#### 44.5 MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Un traitement par un antidépresseur devrait être amorcé avec la plus petite dose qu'on augmentera graduellement, une fois que les effets indésirables, qui surviennent surtout au début du traitement, sont bien tolérés. La dose thérapeutique devrait être atteinte après 10 à 14 jours pour la plupart des antidépresseurs. Un délai de quatre à six semaines à des doses intermédiaires est suggéré avant de prescrire une dose maximale. L'American Psychiatric Association (1993) recommande de maintenir un traitement pharmacologique pendant une période minimale de quatre à cinq mois après la disparition des symptômes à la suite d'un premier épisode dépressif et d'envisager un traitement à vie après plusieurs rechutes.

Le tableau 44.1 (p. 1194) donne les noms scientifiques et commerciaux des AHC, des ISRS et des IMAO couramment prescrits au Canada et en France, ainsi que les plus petites doses offertes et les doses thérapeutiques recommandées par le fabricant.

Tous les antidépresseurs sont offerts sous forme de comprimés ou de capsules. La clomipramine peut aussi être administrée par voie intraveineuse et on peut se procurer la fluoxétine en solution buvable. La venlafaxine et le bupropion sont offerts en comprimés à libération prolongée, ce qui permet une seule prise du médicament par jour.

#### 44.6 EFFETS SECONDAIRES

L'ensemble des effets indésirables possibles déterminera bien souvent le choix de l'antidépresseur. L'incidence de ces effets est de 15 % à 20 % pour la plupart

**TABLEAU 44.1 Antidépresseurs hétérocycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), doses offertes et doses thérapeutiques**

	Nom scientifique	Nom commercial ®		Plus petites doses offertes	Dose thérapeutique (mg/jour)
		Canada	France		
Antidépresseurs hétérocycliques	Amineptine	n.c.	Survector*	100 mg	100 à 200 mg
	Amitriptyline	Elavil	Laroxyl	10, 25, 75 mg	75 à 300 mg
	Amoxapine	Asendin	Défanyl	25, 50, 100 mg	100 à 600 mg
	Clomipramine	Anafranil	Anafranil	10, 25, 50 mg	75 à 300 mg
	Désipramine	Pertofrane	Pertofran	25, 50 mg	75 à 200 mg
	Dosulépine	n.c.	Prothiaden	25, 75 mg	75 à 300 mg
	Doxépine	Sinequan	Sinequan	10, 25, 50 mg	75 à 300 mg
	Imipramine	Tofranil	Tofranil	10, 25, 50 mg	75 à 300 mg
	Maprotiline	Ludiomil	Ludiomil	10, 25, 50 mg	100 à 225 mg
	Miansérine	n.c.	Athymil	10, 30, 60 mg	30 à 90 mg
	Nortriptyline	Aventyl	Motival	10, 25 mg	50 à 150 mg
	Opipramol	n.c.	Insidon	50 mg	150 à 250 mg
	Protriptyline	Triptil	Concordine	10 mg	15 à 60 mg
	Quinupramine	n.c.	Kinupril	2,5, 7,5 mg	7,5 à 15 mg
	Tianeptine	n.c.	Stablon	12,5 mg	12,5 à 37,5 mg
Trimipramine	Surmontil	Surmontil	25, 50, 75 mg	100 à 300 mg	
ISRS et autres antidépresseurs sérotoninergiques	Citalopram	Celexa	Seropram	20 mg	20 à 60 mg
	Fluoxétine	Prozac	Prozac	10 mg	10 à 80 mg
	Fluvoxamine	Luvox	Floxyfral	50 mg	50 à 300 mg
	Médifoxamine	n.c.	Clédial	50 mg	50 à 200 mg
	Néfazodone	Serzone	n.c.	100 mg	200 à 600 mg
	Paroxétine	Paxil	Deroxat	10 mg	10 à 50 mg
	Sertraline	Zoloff	Zoloff	50 mg	50 à 200 mg
	Trazodone	Desyrel	Pragmarel**	50 mg	150 à 600 mg
	Venlafaxine	Effexor	Effexor	37,5, 75 mg	75 à 375 mg
	Viloxazine	n.c.	Vivalan	100 mg	200 à 600 mg
IMAO et IRMAO-A	Iproniazide	n.c.	Marsilid	50 mg	50 à 150 mg
	Moclobémide (IRMAO-A)	Manerix	Moclamine	150 mg	300 à 600 mg
	Phénelzine	Nardil	n.c.	15 mg	45 à 75 mg
	Sélégiline	Eldepryl	Déprenyl	5 mg	5 à 10 mg
	Toloxatone	n.c.	Humoryl	200 mg	200 à 800 mg
	Tranlycypromine	Parnate	Tylciprine*	10 mg	30 à 40 mg

\* Ce médicament a été retiré du marché.

\*\* Ce médicament a été retiré du marché par la compagnie pharmaceutique qui l'avait commercialisé originellement. Il n'existe maintenant que la copie générique.

n.c.: non commercialisé.

des antidépresseurs et serait la raison principale de l'arrêt du traitement chez 25 % des patients. Aussi est-il préférable d'informer le patient sur les effets secondaires les plus fréquents d'un antidépresseur donné et de commencer le traitement par une faible dose, ce qui favorisera l'observance de la prescription.

