

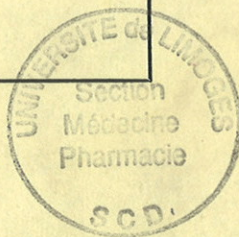
UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1998



THESE N° 318/1

**ETUDE  
DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES  
ET DE LEUR CONSOMMATION  
EN FRANCE**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1998*

par  
**Arnaud CROGUENNEC**  
né le 15 Novembre 1973 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD .....	PRESIDENT
Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i> .....	JUGE
Monsieur Christian DUBARRY, <i>Docteur en Pharmacie</i> .....	JUGE
Monsieur Yves NOUAILLE, <i>Docteur en Médecine</i> .....	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:**Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences**PROFESSEURS:**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGÉ Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Professeur de Chimie Organique- Chimie Thérapeutique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et soyez assuré de notre profond respect.

A Monsieur Francis COMBY

Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique

Nous vous remercions d'avoir accepté le sujet de cette thèse, ainsi que pour l'aide et les conseils que vous nous avez apportés dans l'élaboration de ce travail.

Soyez assuré de toute notre considération.

A Monsieur Yves NOUAILLE

Docteur en médecine, Centre de Pharmacovigilance du CHU de Limoges

Nous sommes très sensible à votre présence comme membre du jury de cette thèse.

A Monsieur Christian DUBARRY

Docteur en Pharmacie

Nous vous remercions de votre présence dans le jury de cette thèse.

Soyez assuré de toute notre reconnaissance pour votre gentillesse et vos conseils lors de notre stage officinal.

A mes parents

Pour l'amour et le réconfort que je trouve toujours auprès d'eux.  
Vous m'avez épaulé et encouragé tout au long de mes études.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A toute ma famille

A Sandrine

Pour toute l'aide et le soutien qu'elle m'a apportés, qu'elle trouve ici le gage de tout mon amour.

A mes amis

Pour les bons moments passés au cours de ces années.



**PLAN**

## **INTRODUCTION**

# **PREMIERE PARTIE : LES DIFFERENTES CLASSES DE PSYCHOTROPES**

## **CHAPITRE 1. Classification des psychotropes**

### 1. Classification classique de Delay et Deniker

- 1.1. Les psycholeptiques
- 1.2. Les psychoanaleptiques
- 1.3. Les psychodysleptiques

### 2. Classification pratique

- 2.3. Les neuroleptiques
- 2.4. Les tranquillisants et hypnotiques
- 2.5. Les antidépresseurs
- 2.6. Les thymorégulateurs

### 3. Classification pharmacologique

### 4. Règles générales de prescription

## **Chapitre 2. LES NEUROLEPTIQUES**

### 1. Historique

### 2. Chimie, biochimie et pharmacologie des neuroleptiques

### 3. Effets thérapeutiques des neuroleptiques

- 3.1. Triade thérapeutique
- 3.2. Classification clinique

### 4. Classification des neuroleptiques

- 4.1. Phénothiazines
- 4.2. Butyrophénones et apparentés
- 4.3. Thioxanthènes
- 4.4. Benzamides
- 4.5. Autres structures

## 5. Indications des neuroleptiques

- 5.1. Psychoses aiguës
- 5.2. Psychoses chroniques
- 5.3. Névroses
- 5.4. En neurologie et dans les affections neuropsychiatriques
- 5.5. En médecine générale
- 5.6. En association avec d'autres psychotropes

## 6. Effets secondaires des neuroleptiques

- 6.1. Effets secondaires neurologiques
- 6.2. Effets secondaires neurovégétatifs
- 6.3. Effets secondaires digestifs
- 6.4. Effets secondaires métaboliques et endocriniens
- 6.5. Effets secondaires psychiques

## 7. Contre-indications des neuroleptiques

- 7.1. Phénothiazines
- 7.2. Butyrophénones
- 7.3. Benzamides
- 7.4. Clozapine
- 7.5. Thioxanthènes
- 7.6. Autres structures

## 8. Interactions médicamenteuses

## 9. Quel neuroleptique choisir ?

- 9.1. Neuroleptiques sédatifs
- 9.2. Neuroleptiques antihallucinatoires et antidélirants
- 9.3. Neuroleptiques dits désinhibiteurs

## 10. Perspectives de recherche

# **Chapitre 3. LES ANXIOLYTIQUES**

## 1. Rappels concernant l'anxiété

## 2. Les anxiolytiques benzodiazépiniques

- 2.1. Mode d'action
- 2.2. Classification des benzodiazépines anxiolytiques
- 2.3. Indications thérapeutiques
- 2.4. Effets secondaires

- 2.5. Intoxications et surdosage
- 2.6. Dépendance et abus
- 2.7. Contre-indications
- 2.8. Interactions médicamenteuses

3. Les carbamates

4. Les antihistaminiques

5. La buspirone

6. Autres médicaments

7. Comment prescrire les anxiolytiques ?

## **Chapitre 4. LES HYPNOTIQUES**

1. Rappels physiologiques sur le sommeil

2. Classification des hypnotiques

- 2.1. Benzodiazépines et apparentés
- 2.2. Hypnotiques barbituriques
- 2.3. Antihistaminiques

3. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action

- 3.1. Benzodiazépines et apparentés
- 3.2. Barbituriques
- 3.3. Antihistaminiques

4. Stratégies thérapeutiques en fonction du type d'insomnie

- 4.1. Insomnies occasionnelles
- 4.2. Insomnies pharmacologiques
- 4.3. Insomnies chroniques

5. Effets secondaires

- 5.1. Benzodiazépines et apparentés
- 5.2. Barbituriques
- 5.3. Antihistaminiques

6. Contre-indications et précautions d'emploi

- 6.1. Contre-indications générales

- 6.2. Contre-indications ponctuelles
- 6.3. Contre-indications liées à la classe chimique utilisée

## 7. Interactions médicamenteuses

- 7.1. Benzodiazépines et apparentés
- 7.2. Barbituriques
- 7.3. Antihistaminiques

## 8. Principes généraux du traitement de l'insomnie

# **Chapitre 5. LES ANTIDEPRESSEURS**

## 1. Historique

## 2. Rappels physiopathologiques sur la dépression

- 2.1. L'humeur dépressive
- 2.2. Le ralentissement psychomoteur
- 2.3. L'anxiété
- 2.4. Les troubles somatiques

## 3. Classification des antidépresseurs

- 3.1. Dérivés imipraminiques
- 3.2. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- 3.3. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine
- 3.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 3.5. Autres antidépresseurs

## 4. Mode d'action des antidépresseurs

- 4.1. Dérivés imipraminiques
- 4.2. IMAO
- 4.3. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine
- 4.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 4.5. Autres antidépresseurs

## 5. Indications des antidépresseurs

- 5.1. Indications psychiatriques
- 5.2. Autres indications non psychiatriques

## 6. Effets indésirables des antidépresseurs

- 6.1. Effets indésirables communs à tous les antidépresseurs

- 6.2. Effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques
- 6.3. Effets indésirables des antidépresseurs IMAO
- 6.4. Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine
- 6.5. Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 6.6. Effets indésirables des autres antidépresseurs

## 7. Contre-indications et précautions d'emploi des antidépresseurs

- 7.1. Antidépresseurs imipraminiques
- 7.2. Antidépresseurs IMAO
- 7.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 7.4. Autres antidépresseurs

## 8. Interactions médicamenteuses des antidépresseurs

- 8.1. Antidépresseurs imipraminiques
- 8.2. Antidépresseurs IMAO
- 8.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine
- 8.4. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 8.5. Antidépresseurs non imipraminiques et non IMAO

## 9. Quel antidépresseur choisir ?

- 9.1. Choix d'un antidépresseur imipraminique
- 9.2. Choix d'un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 9.3. Choix d'un antidépresseur IMAO
- 9.4. Choix d'un autre antidépresseur

## **DEUXIEME PARTIE : LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES EN FRANCE**

### **Chapitre 1. ASPECTS PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET ECONOMIQUES DE LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES EN FRANCE**