Les effets indésirables sont déterminés par l'activité pharmacologique de chaque classe d'antidépresseurs. Le tableau 44.2 donne un résumé des effets secondaires des antidépresseurs selon leur activité pharmacologique. La figure 44.7 (p. 1196) rend compte, graphiquement, de l'affinité des antidépresseurs pour : A) les récepteurs cholinergiques ; B) les récepteurs  $\alpha_1$ -noradrénergiques ; C) les récepteurs histaminergiques ; et D) les récepteurs dopaminergiques  $D_2$ .

#### 44.6.1 Antidépresseurs hétérocycliques

Les effets secondaires des AHC sont nombreux, mais employés à dose thérapeutique, ces agents sont sécuritaires. Les AHC, qui ont une grande activité anticholinergique, produiront surtout les effets indésirables suivants :

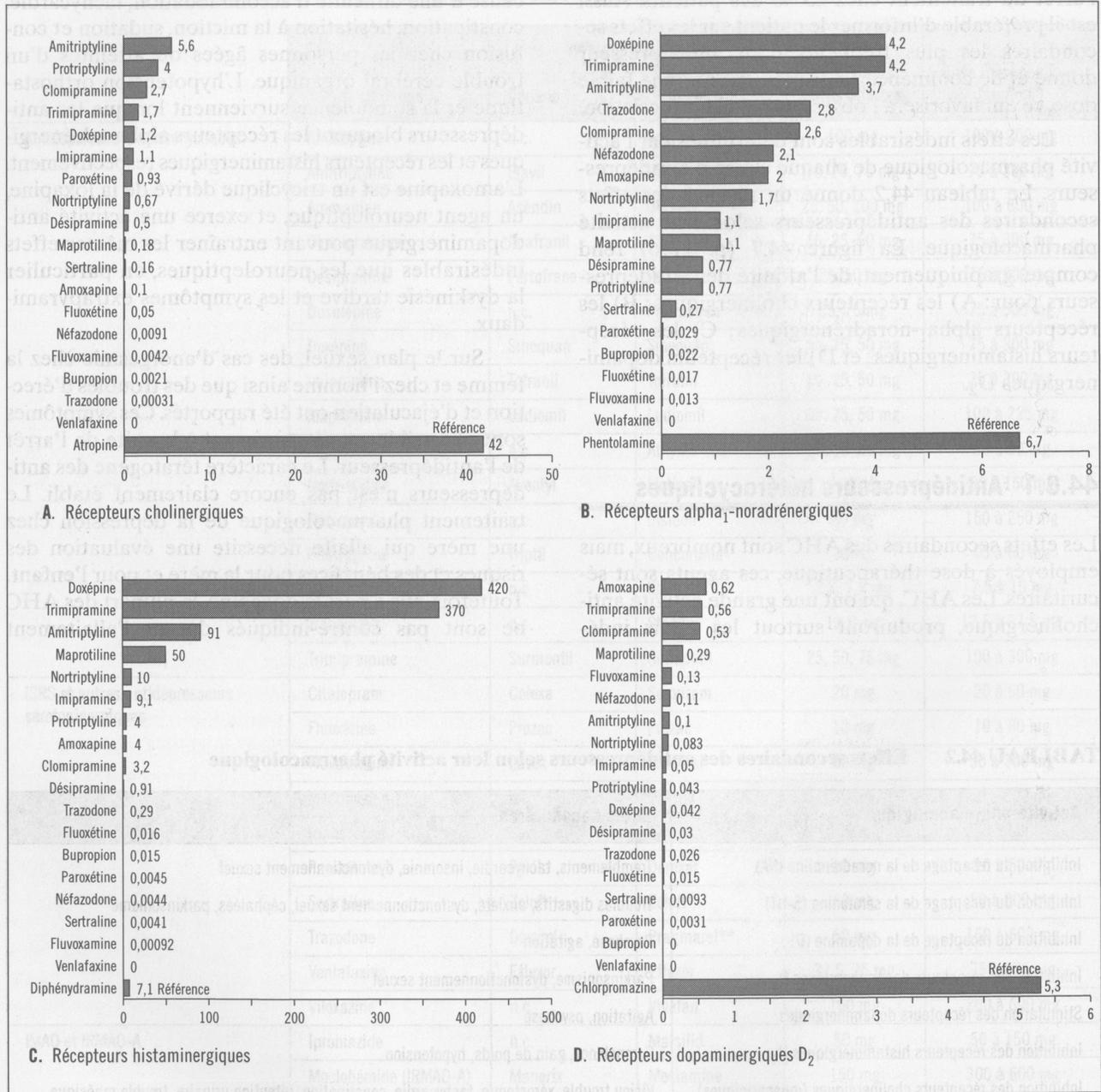
xérostomie, vision embrouillée à cause d'une difficulté d'accommodation, tachycardie, constipation, hésitation à la miction, sudation et confusion chez les personnes âgées ou atteintes d'un trouble cérébral organique. L'hypotension orthostatique et la somnolence surviennent lorsque les antidépresseurs bloquent les récepteurs alpha-adrénergiques et les récepteurs histaminergiques respectivement. L'amoxapine est un tricyclique dérivé de la loxapine, un agent neuroleptique, et exerce une activité antidopaminergique pouvant entraîner les mêmes effets indésirables que les neuroleptiques, en particulier la dyskinésie tardive et les symptômes extrapyramidaux.

Sur le plan sexuel, des cas d'anorgasmie chez la femme et chez l'homme ainsi que des troubles d'érection et d'éjaculation ont été rapportés. Ces symptômes sont réversibles et disparaissent à la suite de l'arrêt de l'antidépresseur. Le caractère tératogène des antidépresseurs n'est pas encore clairement établi. Le traitement pharmacologique de la dépression chez une mère qui allaite nécessite une évaluation des risques et des bénéfices pour la mère et pour l'enfant. Toutefois, mis à part la doxépine, la plupart des AHC ne sont pas contre-indiqués durant l'allaitement.

**TABLEAU 44.2 Effets secondaires des antidépresseurs selon leur activité pharmacologique**

Activité pharmacologique	Effets secondaires
Inhibition du recaptage de la noradrénaline (NA)	Tremblements, tachycardie, insomnie, dysfonctionnement sexuel
Inhibition du recaptage de la sérotonine (5-HT)	Troubles digestifs, anxiété, dysfonctionnement sexuel, céphalées, parkinsonisme
Inhibition du recaptage de la dopamine (D)	Psychose, agitation
Inhibition des récepteurs dopaminergiques $D_2$	Parkinsonisme, dysfonctionnement sexuel
Stimulation des récepteurs dopaminergiques	Agitation, psychose
Inhibition des récepteurs histaminergiques $H_1$	Somnolence, gain de poids, hypotension
Inhibition des récepteurs cholinergiques (muscariniques)	Vision trouble, xérostomie, tachycardie, constipation, rétention urinaire, trouble mnésique
Inhibition des récepteurs $\alpha_1$ -noradrénergiques	Hypotension orthostatique, tachycardie compensatoire, vertige, somnolence
Inhibition des récepteurs $\alpha_2$ -noradrénergiques	Priapisme
Inhibition des récepteurs sérotoninergiques 5-HT <sub>2</sub>	Hypotension
Stimulation des récepteurs 5-HT <sub>2</sub>	Agitation, akathisie, anxiété, insomnie, dysfonctionnement sexuel
Stimulation des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Nausées, diarrhée, céphalées

**FIGURE 44.7 Comparaison de l'affinité des antidépresseurs pour divers récepteurs\***



\* L'affinité pour les récepteurs s'obtient par la formule  $10^{-7} \times 1/K_d$ , où  $K_d$  est la constante de dissociation exprimée en molarité.

Source : E. Richelson, « Synaptic effects of antidepressants », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 16, n° 3, 1996, p. 1S-9S.

(Wisner, Perel et Finding, 1996). Le tableau 44.3 permet de comparer qualitativement les effets indésirables de quelques AHC.

L'indice thérapeutique des AHC est relativement peu élevé. Par exemple, la dose thérapeutique de l'imipramine est de 150 à 300 mg par jour, mais l'ingestion de 1 000 mg peut causer une intoxication grave, tandis que des doses de 1 500 à 2 500 mg peuvent être mortelles. Les symptômes de l'intoxication médicamenteuse sont semblables à ceux d'un syndrome anticholinergique. Ils consistent en :

- une diminution des réflexes cutanés ;
- de l'hypothermie ou de l'hyperthermie ;
- de l'hypotension ou de l'hypertension artérielle ;
- des arythmies cardiaques rebelles avec des blocages de la conduction cardiaque ;
- une mydriase ;
- de la cyclopiégie ;
- une atteinte de l'état de conscience ;
- des hallucinations ;
- un delirium ;
- de l'agitation ;

- des convulsions ;
- un coma.

Parfois, le traitement nécessitera l'administration d'une anticholinestérase, comme la physostigmine ou la pyridostigmine, qui inhibera l'enzyme de dégradation et favorisera l'augmentation de l'acétylcholine synaptique.

Si l'incidence de crises convulsives est inférieure à 1 % pour la plupart des AHC, elle est en revanche quatre fois plus élevée en ce qui concerne la maprotiline. Parmi les facteurs de risque, mentionnons une histoire antérieure de convulsions, le retrait simultané de benzodiazépines ou d'alcool, la prise de plusieurs médicaments simultanément et des doses élevées de l'antidépresseur (Rosenstein, Nelson et Jacobs, 1993). Le risque augmente à 19 % chez un patient ayant déjà subi un trauma crânien (Wroblewski et coll., 1990). Le risque de crises convulsives est très grand dans le cas d'une intoxication médicamenteuse par la maprotiline ou l'amoxapine.

Une sensibilisation des récepteurs cholinergiques muscariniques est à l'origine d'un syndrome de retrait à la suite d'un arrêt soudain d'un AHC. Ce syndrome se manifeste dans les jours qui suivent la

**TABLEAU 44.3 Antidépresseurs hétérocycliques et sévérité de leurs principaux effets secondaires**

Antidépresseur	Effets anticholinergiques	Somnolence	Hypotension	Gain de poids
Amitriptyline	++++	++++	++++	++++
Doxépine	++++	++++	++++	++++
Trimipramine	+++	++++	+++	+++
Maprotiline	++	++++	++	++
Clomipramine	++++	+++	+++	+++
Imipramine	++++	+++	+++	+++
Amoxapine	+++	+++	+++	+
Désipramine	+++	++	++	+
Nortriptyline	++	++	+	+

cessation du médicament et il est caractérisé par des troubles gastro-intestinaux, des nausées, de l'anorexie, de la diarrhée, de la diaphorèse, des myalgies, des paresthésies, un sommeil agité, des cauchemars, de l'insomnie, une agitation psychomotrice, de l'anxiété et parfois des symptômes de manie (Lejoyeux et coll., 1996). Le retrait graduel du médicament devrait réduire le risque d'un syndrome de sevrage, voire le prévenir.

Soulignons enfin que quelques rares décès ont été associés à la désipramine chez des enfants ayant des problèmes cardiaques connus.