1. Caractéristiques générales du marché des médicaments en France
2. Caractéristiques générales du marché des médicaments psychotropes en France
3. Considérations générales sur la consommation des médicaments psychotropes
  - 3.1. Les spécificités de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques (C. SERMET, CREDES. Janvier 1995)
  - 3.2. La consommation régulière de psychotropes
  - 3.3. Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France (Rapport Legrain)
  - 3.4. Etude d'Olivier Colboc (Pharmacien à Fécamp)
  - 3.5. Les psychotropes et l'ordonnance
4. Panorama général de la consommation de médicaments psychotropes en Europe

### **Chapitre 2. ASPECTS QUALITATIFS ET QUANTITATIFS DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES SELON LES CLASSES THERAPEUTIQUES**

1. Les anxiolytiques
  - 1.1. Caractéristiques concernant la France
  - 1.2. Comparaison entre la France et certains pays européens
2. Les hypnotiques
  - 2.1. La situation en France
  - 2.2. Comparaison entre la France et certains pays européens
3. Les neuroleptiques
  - 3.1. La situation en France

3.2. Comparaison entre la France et certains pays européens

4. Les antidépresseurs

4.1. La situation en France

4.2. Comparaison entre la France et certains pays européens

### **Chapitre 3. CONTROLE DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES**

1. Aspects législatifs

1.1. Situation générale

1.2. Législation française

2. Aspects économiques

### **Chapitre 3. CONCLUSIONS**

1. Y-a-t-il surconsommation ?

2. L'avenir

### **CONCLUSION**



**INTRODUCTION**

Le fantastique essor de la psychopharmacologie au cours de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle a conduit à une véritable révolution thérapeutique.

En effet, la découverte de psychotropes de plus en plus nombreux et le développement de leur utilisation ont permis non seulement de transformer radicalement le devenir des malades mentaux, mais aussi d'améliorer la qualité des soins en médecine générale.

Actuellement, on assiste à une inflation de la consommation de psychotropes. C'est le cas surtout pour les benzodiazépines qui s'utilisent dans des registres symptomatiques courants tels que l'anxiété ou les troubles du sommeil, et dont l'utilisation s'est banalisée.

La prescription des psychotropes reste actuellement encore très empirique. Face à la multiplicité des produits au sein d'une même classe, il est parfois difficile pour le clinicien soumis aux arguments de l'industrie, dont certains sont souvent plus de nature commerciale que véritablement scientifiques, d'effectuer un choix rationnel.

S'il est en général prouvé que les nouveaux médicaments psychotropes ont moins d'effets secondaires que les produits plus anciens, on manque cependant, la plupart du temps, d'études fiables pour apprécier comparativement l'efficacité des différents produits d'une même classe. Dans ce sens, des études seront nécessaires pour fournir aux praticiens les éléments d'un choix de prescription.

**PREMIERE PARTIE :**  
**LES DIFFERENTES CLASSES DE PSYCHOTROPES**

# CHAPITRE 1. Classification des psychotropes (8)

## 1. Classification classique de Delay et Deniker

La classification classique établie par Delay et Deniker en 1961 demeure la classification de référence.

Cette classification distingue les médicaments psycholeptiques, les médicaments psychoanaleptiques et les médicaments psychodysleptiques.

### 1.1. Les psycholeptiques

Leur effet général est la sédation des activités psychiques. Ce sont :

- les neuroleptiques,
- les anxiolytiques (ou tranquillisants ),
- les hypnotiques.

### 1.2. Les psychoanaleptiques

Ce sont des stimulants des activités psychiques. Ce sont :

- les antidépresseurs,
- les stimulants de la vigilance.

### 1.3. Les psychodysleptiques

Ce sont des modificateurs des activités psychiques. Ce sont :

- les hallucinogènes et anxiogènes,
- les stupéfiants et substances enivrantes.

## 2. Classification pratique

A la classification classique, on peut préférer une classification pratique qui recense les principales classes médicamenteuses au sein desquelles on regroupe les psychotropes.

### 2.1. Les neuroleptiques

Ils se caractérisent par leur capacité à exercer une action antipsychotique spécifique. Celle-ci, liée à une modification du système dopaminergique, est soit, le plus souvent, de nature anti-productive (= anti-délicante), soit, pour certains produits, de nature anti-déficitaire ou désinhibitrice.

### 2.2. Les tranquillisants et hypnotiques

Ils sont surtout représentés par les benzodiazépines et les substances apparentées. Les benzodiazépines peuvent en effet avoir, selon les produits et les doses, des propriétés anxiolytiques, sédatives et/ou hypnotiques.

Les tranquillisants et hypnotiques non benzodiazépiniques sont représentés par les carbamates et les barbituriques. Ils sont très peu utilisés.

### 2.3. Les antidépresseurs

On distingue :

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- les antidépresseurs tricycliques,
- les antidépresseurs de nouvelle génération,
- les antidépresseurs non-IMAO et non tricycliques.

## 2.4. Les thymorégulateurs

Ce sont essentiellement les sels de lithium et la carbamazépine.

On ne considérera dans cette étude que quatre grandes classes de psychotropes :

- les neuroleptiques,
- les anxiolytiques,
- les hypnotiques,
- les antidépresseurs.

Les thymorégulateurs ont été écartés de cette étude car leur consommation s'effectue dans la plus grande clarté.

De même, les psychostimulants ne seront pas pris en compte car leur utilisation n'est pas d'une grande importance.

## 3. Classification pharmacologique

Elle prend en compte les propriétés pharmacologiques de base des différents psychotropes qui rendent compte de leurs effets.

Cela permet de mieux expliquer les effets cliniques de certains produits.

On sait, par exemple, qu'en plus de leur propriété dopaminolytique, certains neuroleptiques ont des actions pharmacologiques non spécifiques de type adrénolytique, anticholinergique, antihistaminique ou sérotoninergique. Le fait d'identifier chaque neuroleptique par son spectre pharmacologique permet ainsi de prévoir la logique de ses effets cliniques et de ses effets indésirables.

De plus, cette classification pharmacologique se développe également du fait que l'on dispose à présent de produits susceptibles d'agir spécifiquement sur un neuromédiateur, voire sur une sous classe spécifique de récepteurs de ce neuromédiateur, tels que, par exemple, les sérotoninergiques antagonistes des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2. Avec des produits aussi spécifiques, il n'est plus possible de se référer uniquement à une classification en termes de médicaments anxiolytiques ou antidépresseurs.

#### 4. Règles générales de prescription

Avant de prescrire un traitement psychotrope, sauf dans les cas tout à fait exceptionnels où l'on prescrit dans le cadre d'un test thérapeutique, il est indispensable d'avoir établi un diagnostic avec précision. En effet, les prescriptions systématiques sont loin d'être dénuées de dangers. Le premier danger est de prescrire un traitement symptomatique inapproprié là où un traitement plus spécifique serait indiqué.

C'est par exemple le cas, très fréquent, où l'on prescrit des benzodiazépines devant des symptômes anxieux qui se rapportent à une dépression. Le fait de ne pas traiter le processus dépressif aboutit, dans la plupart des cas, à une aggravation des troubles.

L'autre danger des prescriptions intempestives est lié aux effets secondaires propres à chaque produit. En effet, même si leur consommation s'est banalisée, les psychotropes peuvent être responsables d'effets indésirables graves. On peut citer par exemple les effets de dépendance aux benzodiazépines ou les dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques.

Pour toutes ces raisons, la règle absolue en matière de psychotropes est de ne prescrire que lorsque l'indication est formelle.

Par ailleurs, il est nécessaire de prendre en compte les interactions médicamenteuses des psychotropes entre eux et avec d'autres médicaments.

L'objectif est toujours de réduire autant que possible le nombre total de psychotropes prescrits simultanément. Il importe de ce point de vue de distinguer le traitement principal des traitements adjuvants. C'est pourquoi, la prescription, fréquente en France, qui consiste à associer systématiquement une benzodiazépine et un traitement antidépresseur est remise en question.