#### 44.6.2 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs

Par comparaison avec les AHC, les ISRS sont mieux tolérés et moins toxiques en cas de surdosage. Néanmoins, selon une méta-analyse de 58 études contrôlées, le taux d'abandon du traitement attribué aux effets indésirables est de 15 % dans le cas des ISRS, comparativement à 19 % avec les AHC, une différence qui n'est pas statistiquement significative

(Song et coll., 1993). De même, il n'y a pas d'écart notable entre les taux d'abandon des ISRS et des nouveaux tricycliques imputables aux effets secondaires (Hotopf, Hardy et Lewis, 1997). Seulement 10 % des patients qui interrompent un traitement par un ISRS à cause d'un effet secondaire verront se manifester ce même effet avec un autre ISRS.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les céphalées, la nervosité, l'insomnie, une dysfonction sexuelle et la diarrhée (voir le tableau 44.4). Le cisapride, à raison de 5 mg 2 fois par jour, aide à combattre les nausées. Un virage maniaque est observé chez près de 5 % des patients souffrant d'un trouble bipolaire traités par un ISRS, comparativement à 11 % de ceux qui prennent un AHC (Peet, 1994). Pour corriger les dysfonctions sexuelles, on peut diminuer la dose ou suggérer au patient dont l'état psychiatrique est bien stabilisé de ne pas prendre son médicament le week-end. Toutefois, cette dernière mesure présente le risque de favoriser l'apparition de symptômes d'un syndrome de sevrage. Une minorité de patients rapportent de la xérostomie et de la constipation. Le risque de convulsions associé à un ISRS est de 0,2 %, mais il est plus grand lorsque les facteurs de risque énumérés plus haut (voir la section précé-

**TABLEAU 44.4** Pourcentage de patients déprimés rapportant des effets secondaires au cours d'un traitement par les ISRS ou d'autres antidépresseurs sérotoninergiques

Symptômes	Fluvoxamine	Venlafaxine	Néfazodone	Paroxétine	Sertraline	Fluoxétine
Nausées	37*	37*	19*	26*	26*	21*
Céphalées	22	25	40	18	20	20
Insomnie	14*	18*	10	13*	16*	14*
Diarrhée	6	8	8	12*	18*	12*
Somnolence	26*	23*	22*	23*	13*	12*
Xérostomie	26*	22*	24*	18*	16*	10*
Constipation	18*	15*	13*	14*	8	
Anorexie	15*	11*		6*	3	9*
Étourdissements	15	19*	14*	13*	12*	6*

Note: L'astérisque (\*) indique que les effets indésirables étaient statistiquement plus élevés que dans un groupe recevant un placebo.

Source: D'après Association des pharmaciens du Canada, *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, Ottawa, Association des pharmaciens du Canada, 1999.

dente) sont présents (Levine et coll., 1994). L'affinité de la sertraline et de la fluoxétine pour les récepteurs opiacés sigma (reliés au système dopaminergique) serait responsable de l'apparition d'akathisie et de symptômes extrapyramidaux (Coulter et Pillans, 1995). En raison d'une possibilité d'hyponatrémie, les électrolytes doivent être surveillés périodiquement chez les personnes âgées qui suivent un traitement par un anti-hypertenseur, de façon à déceler rapidement toute variation (Ball et Herzberg, 1994). L'arrêt brusque d'un ISRS entraîne chez 30 % des patients un syndrome de sevrage semblable à celui qui suit l'arrêt d'un AHC, précédemment décrit (Lejoyeux et coll., 1996). Les symptômes apparaissent quelques jours après la cessation du traitement et persistent en général pendant une à trois semaines.

Une étude rétrospective montre que la fluoxétine ne provoquerait pas de malformations fœtales, mais doublerait le risque d'avortement spontané, évalué à 6,8 % chez les femmes ne prenant pas de médicaments (Baum et Misri, 1996). L'allaitement n'est pas conseillé lorsque la mère prend un ISRS en raison d'une fluctuation importante des concentrations du médicament dans le lait maternel (Baum et Misri, 1996; Wisner, Perel et Blumer, 1998).

L'hypothèse d'une intensification des idées suicidaires consécutive à la prise de certains antidépresseurs, en particulier la fluoxétine (Teicher, Glod et Cole, 1990), n'a pas été scientifiquement confirmée, mais cette éventualité ne doit pas être complètement écartée puisqu'elle a également été évoquée dans le cas de la maprotiline (Rouillon et coll., 1991). Plusieurs méta-analyses indiquent néanmoins que la fluoxétine ainsi que les autres antidépresseurs diminuent l'intensité et la fréquence des idées suicidaires par comparaison avec un placebo (Beasley et coll., 1991). Il faut surveiller le risque de passage à l'acte chez un patient suicidaire dans les premières semaines de traitement, quand celui-ci commence à recouvrer son énergie.

Le trazodone et la néfazodone seraient moins toxiques que les AHC dans les cas de surdosage. Le trazodone provoque de la somnolence, de l'hypotension orthostatique, un priapisme et des malaises gastriques. Parmi les effets indésirables de la néfazodone, retenons les nausées, la constipation, la xérostomie, la somnolence, les étourdissements, l'amblyopie, l'asthénie et l'hypotension orthostatique. Un bilan hépatique périodique est recommandé en raison d'un

risque d'hépatite lié à la néfazodone. Un syndrome de sevrage apparaît chez 5 % des patients qui cessent de prendre le médicament brusquement.