Enfin, il faut rappeler qu'un traitement psychopharmacologique ne se conçoit habituellement que s'il est associé à une prise en charge psychothérapique. Traitements biologiques et psychothérapiques ne sont pas exclusifs mais complémentaires, dans le cadre d'une stratégie globale de traitement qui doit être définie pour chaque patient.

## **Chapitre 2. LES NEUROLEPTIQUES**

Depuis leur introduction en thérapeutique psychiatrique, au début des années 1950, les neuroleptiques ont rapidement gagné une place de choix dans le traitement à long terme des psychoses chroniques. D'autres indications, relevant de la médecine générale, ont progressivement fait leur apparition, avec la découverte de nouvelles molécules neuroleptiques, atypiques par rapport aux composés historiques qui gardent toute leur valeur.

Cet élargissement des indications, qui doit être parfois critiqué ou devenir plus rigoureux, fait que les neuroleptiques ne sont plus l'apanage des seuls psychiatres.

D'où l'intérêt d'une information plus étendue sur ces médicaments, que l'on rencontre désormais de manière relativement courante dans la pratique médicale quotidienne, dont les effets cliniques exacts et les effets secondaires ne sont pas toujours suffisamment connus.

### **1. Historique (12)**

Le premier neuroleptique, la chlorpromazine (LARGACTIL®), appartenant à la famille des phénothiazines, fut synthétisé en 1950. A cette époque, les phénothiazines semblaient intéressantes pour leurs effets antihistaminiques qui pouvaient permettre une potentialisation de l'action des anesthésiques.

C'est en 1952 qu'apparaîtra la première communication d'utilisation du produit en psychiatrie : ce sera le traitement d'un cas de manie par la chlorpromazine, en association avec d'autres psychotropes.

En 1954, la réserpine est utilisée dans des indications proches de celle de la chlorpromazine.

En 1955, le colloque international sur la chlorpromazine consacre l'utilisation du nouveau produit dans des pathologies psychotiques. Entre temps, Delay et Deniker proposent le terme de « neuroleptique » pour qualifier cette classe de médicaments.

En 1957, Delay et Deniker présentent les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques en cinq points :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice,



- diminution de l'agressivité et de l'agitation,
- réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques,
- production de syndromes extrapyramidaux secondaires,
- effets sous-corticaux paraissant dominants.

En 1958, la découverte de l'halopéridol (HALDOL®), chef de file des butyrophénones, permet d'identifier des molécules antipsychotiques « pures », dépourvues d'effet sédatif.

En 1963, sera découvert le mode d'action des neuroleptiques sur les systèmes centraux de neuromédiation.

En 1965, une quatrième grande classe de neuroleptiques est mise à jour (après les phénothiazines, les résérpiniques et les butyrophénones) : les éthylbenzamides.

## **2. Chimie, biochimie et pharmacologie des neuroleptiques (12)**

Bien qu'ayant tous en commun une capacité de blocage des récepteurs dopaminergiques centraux, les neuroleptiques appartiennent à diverses familles chimiques et il n'a pas été possible jusqu'à présent de rattacher avec certitude leurs formules chimiques à une conformation commune spécifique de leur action.

Toutefois, on peut noter que les phénothiazines aliphatiques ont une action sédatrice puissante, que les butyrophénones sont efficaces dans les formes délirantes et hallucinatoires des psychoses, que les benzamides sont en général désinhibiteurs et que les phénothiazines pipéridinées et pipérazinées sont souvent « polyvalentes ».

Les neuroleptiques agissent, à des degrés variables, sur la plupart des systèmes de neuromédiateurs (dopaminergique, noradrénergique, GABAergique, cholinergique, ...), mais c'est surtout leur action sur le système dopaminergique qui semble la plus intéressante du point de vue de leurs effets cliniques.

Tous les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques, soit par modification du stockage et de la libération du médiateur, soit par action directe sur les récepteurs (l'action s'exerce sur plusieurs types de récepteurs D1 à D4).

Les substances bloquant les récepteurs dopaminergiques ont des propriétés antipsychotiques. Les substances appartenant à la même série chimique que les

neuroleptiques n'ont pas de propriété antipsychotique si elles n'ont pas de propriété antidopaminergique. A l'inverse, les substances stimulant directement ou indirectement les récepteurs dopaminergiques (lévodopa, amphétamines) peuvent induire des réactions proches de certains comportements psychotiques ou réactiver des psychoses bien équilibrées.

Ceci a amené à impliquer un trouble du système dopaminergique dans la schizophrénie. Plusieurs travaux récents ont tenté d'identifier certaines structures mésolimbiques et/ou les voies dopaminergiques du système mésocortical comme les sites d'action des neuroleptiques.

Plusieurs systèmes dopaminergiques ont été mis en évidence dans le système nerveux central :

- système nigrostrié

Il est le plus riche en fibres dopaminergiques et il est responsable de la motricité extrapyramidale.

Le blocage à ce niveau des récepteurs post-synaptiques par les neuroleptiques est sans doute à l'origine d'un de leurs effets secondaires principaux : le syndrome extrapyramidal.

- système mésolimbique

Il est le siège privilégié des hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie du fait des rapports multiples de ses régions avec les autres structures limbiques, les récepteurs de la région frontale et l'hypothalamus.

- système tubéro-infundibulaire

La dopamine pourrait elle-même être impliquée dans les régulations hormonales effectuées par ce système (inhibition de la prolactine, sécrétion de GH ou TSH, libération de l'hormone mélanotrope, sécrétion de LHRH). Cela expliquerait les troubles endocriniens et l'hyperprolactinémie observés au cours des traitements par neuroleptiques.

- système mésocortical

De découverte plus récente, il est encore mal connu et peut être impliqué dans l'effet antipsychotique des neuroleptiques.

### 3. Effets thérapeutiques des neuroleptiques (12, 39)

Les neuroleptiques sont des substances psychotropes, à savoir des agents chimiques ayant des effets psychiques chez l'homme.

La complexité de leurs effets thérapeutiques est donc à l'image de celle du psychisme humain.

#### 3.1. Triade thérapeutique

Les trois actions principales et générales des neuroleptiques (sédative, désinhibitrice et antipsychotique) ne correspondent pas à des entités cliniques bien établies et spécifiques, mais plutôt à des syndromes cliniques plus ou moins typiques, à des regroupements symptomatiques que l'on rencontre avec une certaine fréquence dans un grand nombre de manifestations psychiatriques, soit de façon isolée, soit, le plus souvent, mêlés à d'autres symptômes.

Il existe donc des symptômes cibles qui ont une grande importance pour une bonne utilisation des neuroleptiques. Ils présupposent une analyse précise de la symptomatologie :

- action sédative pour les états d'excitation et d'agitation,
- action désinhibitrice pour les états d'inertie et d'apragmatisme psychotiques,
- action antipsychotique pour les manifestations dites « productives » des états psychotiques (hallucinations, délires).

##### 3.1.1. Action sédative

Il s'agit de la création d'un état d'indifférence psychomotrice, impliquant une rareté et une lenteur des mouvements, une indifférence psychique, une diminution de l'initiative,

une neutralité émotionnelle et affective et une action réductrice sur l'agressivité et l'impulsivité.

Ces propriétés cliniques rendent les neuroleptiques particulièrement efficaces sur tous les états d'agitation. L'effet sédatif est d'autant plus spectaculaire que l'excitation est récente.

L'effet sédatif des neuroleptiques ne doit être confondu ni avec un effet hypnotique, ni avec un effet anxiolytique, même si son action recouvre en partie ces deux termes.

### 3.1.2. Action désinhibitrice ou psychostimulante

Cette action est en contradiction avec l'action sédatrice. Cela tient surtout à la complexité de la psychopathologie des états psychotiques (symptomatologie « positive » ou productive et symptomatologie « négative » ou déficitaire).

Il s'agit donc plus d'une complémentarité puisque les deux aspects de la pathologie psychotique sont potentiellement présents chez la plupart des patients et peuvent alterner, chez le même patient, selon le moment de son évolution.

On peut donc dire que le neuroleptique idéal serait celui qui associerait un effet sédatif capable de maîtriser les manifestations productives de la maladie, tout en évitant au patient, par un effet désinhibiteur mesuré, un retrait dans son monde autistique.

### 3.1.3. Action antipsychotique ou réductrice

L'effet antipsychotique est entendu au sens d'une réduction de la symptomatologie productive des psychoses et donc des hallucinations et des délires.

## 3.2. Classification clinique

### 3.2.1. Classification de DENIKER et GINESTET (1972)

Elle tient compte des notions d'une triple action des neuroleptiques.

Les neuroleptiques sédatifs ont un effet privilégié sur les états d'excitation et d'agitation psychotiques, ainsi que sur l'angoisse schizophrénique.

Les neuroleptiques polyvalents peuvent se montrer sédatifs, antipsychotiques et/ou désinhibiteurs en fonction de la posologie et de la durée de traitement.

Les neuroleptiques moyens se situent entre les deux précédents.

Les neuroleptiques désinhibiteurs sont plus actifs sur les symptômes déficitaires de la schizophrénie.

CLASSIFICATION	PRINCIPAUX REPRESENTANTS	EFFETS SECONDAIRES	
NEUROLEPTIQUES SEDATIFS	NOZINAN® réserpiniques LARGACTIL® TERCIAN® DOGMATIL® (forte dose)	hypotension orthostatique	D = faible (sauf réserpiniques) N = faible E = faible à moyenne (sauf réserpiniques et DOGMATIL où elle est très marquée) V = forte
NEUROLEPTIQUES MOYENS	ETUMINE® NEULEPTIL® MELLEIRIL® ORAP, OPIRAN®		D = très faible N = faible à moyenne E = moyenne à forte V = faible à moyenne
NEUROLEPTIQUES POLYVALENTS	HALDOL® MODITEN® MAJEPITIL®	syndromes akinéto-hypertoniques	D = forte N = forte E = faible à moyenne V = faible
NEUROLEPTIQUES DESINHIBITEURS	TEMENTIL® TERFLUZINE® TRIPERIDOL® TRILIFAN® DOGMATIL® (faible dose) PIPORTIL® PRAZINIL®	syndromes hyperkinétiques	D = très faible N = très forte E = faible V = faible

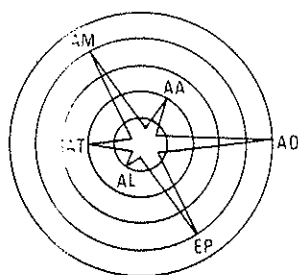
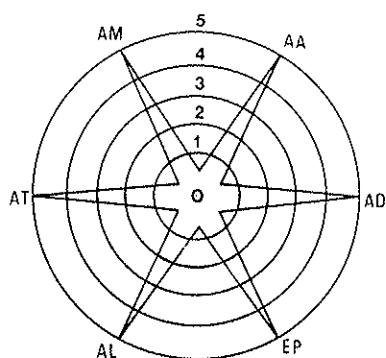
D = action dépressogène	E = action endocrinienne
N = action neurologique	V = action neurovégétative

### 3.2.2. « L'étoile de Liège » de BOBON (1966)

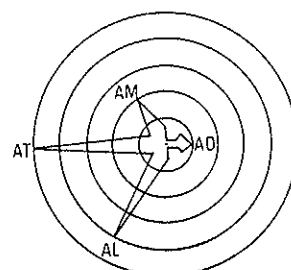
Elle attribue aux neuroleptiques six types d'action, figurés par une étoile à six branches dont la longueur, cotée de 1 à 5, représente la puissance de l'action considérée.

Dans les six types d'effets, on retrouve quatre effets thérapeutiques (ataraxique, antimaniaque, antidélirant, anti-autistique) et deux effets secondaires (adrénolytique et extrapyramidal).

Le terme « ataraxique » remplace le terme « sédatif ». Il désigne un effet réducteur sur la tension émotionnelle intentionnelle, sur la vigilance et sur l'activité psychomotrice.

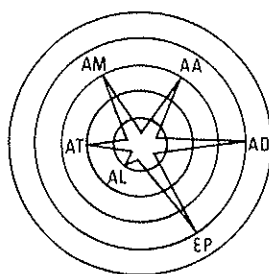


Halopéridol (Haldol®): 7.5mg

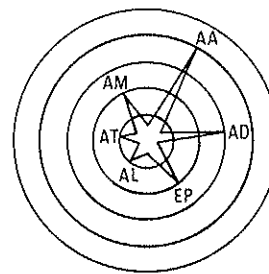


Lévomépromazine (Nozinan®): 100mg

Un même neuroleptique, le Piportil®, a une configuration différente selon la posologie employée :



Piportil® (dose < 20mg)



Piportil® (dose < 10mg)

Nature de l'effet	Intensité de l'effet
AT = ataraxique	0. nul
AM = antimaniaque	1. très faible
AA = antiaustitique	2. faible
AD = antidélirant	3. modéré
EP = extrapyramidal	4. intense
AL = adrénolytique	5. très intense

## 4. Classification des neuroleptiques (27, 49)

### 4.1. Phénothiazines

* Alimémazine	THERALENE®
* Chlorpromazine	LARGACTIL®
* Cyamémazine	TERCIAN®
* Fluphénazine décanoate	MODECATE®
* Fluphénazine dichlorhydrate	MODITEN®
* Fluphénazine oéanthate	MODITEN à action prolongée®
* Lévomépromazine	NOZINAN®
* Perphénazine oéanthate	TRILIFAN Retard®
* Pipotiazine	PIPORTIL®
* Pipotiazine palmitate	PIPORTIL L4®
* Propériciazine	NEULEPTIL®
* Thiopropérazine	MAJEPTIL®
* Thioridazine	MELLERIL®
* Trifluopérazine	TERFLUZINE®

### 4.2. Butyrophénones et apparentés

* Dropéridol	DROLEPTAN®
* Halopéridol	HALDOL®
* Halopéridol décanoate	HALDOL DECANOAS®
* Penfluridol	SEMAP®
* Pimozide	ORAP®
* Pipampérone	DIPIPERON®
* Triflupéridol	TRIPERIDOL®

### 4.3. Thioxanthènes

* Flupentixol	FLUANXOL®
* Flupentixol décanoate	FLUANXOL LP®
* Zuclopenthixol dichlorhydrate	CLOPIXOL®
* Zuclopenthixol décanoate	CLOPIXOL à action prolongée®
* Zuclopenthixol acétate	CLOPIXOL à action semi-prolongée®

### 4.4. Benzamides

* Amisulpride	SOLIAN®
* Sulpiride	AIGLONYL® DOGMATIL® SYNEDIL®
* Sultopride	BARNETIL® SULTOPRIDE PANPHARMA®
* Tiapride	EQUILIUM® TIAPRIDAL® TIAPRIDE PANPHARMA®

### 4.5. Autres structures

#### 4.5.1. Tricycliques

* Clozapine	LEPONEX®
* Loxapine	LOXAPAC®

#### 4.5.2. Bicycliques

* Risperidone	RISPERDAL®
---------------	------------



## 5. Indications des neuroleptiques (12, 21)

La liste des indications des neuroleptiques est longue mais ce sont les états psychotiques, aigus ou chroniques, qui restent les principales indications des neuroleptiques.

### 5.1. Psychoses aiguës

- accès maniaques,
- bouffées délirantes primaires, réactionnelles,
- épisodes délirants aigus des personnalités pathologiques (états limites, psychopathes),
- états confuso-oniriques, notamment d'origine toxique,
- psychoses gravido-puerpérales.