Le profil des effets secondaires de la venlafaxine ressemble plus à celui des ISRS qu'à celui des AHC. De plus, la venlafaxine entraîne une augmentation de la tension artérielle variant de 5 mmHg à 10 mmHg chez de 3 % à 7 % des patients, particulièrement si la dose est supérieure à 225 mg par jour. Encore là, l'arrêt brusque du médicament peut provoquer un syndrome de sevrage.

Parmi les effets secondaires les plus fréquents du bupropion, soulignons l'agitation, l'anxiété, l'insomnie, les céphalées, les nausées, les étourdissements, les tremblements, la xérostomie et la constipation. Le risque de crises convulsives est de 0,4 %, mais il augmente significativement avec une dose quotidienne excédant 300 mg. Il faut surveiller l'apparition de symptômes psychotiques en raison du mécanisme d'action du bupropion qui tend à augmenter la dopamine synaptique.

#### **44.6.3 Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

L'insomnie caractérisée par des éveils fréquents apparaît chez plusieurs patients prenant un IMAO. La prise du médicament le matin ou en début d'après-midi atténue son effet excitateur sur le sommeil. Dans certains cas, les troubles du sommeil sont associés à des impatiences musculaires. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés sont l'hypotension orthostatique, les étourdissements, la diarrhée, la constipation, l'augmentation de l'appétit et le gain de poids, des frissons, des céphalées, une dysfonction sexuelle, des paresthésies liées à une déficience en pyridoxine et une hépatotoxicité obstructive. Le risque d'une crise hypertensive grave conduisant à un accident vasculaire demeure la principale raison restreignant l'usage étendu des IMAO. Ces crises surviennent surtout lorsque les IMAO sont pris avec d'autres médicaments (voir la section 44.7 sur les interactions médicamenteuses), mais également avec des aliments à forte teneur en tyramine, laquelle est normalement métabolisée par la MAO de type A et B contenue dans le tractus gastro-intestinal. L'inhibition de cette enzyme par les IMAO augmente la circulation de la tyramine systémique qui déplace la noradrénaline des vésicules synaptiques. La noradrénaline cytosolique ainsi libérée dans la fente synaptique du

système nerveux périphérique exerce un effet vasopresseur sur les vaisseaux sanguins et peut causer une crise hypertensive. Pour cette raison, les IMAO classiques sont contre-indiqués chez un patient souffrant de troubles vasculaires cérébraux ou cardiovasculaires, ou d'un phéochromocytome.

La teneur en tyramine des aliments a été autrefois surévaluée, mais les nouvelles données font que les restrictions sont maintenant moins strictes. Parmi les aliments contenant une quantité appréciable de tyramine, mentionnons quelques fruits lorsqu'ils sont très mûrs (bananes, figes), la sauce soya, la pâte de crevettes, les viandes ou saucisses séchées, les extraits de levure, les soupes en sachet, les bières pression, les fromages vieillissés et le xérès. Contrairement aux croyances antérieures, les vins rouges et blancs sont sécuritaires (Gardner et coll., 1996). Un diététicien pourra renseigner le patient sur les aliments à éviter.

Les IMAO entraînent des malformations fœtales chez les animaux et sont donc fortement déconseillés durant la grossesse. Les IMAO n'abaissent pas et même peuvent élever le seuil convulsif et, pour cette raison, ils représentent une solution de rechange pour les patients chez qui un antidépresseur d'une autre classe a provoqué des convulsions.

Un syndrome de sevrage caractérisé par une grande anxiété, de l'agitation, un discours logorrhéique, de l'insomnie, des hallucinations, des troubles cognitifs, un delirium, des idées suicidaires et un délire de référence se manifeste parfois chez les patients qui cessent les IMAO brusquement (Lejoyeux et coll., 1996).

Le moclobémide provoque moins de réactions indésirables que les IMAO classiques. Il faut cependant noter l'apparition d'insomnie, de céphalée, d'agitation et de xérostomie chez une minorité de patients. Aucune crise hypertensive n'a été signalée, mais le fabricant recommande de prendre le médicament immédiatement après les repas afin de réduire au minimum l'interaction avec la tyramine.

## 44.7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 44.7.1 Antidépresseurs hétérocycliques

Plusieurs médicaments (acide valproïque, anovulants, bêtabloquants, bloqueurs calciques, ISRS, kéto-

conazole, neuroleptiques) peuvent augmenter le taux plasmatique des AHC en ralentissant leur métabolisme ou en entrant en compétition pour l'occupation des sites sur les protéines plasmatiques. Les effets anticholinergiques des neuroleptiques et des antiparkinsoniens s'additionnent à ceux des AHC. Par ailleurs, la carbamazépine, les benzodiazépines et la cigarette accélèrent le métabolisme des AHC. Les AHC potentialisent l'action des antiarythmiques (quinidine, procainamide) sur la conduction cardiaque ainsi que l'action des antihypertenseurs. Si un AHC est employé avec un IMAO, il est préférable d'ajouter ce dernier à l'AHC plutôt que l'inverse, afin de réduire le risque d'une crise hypertensive.