### 5.2. Psychoses chroniques

- psychoses schizophréniques dans toutes leurs formes,
- délires chroniques systématisés (délire paranoïaque, psychose hallucinatoire chronique, paraphrénie),
- troubles psychotiques et comportementaux des arriérations mentales,
- psychoses infantiles.

### 5.3. Névroses

- certaines névroses obsessionnelles.

#### 5.4. En neurologie et dans les affections neuropsychiatriques

- turbulence, onirisme et idées délirantes des états démentiels séniles et préséniles et de la pathologie de la sénescence en général,
- certaines épilepsies avec troubles du comportement et/ou troubles psychotiques,
- syndrome de Gilles de la Tourette,
- maladie de Huntington et les mouvements choréiques (TIAPRIDAL®),
- hémiballisme.

#### 5.5. En médecine générale

- en médecine d'urgence (par voie injectable en dose unique) pour tout état d'excitation et d'agitation, en particulier alcoolique, épileptique, caractériel, psychopathique,
- syndromes algiques, en particulier cancéreux (NOZINAN®),
- certaines manifestations dites fonctionnelles (somatisations, cénesthopathies, troubles hypocondriaques) (DOGMATIL®),
- certaines affections psychosomatiques (colopathies, affections dermatologiques),
- troubles de la sphère digestive tels que spasmes, vomissements, nausées (Métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®), Dompéridone (MOTILIUM®, PERIDYS®), Alizapride (PLITICAN®)),
- hoquet d'origine neurologique (HALDOL®),
- maladie des tics chez l'enfant (HALDOL®, ORAP®).

## 5.6. En association avec d'autres psychotropes

- accès mélancolique agité ou dépression grave et anxieuse avec risque de passage à l'acte suicidaire (en association avec les antidépresseurs tricycliques).

## 6. Effets secondaires des neuroleptiques (39, 47)

Il convient de distinguer deux catégories d'effets secondaires des neuroleptiques : les effets secondaires physiques ou somatiques et les effets secondaires psychiques.

Les effets indésirables somatiques sont la conséquence de l'action des neuroleptiques sur les différents systèmes de neurotransmission, centraux ou périphériques. On distingue les effets neurologiques, les effets neurovégétatifs, les effets digestifs et les effets métaboliques.

Ils sont prévisibles et il est très souvent possible de les corriger ou de les prévenir.

Les effets secondaires psychiques sont plus difficiles à appréhender. Certains, comme l'indifférence psychomotrice, apparaissent comme le prolongement de l'action thérapeutique propre des neuroleptiques. D'autres, comme les états dépressifs, semblent liés aux transformations psychopathologiques induites par la chimiothérapie.

### 6.1. Effets secondaires neurologiques

#### 6.1.1. Dyskinésies aiguës

Ce sont des manifestations précoces et peu fréquentes.

Elles se traduisent par des spasmes musculaires, intermittents ou répétitifs, pouvant engendrer des mouvements anormaux plus ou moins rapides.

Les signes cliniques sont un torticolis, un trismus, une protraction de la langue ou un opisthotonos.

### 6.1.2. Syndrome parkinsonien

Les neuroleptiques induisent un syndrome parkinsonien sous toutes ses formes : tremblement, akinésie, hypertonie.

L'akinésie est précoce et elle prend la forme d'un ralentissement moteur et s'associe à un état d'indifférence affective et de somnolence.

L'hypertonie (ou rigidité) suit en général l'akinésie, réalisant le syndrome akinéto-hypertonique.

### 6.1.3. Syndrome hyperkinétique

Ce terme désigne un syndrome essentiellement subjectif : le patient ressent un besoin de bouger et se plaint de ne plus pouvoir rester en place.

### 6.1.4. Dyskinésies tardives

Il s'agit de mouvements anormaux apparaissant après quelques mois d'administration neuroleptique, pouvant persister à l'arrêt du traitement.

Les plus fréquentes sont les dyskinésies orofaciales et les dyskinésies des membres.

## 6.2. Effets secondaires neurovégétatifs

### 6.2.1. Effets cardiovasculaires

Les neuroleptiques phénothiaziniques entraînent une tachycardie sinusale, ainsi qu'une hypotension orthostatique qui apparaît dès le début du traitement et qui peut constituer un grave inconvénient du traitement et imposer l'alitement.

L'hypotension orthostatique peut être corrigée par la dihydro-ergotamine ou les dérivés de l'heptaminol (HEPT-A-MYL®).

### 6.2.2. Effets sur la régulation thermique

Tous les neuroleptiques peuvent entraîner des hypothermies et des hyperthermies d'intensité modérée et sans gravité.

### 6.2.3. Syndrome malin des neuroleptiques

C'est un accident peu fréquent (0,5 à 1% des sujets traités par neuroleptiques) mais gravissime (entraînant la mort dans 20% des cas).

Il s'agit d'une désorganisation végétative centrale aiguë perturbant notamment les fonctions thermorégulatrices, respiratoires et cardiovasculaires.

Il associe :

- une atteinte extrapyramidale diffuse, où prédomine la rigidité,
- une hyperthermie pouvant atteindre 42°C en quelques heures et qui constitue le signe d'alerte. Elle s'accompagne de pâleur, de sueurs profuses, de tachycardie, de variations brusques de la tension artérielle et d'hypersialorrhée,
- des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Le syndrome malin dure 5 à 10 jours après l'arrêt des neuroleptiques et la mort peut survenir 3 à 30 jours après son début, soit par insuffisance respiratoire ou rénale, soit par arythmie ou collapsus cardiovasculaire.

### 6.3. Effets secondaires digestifs

L'hyposialorrhée provoque une sécheresse de la bouche et peut entraîner des complications stomatologiques telles que des candidoses, des caries dentaires, des gingivites.

Elle sera corrigée par des composés cholérétiques (SULFARLEM S25®, CANTABILINE®).

La constipation est un effet secondaire fréquent et gênant, dont les patients se plaignent souvent.

Par suite d'un fécalome, elle peut conduire à des occlusions obstructives.

Les neuroleptiques peuvent être à l'origine de cas d'iléus paralytiques.

#### 6.4. Effets secondaires métaboliques et endocriniens

L'augmentation de poids est constante, surtout avec les neuroleptiques phénothiaziniques. Elle est due à une hyperorexie dont l'origine pourrait être plutôt psychique que métabolique.

L'espacement des règles est habituel et peut entraîner une aménorrhée de quelques mois.

Une gynécomastie et une galactorrhée sont constatées, notamment avec les phénothiazines pipérazinées, surtout avec HALDOL® et DOGMATIL®.

La dépression de l'activité sexuelle (impuissance, anéjaculation, anorgasmie) est un phénomène constant. Elle semble liée à l'administration de doses relativement élevées, mais l'origine psychologique est également évoquée.

#### 6.5. Effets secondaires psychiques

Les effets secondaires psychiques des neuroleptiques s'intriquent étroitement avec leurs effets thérapeutiques et les symptômes propres à la psychose chronique, si bien que leur différenciation est souvent malaisée.

##### 6.5.1. Indifférence affective

Cet état désigne un désintérêt du patient pour le monde extérieur associé à une baisse de l'expression des émotions et à une impression générale d'apathie et d'inertie psychique.

Cet état peut être considéré comme la prolongation de l'effet réducteur initial des neuroleptiques sur l'angoisse, le débordement et la dispersion affective de la psychose aiguë et l'agitation psychomotrice.

Il peut évoluer vers un déficit psychoaffectif fonctionnel.

La diminution des doses du traitement neuroleptique sédatif est souvent proposée pour pallier cette évolution, avec des résultats inconstants. On peut également préconiser l'introduction d'un neuroleptique désinhibiteur, voire l'arrêt de toute médication neuroleptique (= fenêtre thérapeutique), pendant un certain temps et sous surveillance médicale.

#### 6.5.2. Réactivations anxieuses

Celles-ci peuvent survenir dans des contextes différents :

- en début de traitement, elles peuvent signifier la sortie du patient d'un état d'inhibition psychotique proche de la catatonie, avec expression ouverte des idées délirantes et du vécu anxieux,
- en cours de traitement, notamment à la suite d'une baisse de la posologie, elles peuvent correspondre à une nouvelle poussée évolutive du processus psychotique. Dans ce cas, elles doivent être considérées comme une rechute et traitées comme telles.