### 44.7.2 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs

La plupart des psychotropes sont métabolisés dans le foie par un des 30 isoenzymes de la famille P450. Sauf en ce qui concerne le citalopram, qui ne modifie pas la fonction hépatique, tous les ISRS, particulièrement la fluoxétine et la paroxétine, sont des inhibiteurs des isoenzymes 2D6, 1A2, 3A4 ou 2C19 (Gelenberg, 1995). Ainsi, les ISRS ralentissent le métabolisme de plusieurs médicaments, dont la plupart des psychotropes, et augmentent le risque d'apparition d'effets secondaires sévères (Popli, Baldessarini et Cole, 1994). Par exemple, des décès causés par des arythmies cardiaques ont été rapportés chez des patients prenant de la fluoxétine en association avec la terféfadine. De même, l'emploi de terféfadine et d'astémizole avec la néfazodone est contre-indiqué, car cette association présente un risque de cardiotoxicité. Le tableau 44.5 donne le nom de quelques médicaments métabolisés par les isoenzymes hépatiques et indique les interactions possibles avec les ISRS.

La venlafaxine interagit moins avec le système enzymatique hépatique et sa liaison avec les protéines plasmatiques est faible. Ces caractéristiques font que son interaction avec des médicaments métabolisés par le foie ou liés aux protéines est moindre.

À cause de la longue demi-vie de la fluoxétine et de ses métabolites actifs, il faut attendre cinq semaines après le retrait de celle-ci avant d'amorcer un traitement par un IMAO. Pour les autres ISRS, la période d'élimination est de deux semaines.

**TABLEAU 44.5 Isoenzymes hépatiques P450 et interactions médicamenteuses**

Isoenzyme	Antidépresseurs inhibiteurs	Médicaments métabolisés
2D6	Fluoxétine Paroxétine Sertraline	<i>Antiarythmiques</i> Flécaïnone <i>Antihistaminiques</i> Terfénaire <i>Antipsychotiques</i> Clozapine, halopéridol, perphénazine, rispéridone, thioridazine <i>Bêta-bloquants</i> Métoprolol, propranolol, timolol <i>Opiacés</i> Codéine, dextrométhorphan <i>ISRS</i> Fluoxétine, norfluoxétine, paroxétine <i>AHC</i> Amitriptyline, clomipramine, désipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
1A2	Fluvoxamine	Acétaminophène, amitriptyline, caféine, clomipramine, clozapine, imipramine, propranolol, théophylline
3A4	Fluoxétine Fluvoxamine Néfazodone Sertraline	<i>Antiarythmiques</i> Lidocaïne, quinidine <i>Anticonvulsivants</i> Carbamazépine <i>Antidépresseurs</i> Néfazodone, sertraline, venlafaxine, AHC <i>Benzodiazépines</i> Alprazolam, triazolam <i>Bloqueurs calciques</i> Diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil <i>Antihistaminiques</i> Asthémizole, terfénaire <i>Autres</i> Cortisol, cyclosporine, érythromycine, éthinyloestradiol, tamoxifène
2C19	Fluoxétine Sertraline	Citalopram, clomipramine, diazépam, hexobarbital, imipramine, oméprazole, propranolol

### 44.7.3 Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Lorsqu'un traitement par un IMAO classique est entrepris, il est actuellement recommandé d'attendre une semaine après le retrait d'un AHC, deux semaines après le retrait d'un ISRS et de la venlafaxine et cinq semaines après le retrait de la fluoxétine afin de limiter les interactions médicamenteuses et d'éviter une crise hypertensive ou un syndrome hypermétabo-

lique. De la même manière, il est conseillé d'attendre de 10 à 14 jours après le retrait d'un IMAO avant d'introduire un autre antidépresseur. Il faut éviter de prescrire la mépéridine ainsi que les produits contenant du dextrométhorphan, notamment les sirops contre la toux, et tout médicament contenant un sympathomimétique à un patient qui prend un IMAO. De telles précautions ne sont pas nécessaires dans le cas du moclobémide, mais la prudence devrait quand

même être de mise. Le moclobémide inhibe l'enzyme hépatique P450 2D6 et augmente le taux sanguin de certains médicaments, dont la trimipramine et la maprotiline. Une réduction de 50 % de la dose du moclobémide est suggérée lorsqu'il est employé avec la cimétidine.

### Syndrome sérotoninergique

Les symptômes associés au syndrome sérotoninergique consistent en une atteinte de l'état de vigilance, de l'agitation, des myoclonies, de l'hyperréflexie, une sudation excessive, des frissons, des tremblements, de la diarrhée, de l'akathisie et des troubles de coordination. Les agents le plus souvent en cause dans un syndrome sérotoninergique sont ceux qui augmentent la disponibilité et la transmission de la sérotonine. La combinaison de deux ou plus des psychotropes suivants est à éviter: le tryptophane, les ISRS, la clomipramine et les IMAO. Également, il faut proscrire la combinaison de ces médicaments avec la mépéridine, le dextrométhorphan, la pentazocine ou la fenfluramine. Des cas de mortalité ont été attribués au surdosage du moclobémide en combinaison avec la clomipramine ou le citalopram (Neuvonen et coll., 1993). Bien qu'aucun cas de syndrome sérotoninergique n'ait été rapporté en présence d'une association avec des psychotropes sérotoninergiques du buspirone, du lithium ou du sumatriptan (un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> utilisé dans le traitement des migraines), les études en laboratoire incitent à être vigilant face à de telles combinaisons médicamenteuses.

L'arrêt du médicament et un traitement de soutien suffisent habituellement pour que les symptômes du syndrome sérotoninergique disparaissent dans les 24 heures. Si cela s'avère insuffisant, les bêtabloquants

peuvent être utilisés comme adjuvants (Lejoyeux, Adès et Rouillon, 1994).

## 44.8 VALIDATION DES RÉSULTATS

Toutes les méta-analyses indiquent que les antidépresseurs sont plus efficaces qu'un placebo et que leur efficacité est sensiblement équivalente dans le traitement en phase aiguë, d'entretien et préventif de la dépression majeure (Einarson et coll., 1998; Song et coll., 1993; Viguera, Baldessarini et Friedberg, 1998). Toutefois, certaines classes d'antidépresseurs se montrent plus efficaces que d'autres dans le traitement de la dépression majeure selon la gravité (Nobler et Roose, 1998) ou selon que des caractéristiques mélancoliques (Perry, 1996) ou atypiques (Thase, Madhukar et Rush, 1995) sont présentes, ainsi que dans le traitement d'autres psychopathologies comme le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble panique.

\*  
\* \*

Depuis 40 ans, les antidépresseurs sont reconnus comme un traitement efficace contre la dépression et d'autres psychopathologies sévères. L'action thérapeutique de la plupart des antidépresseurs tient à leur capacité d'augmenter la transmission de la sérotonine et de la noradrénaline dans le cerveau. Plusieurs antidépresseurs sont commercialisés et, en général, leur efficacité est équivalente, sauf en ce qui concerne certains sous-types de dépressions ou d'autres types de psychopathologies. Bien souvent, c'est le profil des effets indésirables qui déterminera le choix de l'antidépresseur.

## Bibliographie

### AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1993 «Practice guideline for major depressive disorder in adults», *Am. J. Psychiatry*, vol. 150, n° 4 (suppl.), p. 1-26.

### ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA

1999 *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, Ottawa, Association des pharmaciens du Canada.

AVISSAR, S., et SCHREIBER, G.

1992 «The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders», *Biol. Psychiatry*, vol. 31, p. 435-459.

BALL, C.J., et HERZBERG, J.S.

1994 «Hyponatremia and selective serotonin reuptake inhibitors», *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 9, n° 10, p. 819-822.

- BARDEN, N., REUL, J.M.H.M., et HOLSBER, F.  
1995 «Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system?», *Trends Neurosci.*, vol. 18, n° 1, p. 6-11.
- BAUM, A.L., et MISRI, S.  
1996 «Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation», *Harv. Rev. Psychiatry*, vol. 4, p. 117-125.
- BEASLEY, C.M., et coll.  
1991 «Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression», *BMJ*, vol. 303, p. 685-692.
- BERGER, M., et GASTPAR, M.  
1996 «Trimipramine: A challenge to current concepts on antidepressives», *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 246, p. 235-239.
- BLIER, P., MONTIGNY, C. de, et CHAPUT, Y.  
1987 «Modifications in the serotonergic system by antidepressant treatment: Implication for therapeutic response in major depression», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 7, n° 6 (suppl.), p. 24-35.
- BLOCH, R.G., et coll.  
1954 «The clinical effects of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis», *Ann. Inter. Med.*, vol. 40, n° 5, p. 881-900.
- BUNNEY, W.E., et DAVIS, J.M.  
1965 «Norepinephrine in depressive reactions: A review», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 13, p. 483-494.
- CARLSSON, A.  
1961 «Brain monoamines and psychotropic drugs», *Neuropsychopharmacology*, vol. 2, p. 417.
- CHAOULOFF, F.  
1995 «Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: Where do we stand?», *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 9, p. 219-233.
- COULTER, D.M., et PILLANS, P.I.  
1995 «Fluoxetine and extrapyramidal side effects», *Am. J. Psychiatry*, vol. 152, n° 1, p. 122-125.
- EINARSON, T.R., et coll.  
1998 «Meta-analysis of venlafaxine, SSRIs and TCAs in the treatment of major depressive disorder», *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 5, n° 4, p. 205-216.
- GARDIER, A.M., JACQUOT, C., et ARTIGAS, F.  
1995 «Base neurobiologique du rôle des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques», *Médecine/Sciences*, vol. 11, n° 10, p. 1407-1417.
- GARDNER, D.M., et coll.  
1996 «The making of a user friendly MAOI diet», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 57, n° 3, p. 99-104.
- GELENBERG, A.J.  
1995 «The P450 family», *Biological Therapies in Psychiatry*, vol. 18, n° 8, p. 29-31.
- HOTOPF, M., HARDY, R., et LEWIS G.  
1997 «Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: A meta-analysis and investigation of heterogeneity», *Br. J. Psychiatry*, vol. 170, p. 120-127.
- HSIAO, J.K., et coll.  
1987 «Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 44, n° 12, p. 1078-1083.
- JEFFERSON, J.W.  
1995 «Just what is a heterocyclic antidepressant», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 56, n° 9, p. 433.
- KAPUR, S., et MANN, J.J.  
1992 «Role of the dopaminergic system in depression», *Biol. Psychiatry*, vol. 32, p. 1-17.
- KUHN, R.  
1958 «The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride)», *Am. J. Psychiatry*, vol. 115, p. 459-464.
- LEJOYEUX, M., ADÈS, J., et ROUILLON, F.  
1994 «Serotonin syndrome», *CNS Drugs*, vol. 2, n° 2, p. 132-143.
- LEJOYEUX, M., et coll.  
1996 «Antidepressant withdrawal syndrome», *CNS Drugs*, vol. 5, n° 4, p. 278-292.
- LEONARD, B.E.  
1993 «The comparative pharmacology of new antidepressants», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 54, n° 8 (suppl.), p. 3-15.
- LEVINE, R., et coll.  
1994 «Grand mal seizures associated with the use of fluoxetine», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 14, n° 2, p. 144-145.
- LLORCA, P.M., REINE, G., et WOLF, M.A.  
1993 «Mécanisme d'action des antidépresseurs», *Revue canadienne de psychiatrie*, vol. 38, n° 10, p. 649-656.
- LOTUFO-NETO, F., TRIVEDI, M., et THASE, M.E.  
1999 «Meta-analysis of the reversible inhibitors monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression», *Neuropsychopharmacology*, vol. 20, n° 3, p. 226-247.
- MONGEAU, R., BLIER, P., et MONTIGNY, C. de  
1997 «The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: Their interactions and the effects of antidepressant treatments», *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 23, p. 145-195.
- MOULIGNIER, A.  
1994 «Récepteurs centraux de la sérotonine: principaux aspects fondamentaux et fonctionnels. Applications thérapeutiques», *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 150, n° 1, p. 3-15.