#### 6.5.3. Etats dépressifs

Les états dépressifs sont habituels après quelques mois de traitement neuroleptique, au décours d'un épisode psychotique aigu ou d'une phase productive d'une psychose chronique.

Souvent discrets, ils peuvent également prendre un aspect plus franc ou se solder par un passage à l'acte suicidaire impulsif et efficace.

#### 6.5.4. Etats confusionnels

Guère fréquents en pratique, ils sont surtout rencontrés chez les personnes âgées.

## 7. Contre-indications des neuroleptiques (41, 47)

### 7.1. Phénothiazines

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire liée à des troubles urétr prostatiques,
- maladie de Parkinson,
- antécédents d'agranulocytose.

### 7.2. Butyrophénones

- maladie de Parkinson.

### 7.3. Benzamides

- sujets connus ou suspectés de phéochromocytome (risque d'accident hypertensif grave),
- pour le sultopride (BARNETIL®) uniquement :
  - \* bradycardie et médicaments bradycardisants ( $\beta$ -bloquants, digitaliques, clonidine, antiarythmiques),
  - \* hypokaliémie.

### 7.4. Clozapine

- hypersensibilité à la clozapine,
- antécédents de granulocytopenie ou d'agranulocytose iatrogène ou d'hémopathie caractérisée,
- psychoses alcooliques et toxiques, intoxications médicamenteuses, coma,
- affections hépatiques, rénales ou cardiaques graves,
- glaucome à angle fermé,
- troubles urinaires liés à une hypertrophie prostatique.



### 7.5. Thioxanthènes

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques,
- insuffisances hépatiques ou rénales graves.

### 7.6. Autres structures

- loxapine : comas ou états graves causés par l'alcool ou les barbituriques,
- rispéridone : enfant de moins de 15 ans.

## **8. Interactions médicamenteuses (40)**

L'association de tous les neuroleptiques avec l'alcool est déconseillée, du fait que la potentialisation des effets sédatifs de ces médicaments. Le même risque apparaît dans toute association avec des médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, antihistaminiques H1, barbituriques, benzodiazépines et autres anxiolytiques, ...).

La prudence s'impose dans toute association d'un neuroleptique avec des antihypertenseurs (quel qu'en soit le type), du fait du risque de majoration de l'hypotension orthostatique.

Il existe une contradiction évidente entre la lévodopa et les neuroleptiques, puisque ces derniers bloquent les récepteurs dopaminergiques. En cas de nécessité de traitement antiparkinsonien, la lévodopa peut être remplacée par des anticholinergiques. Il faut alors tenir compte de la potentialisation de leurs effets atropiniques (constipation, sécheresse buccale, risque de rétention urinaire).

L'association neuroleptiques-antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine (PROZAC®), paroxétine (DEROXAT®)) peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de certaines manifestations extrapyramidales.

Le sultopride est contre-indiqué en association avec les antiarythmiques de classe I, les antidépresseurs tricycliques, les bradycardisants de toutes sortes, les digitaliques,

l'érythromycine par voie intraveineuse, la vincamine, et en général avec tous les médicaments donnant des torsades de pointe : il y a risque de troubles du rythme ventriculaire.

## **9. Quel neuroleptique choisir ?** (27, 49)

Le choix d'un neuroleptique se fait selon les symptômes visés quel que soit le cadre nosographique.

Malgré la polyvalence de certains produits (halopéridol, chlorpromazine, pipotiazine, zuclopenthixol), la variabilité des effets cliniques selon les doses utilisées, il est logique de se reporter à une classification des neuroleptiques selon les effets thérapeutiques prévalents de chaque molécule.

### **9.1. Neuroleptiques sédatifs**

Ils sont surtout efficaces sur l'angoisse et l'agitation

- lévomépromazine,
- cyamémazine,
- thioridazine,
- propériciazine.

Ils induisent des effets secondaires surtout neurovégétatifs (hypotension, tachycardie).

### **9.2. Neuroleptiques antihallucinatoires et antidélirants**

Ce sont :

- halopéridol,
- pipotiazine,
- fluphénazine,
- trifluopérazine,
- triflupéridol.

Ils induisent des effets secondaires surtout neurologiques (dystonie aiguë, parkinsonisme).

### 9.3. Neuroleptiques dits désinhibiteurs

Ils sont capables d'agir davantage sur les symptômes psychotiques déficitaires.

Ceci est le cas de divers neuroleptiques à petites doses, en particulier du sulpiride, de l'amisulpiride et de la pipotiazine.

Les neuroleptiques atypiques (thioridazine, rispéridone, sulpiride, amisulpiride, clozapine) ont l'avantage d'induire moins de symptômes parkinsoniens aux posologies thérapeutiques. Ils peuvent être particulièrement indiqués en cas d'intolérance du fait des effets extrapyramidaux des neuroleptiques classiques.

La clozapine occupe une place à part : en raison du risque d'agranulocytose (environ 1% des traitements), elle est strictement réservée aux schizophrénies chroniques sévères, évoluant au moins depuis deux ans, résistantes (non modifiées malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques différents prescrits à des posologies élevées) ou aux cas d'intolérances neurologiques sévères et invalidantes aux neuroleptiques, impossibles à corriger par un meilleur ajustement posologique ou à l'aide des médications correctives habituelles.

## 10. Perspectives de recherche (38)

Les travaux sur la clozapine (LEPONEX®) ont donné un élan à la recherche de neuroleptiques dits « atypiques » qui possèdent une action antipsychotique avec peu ou pas d'effets extrapyramidaux.

Plutôt que la synthèse de molécules très sélectives, agissant sur un sous-groupe de récepteurs précis ou l'excluant, la tendance actuelle privilégie le blocage simultané de deux ou plusieurs récepteurs.

La rispéridone (RISPERDAL®) commercialisée en France depuis 1996 appartient à cette classe de médicaments, antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>.

Cependant, un antipsychotique sans impact neurologique et endocrinien, qui rendrait caducs les neuroleptiques, reste à découvrir.

## **Chapitre 3. LES ANXIOLYTIQUES** (4, 38)

Les anxiolytiques sont des médicaments psychotropes destinés à traiter les manifestations psychiques et somatiques de l'anxiété pathologique.

Le terme « tranquillisant » avait été utilisé mais, en raison de l'imprécision de sa définition, sur les plans pharmacologique et thérapeutique, le terme anxiolytique lui a été universellement préféré.

Depuis l'introduction du chlordiazépoxyde (LIBRIUM®) en 1959, les benzodiazépines sont les plus utilisées en raison de leur fiabilité d'action et de leur sécurité d'emploi. Elles ont supplanté les premiers tranquillisants connus depuis 1954, en particulier les carbamates (Méprobamate (EQUANIL®)) et certains antihistaminiques comme la prométhazine (PHENERGAN®), l'alimémazine (THERALENE®) ou l'hydroxyzine (ATARAX®).

Bien que les benzodiazépines constituent un groupe chimique très homogène avec des propriétés pharmacologiques très voisines, les progrès dans la synthèse de ces molécules ont permis d'isoler certaines de leurs propriétés : on peut sélectionner aujourd'hui les benzodiazépines à destinée hypnotique et celles qui seront anxiolytiques.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que ces propriétés varient selon les posologies administrées, les médicaments associés et les susceptibilités individuelles.

Enfin, l'implication probable des systèmes sérotoninergiques dans les mécanismes d'action des anxiolytiques a suscité récemment un regain d'intérêt avec la découverte de nouveaux anxiolytiques non benzodiazépiniques, les agonistes 5HT1A et les antagonistes 5HT3. A ce jour, un seul de ces représentants a été commercialisé en France, la buspirone (BUSPAR®), chef de file des agonistes 5HT1A.

On distingue plusieurs groupes dans les anxiolytiques :

- benzodiazépines,
- carbamates,
- antihistaminiques,
- buspirone,
- autres médicaments.

## **1. Rappels concernant l'anxiété** (13)

L'anxiété est un phénomène psychologique normal qui, chez certains individus, peut revêtir un caractère pathologique du fait de son intensité malgré le caractère parfois anodin des évènements la déclenchant.

On ne peut considérer un phénomène univoque, plusieurs formes d'anxiété pathologique pouvant être décrites. On distinguera l'anxiété généralisée ou diffuse de l'anxiété phobique, aux circonstances de déclenchement spécifiques, et des crises aiguës d'angoisse (panic-attacks) d'apparition spontanée et marquées par une symptomatologie subjective et somatique.

Dans une crise aiguë d'angoisse, le patient ressent une impression subjective de terreur qui survient sans raison apparente, avec une impression de catastrophe imminente, entravant tout raisonnement rationnel. Les signes physiques rencontrés sont cardio-respiratoires (tachycardie, palpitations). Un tremblement des extrémités, des sueurs et une impression de faiblesse musculaire sont fréquents.

Dans l'anxiété chronique, les signes cliniques sont ceux de l'attaque de panique, mais moins intenses et ils s'étendent sur une plus grande période. Le patient ressent une tension généralisée et une appréhension, sursaute facilement et est inquiet ou nerveux à tout moment. Le patient est mal à l'aise en permanence, dans ses activités professionnelles et dans ses relations.

La nature de l'anxiété sur le plan biochimique demeure mal connue, même si des éléments expérimentaux attribuent un rôle essentiel aux pôles GABAergique et sérotoninergique.

## **2. Les anxiolytiques benzodiazépiniques** (38, 47)

Toutes les benzodiazépines partagent les cinq propriétés pharmacologiques suivantes :

- sédation,
- anxiolyse,

- effet anticonvulsivant,
- effet myorelaxant,
- effet amnésiant.

## 2.1. Mode d'action (4)

Le système GABA (acide gamma-aminobutyrique) joue un rôle inhibiteur dans le système nerveux.

L'activation du récepteur GABA commande l'ouverture de l'ionophore chlore (modification de l'équilibre ionique). Le récepteur GABA est maintenu dans un état de faible affinité pour son ligand par une protéine appelée « GABA moduline ».

L'activation du site récepteur aux benzodiazépines permet l'expulsion de la moduline et la sensibilisation du récepteur GABA qui peut alors réagir à de faibles quantités de GABA.

Plusieurs types de récepteurs aux benzodiazépines pourraient correspondre à plusieurs types d'effets pharmacologiques. Les récepteurs de type 1 et de type 2 sont centraux, le type 1 pourrait correspondre aux effets anxiolytiques alors que le type 2 correspondrait aux effets sédatifs.

L'action des benzodiazépines pourrait faire intervenir d'autres mécanismes biologiques : ces molécules provoquent une diminution de l'activité sérotoninergique des récepteurs 5HT1A à laquelle l'effet anxiolytique serait lié.

## 2.2. Classification des benzodiazépines anxiolytiques (27, 49)

### 2.2.1. Benzodiazépines à demi-vie courte et intermédiaire

- clotiazépam	VERATRAN®
- oxazépam	SERESTA®
- alprazolam	XANAX®
- lorazépam	TEMESTA®
- bromazépam	LEXOMIL®
	ANXYREX®

### 2.2.2. Benzodiazépines à demi-vie longue

- clorazépate dipotassique	TRANXENE®
- clobazam	URBANYL®
- diazépam	VALIUM®
	NOVAZAM®
	DIAZEPAM RATIOPHARM®
- loflazépate d'éthyle	VICTAN®
- nordazépam	NORDAZ®
- prazépam	LYSANXIA®

### 2.3. Indications thérapeutiques

L'anxiété sous toutes ses formes constitue le champ d'action privilégié des benzodiazépines.

#### 2.3.1. Anxiété généralisée (névrose d'angoisse) et anxiété réactionnelle

C'est la meilleure indication des benzodiazépines. Elles sont indiquées quand l'anxiété devient pathologique par la souffrance qu'elle provoque ou par l'inhibition qui l'accompagne.

#### 2.3.2. Troubles paniques

Les benzodiazépines sont efficaces sur la crise anxieuse mais elles ne préviennent pas la récurrence des crises qui caractérise le trouble panique, sauf pour l'alprazolam (XANAX®), le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®).

#### 2.3.3. Troubles du sommeil

Les benzodiazépines peuvent être utilisées comme hypnotiques en agissant sur la composante anxieuse de l'insomnie.

### 2.3.4. Alcoolisme

Les benzodiazépines constituent le traitement de choix du sevrage alcoolique et surtout de sa prévention.

### 2.3.5. En dehors de la psychiatrie

Les benzodiazépines sont largement utilisées en médecine pour toutes les affections qui comportent un élément de stress ou un versant psychosomatique (coronaropathie, hypertension artérielle, ulcère gastroduodéal, colopathie, ...).

Elles sont également utilisées en prémédication en anesthésiologie pour leurs effets sédatifs et amnésiants et en neurologie pour leurs effets anticonvulsivants (VALIUM®, URBANYL®, RIVOTRIL®) et myorelaxants (MYOLASTAN®).

## 2.4. Effets secondaires

Les effets secondaires des benzodiazépines sont relativement rares, concernant moins de 10% des patients. Mais, si l'on prend en compte les phénomènes de dépendance, un plus grand nombre de patients est concerné par un effet secondaire.

### 2.4.1. Effets sédatifs

Les effets sédatifs sont les plus fréquents (fatigue, baisse de la vigilance, apathie, rarement sensations vertigineuses). Ils sont d'autant plus nets qu'ils surviennent chez des personnes âgées ou quand il existe une prise simultanée d'autres sédatifs ou d'alcool.

### 2.4.2. Troubles de l'attention

Les benzodiazépines entraînent une diminution de l'attention qui pourrait être responsable d'une fréquence plus élevée d'accidents (du travail, automobiles ou domestiques) observée chez les consommateurs réguliers.

Les effets sont potentialisés par la prise d'alcool.



### 2.4.3. Troubles de la mémoire

Les benzodiazépines provoquent une atteinte de la mémoire antérograde. Cet effet s'atténue rapidement avec la répétition des prises, sauf en cas de trop fortes doses ou de fragilité individuelle (personnes âgées).

### 2.4.4. Réactions paradoxales

Chez quelques patients, on observe des réactions paradoxales (agressivité, excitation ou comportements aberrants), surtout en cas de prise associée d'alcool, chez des sujets présentant des personnalités pathologiques ou en cas d'atteinte organique du système nerveux central.

### 2.4.5. Troubles somatiques

L'effet myorelaxant peut être dangereux lorsqu'il existe une maladie musculaire (myasthénie).

Les troubles respiratoires sont essentiellement liés à l'utilisation de la voie intraveineuse, aux cas d'intoxication massive ou à un emploi chez des patients en état d'insuffisance respiratoire.

Les autres complications somatiques (accidents allergiques, troubles digestifs, modifications de l'hémogramme) sont exceptionnelles.

## 2.5. Intoxications et surdosage

Les surdosages, soit accidentels, soit dans un but suicidaire, se manifestent par un état ébrié initial avec ataxie et vertiges. Ils évoluent secondairement vers un coma hypotonique et hypothermique.

Cependant, les benzodiazépines sont, parmi les psychotropes, les mieux tolérées et les cas de décès sont rares, le plus souvent liés à des toxiques associés.

De toutes façons, le transport en service de réanimation s'impose, où pourra être entrepris un traitement antidote par flumazénil (ANEXATE®).

## 2.6. Dépendance et abus

L'instauration d'une dépendance est d'autant plus rapide que les molécules possèdent une demi-vie brève. Elle est également liée à la longueur du traitement et, à partir de quatre mois de prescription, le risque de dépendance existe. Il est plus fréquent chez les sujets alcooliques ou toxicomanes en raison d'une dépendance croisée.