- NAIR, N.P.V., AHMED, S.K., et NG YING KIN, N.M.K.  
1993 «Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: Focus on moclobemide», *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 18, n° 5, p. 214-225.
- NEUVONEN, P.J., et coll.  
1993 «Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses», *Lancet*, vol. 342, n° 8884, p. 1419.
- NIERENBERG, A.A., et coll.  
1994 «Trazodone for antidepressant-associated insomnia», *Am. J. Psychiatry*, vol. 151, n° 7, p. 1069-1072.
- NOBLER, M.S., et ROOSE, S.P.  
1998 «Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression», *Psychiatric Annals*, vol. 28, n° 2, p. 84-88.
- PEET, M.  
1994 «Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants», *Br. J. Psychiatry*, vol. 164, p. 549-550.
- PEROUTKA, S.J., et SNYDER, S.H.  
1980 «Long term antidepressant treatment decreases spiroperidol labelled serotonin receptor binding», *Science*, vol. 210, n° 4465, p. 88-90.
- PERRY, P.J.  
1996 «Pharmacotherapy for major depression with melancholic feature: Relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants», *J. Affect. Disord.*, vol. 39, p. 1-6.
- PIÑEYRO, G., et coll.  
1994 «Desensitization of the neuronal 5-HT carrier following its long-term blockade», *J. Neurosci.*, vol. 14, n° 5, p. 3036-3047.
- POPLI, A.P., BALDESSARINI, R.J., et COLE, J.O.  
1994 «Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 51, n° 8, p. 666-667.
- PRESKORN, S.H., et FAST, G.A.  
1991 «Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety, and cost effectiveness», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 52, n° 6 (suppl.), p. 23-33.
- RICHELSON, E.  
1996 «Synaptic effects of antidepressants», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 16, n° 3, p. 1S-9S.
- RIDDLE, M.A.  
1993 «Another sudden death in a child treated with desipramine», *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, vol. 32, n° 4, p. 792-797.
- ROMERO, L., et coll.  
1996 «Two actions are better than one: Avoiding self-inhibition of serotonergic neurones enhances the effects of serotonin uptake inhibitors», *Int. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 11, suppl. 4, p. 1-8.
- ROSENSTEIN, D.L., NELSON, J.C., et JACOBS, S.C.  
1993 «Seizures associated with antidepressants: A review», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 54, n° 8, p. 289-299.
- ROUILLON, F., et coll.  
1991 «Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 52, n° 10, p. 423-431.
- RUSH, A.J., et coll.  
1998 «Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder», *Biol. Psychiatry*, vol. 44, p. 3-14.
- SCHILDKRAUT, J.J.  
1965 «The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence», *Am. J. Psychiatry*, vol. 122, p. 509-522.
- SONG, F., et coll.  
1993 «Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of efficacy and acceptability», *BMJ*, vol. 306, p. 683-689.
- SULSER, F.  
1987 «Serotonin-norepinephrine receptor interactions in the brain: Implications for the pharmacology and pathophysiology of affective disorders», *J. Clin. Psychiatry*, vol. 48, n° 3 (suppl.), p. 12-18.
- SUNDERLAND, T., et coll.  
1994 «High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients», *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 51, n° 8, p. 607-615.
- TEICHER, M.H., GLOD, C., et COLE, J.O.  
1990 «Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment», *Am. J. Psychiatry*, vol. 147, n° 2, p. 207-210.
- THASE, M.E., MADHUKAR, M.H., et RUSH, A.J.  
1995 «MAOIs in the contemporary treatment of depression», *Neuropsychopharmacology*, vol. 12, n° 3, p. 185-219.
- VIGUERA, A.C., BALDESSARINI, R.J., et FRIEDBERG, J.  
1998 «Discontinuing antidepressant treatment in major depression», *Harv. Rev. Psychiatry*, vol. 5, p. 293-306.
- WISNER, K.L., PEREL, J.M., et BLUMER, J.  
1998 «Serum sertraline and N-Desmethylsertraline levels in breast feeding mother-infant pairs», *Am. J. Psychiatry*, vol. 155, n° 5, p. 690-692.
- WISNER, K.L., PEREL, J.M., et FINDING, R.L.  
1996 «Antidepressant treatment during breast feeding», *Am. J. Psychiatry*, vol. 153, n° 9, p. 1132-1137.
- WROBLEWSKI, B.A., et coll.  
1990 «The incidence of seizures during tricyclic antidepressant drug treatment in a brain-injured population», *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 10, n° 2, p. 124-128.

CHAPTER 10

Statistical Inference

Faint, illegible text covering the main body of the page, likely containing statistical concepts and definitions.