Parmi les facteurs favorisant la dépendance, les plus importants sont la durée du traitement, la posologie forte, la prescription d'un médicament à demi-vie courte, l'existence conjointe d'une dépendance à un autre produit et, sur le plan psychiatrique, l'existence d'un trouble de la personnalité, en particulier une personnalité psychopathique.

L'arrêt des benzodiazépines, en particulier celles à demi-vie courte ou intermédiaire, s'accompagne de manifestations pathologiques que l'on distinguera en récurrence, rebond et sevrage.

La récurrence à l'arrêt du traitement comporte la résurgence des mêmes symptômes, souvent d'intensité moindre.

Le rebond est caractérisé par une survenue transitoire, pendant les quelques jours qui suivent l'arrêt brutal d'un traitement, de symptômes aigus de type anxiété, insomnie ; il peut être difficile à distinguer de la pathologie initialement traitée.

Le sevrage comporte, par rapport au rebond, des symptômes nouveaux : il marque la dépendance physique. Les phénomènes les plus habituels sont l'irritabilité, l'anxiété, des myalgies, un tremblement, des troubles du sommeil avec cauchemars, des nausées, des vomissements. Exceptionnellement, peuvent apparaître des incidents plus graves : convulsions, myoclonies, confusion mentale.

Un certain délai, de 1 à 7 jours après l'arrêt du traitement, permet de distinguer le sevrage de la récurrence ou du rebond dont les manifestations sont plus précoces.

De toute façon, la réduction posologique sera très progressive, par huitièmes ou quarts de dose : elle nécessitera, selon la réactivité individuelle et l'ancienneté du traitement, une période de plusieurs semaines à plusieurs mois.

## 2.7. Contre-indications (10)

Les principales contre-indications sont :

- insuffisance respiratoire aiguë,
- hypersensibilité aux benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont à éviter au cours du premier et du troisième trimestre de la grossesse et en cas d'allaitement.

## 2.8. Interactions médicamenteuses (10)

L'alcool est déconseillé car il majore l'effet sédatif des benzodiazépines. L'altération de la vigilance peut avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

Le cisapride (PREPULSID®) augmente la vitesse d'absorption des benzodiazépines : leur effet sédatif peut être transitoirement majoré.

La clonidine (CATAPRESSAN®) peut majorer la dépression centrale.

La cimétidine (TAGAMET®) entraîne un risque accru de somnolence avec les benzodiazépines, sauf avec le lorazépam (TEMESTA®) et l'oxazépam (SERESTA®).

Les macrolides associés au triazolam (HALCION®) peuvent entraîner des troubles du comportement.

L'association avec les autres déprimeurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, sédatifs, neuroleptiques) majore la dépression centrale.

### 3. Les carbamates (3, 4, 23, 27, 41)

Les carbamates sont dérivés des curarisants de synthèse. Ils ont des propriétés sédatives, hypnotiques et anticonvulsivantes très proches de celles des benzodiazépines.

L'efficacité est également très proche.

Les carbamates agissent par l'intermédiaire du GABA mais pas par le site récepteur des benzodiazépines.

Le seul carbamate est le méprobamate (EQUANIL®, MEPROBAMATE RICHARD®, NOVALM®).

Sa toxicité et son index thérapeutique faible ont rendu son utilisation marginale. Cependant, le méprobamate est traditionnellement utilisé dans le traitement des sevrages alcooliques.

Les effets secondaires sont les mêmes que ceux des benzodiazépines. De plus, quelques rares cas d'agranulocytose ont été rapportés avec le méprobamate.

Le méprobamate est un inducteur enzymatique puissant qui peut être à l'origine de nombreuses interférences médicamenteuses. Il augmente aussi son propre métabolisme, donc il peut entraîner l'apparition d'un phénomène de tolérance aux effets thérapeutiques, surtout dans les traitements prolongés.

Le méprobamate est contre-indiqué en cas :

- d'insuffisance respiratoire,
- de porphyrie aiguë intermittente.

Un syndrome de sevrage avec un effet rebond peut survenir à l'arrêt brutal d'un traitement prolongé, surtout à dose élevée. Il est recommandé de réduire progressivement les doses ou en cas d'arrêt brutal de surveiller attentivement le malade.

L'intoxication au méprobamate est plus grave que celle par les benzodiazépines, en raison du risque possible de choc, à la fois par vasoplégie et/ou par inefficacité myocardique.

Globalement, le rapport bénéfice/risque du méprobamate est inférieur à celui des benzodiazépines et l'efficacité n'est jamais supérieure.

#### **4. Les antihistaminiques (4, 23)**

Des médicaments de la famille des antihistaminiques sont utilisés dans le traitement de l'anxiété.

Il s'agit de l'hydroxyzine (ATARAX®) et de la captodiame (COVATINE®) qui sont des anxiolytiques moins puissants que les benzodiazépines et qui sont proposés dans les anxiétés mineures.

Ils sont modérément sédatifs mais ils peuvent entraîner une somnolence diurne gênante.

Ils peuvent également provoquer des troubles atropiniques avec une constipation, une sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation et, chez les personnes âgées, des troubles des fonctions supérieures.

Les contre-indications des antihistaminiques sont les risques d'hypersensibilité au produit et le risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

Les antihistaminiques sont donc souvent prescrits chez des patients ayant une symptomatologie modérée ou en cas de mauvaise tolérance des produits plus classiques (enfants, personnes âgées).

#### **5. La buspirone (4, 41)**

Le seul produit de la famille des aza-spiro-décane-diones actuellement commercialisé est la buspirone (BUSPAR®).

Elle n'agit pas par l'intermédiaire du GABA mais par un antagonisme des récepteurs 5HT1A.

La buspirone a des propriétés anxiolytiques mais, aux doses thérapeutiques, elle n'est ni sédative, ni hypnotique, ni anticonvulsivante.

Dans l'anxiété généralisée, la buspirone aurait une efficacité comparable à celle des benzodiazépines. Cependant, l'effet anxiolytique n'apparaît qu'après 1 à 3 semaines de traitement.

De plus, les patients qui ont déjà pris des benzodiazépines se plaignent souvent de ne pas ressentir l'efficacité de la buspirone. Cette réaction pourrait être due à certains effets anxiolytiques additionnels propres aux benzodiazépines (myorelaxation, sensation de bien-être) qui manquent avec la buspirone.

Si l'on substitue la buspirone aux benzodiazépines, il faut prendre garde au syndrome de sevrage sur lequel la buspirone n'a aucun effet : la buspirone devra être introduite 15 jours avant le début du sevrage aux benzodiazépines.

Les effets indésirables de la buspirone sont peu fréquents et généralement d'intensité limitée : troubles digestifs, céphalées, nervosité.

La prise prolongée de buspirone n'entraînerait ni tolérance, ni dépendance. De plus, il n'y a pas de potentialisation des effets de l'alcool.

Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Il ne faut pas administrer la buspirone aux enfants et adolescents de moins de 15 ans.

## **6. Autres médicaments (23)**

Les bêta-bloquants (surtout le propranolol (AVLOCARDYL®)) ont des effets sur les signes neurovégétatifs de l'anxiété : tachycardie, tremblements, sueurs.

Les antidépresseurs anxiolytiques agissent à la fois sur la composante dépressive et sur la composante anxieuse des états dépressifs.

Le chef de file de ces médicaments est l'amitriptyline (LAROXYL®).

Il convient de souligner que les antidépresseurs imipraminiques peuvent avoir une indication élective dans certains états anxieux, comme la prévention des attaques de panique.

Les neuroleptiques sédatifs ont également une place dans le traitement de l'anxiété, en particulier à petites doses, comme la thioridazine (MELLERIL®) ainsi que les neuroleptiques désinhibiteurs comme la carpipramine (PRAZINIL®).

## **7. Comment prescrire les anxiolytiques ?** (25, 27)

Hormis dans le cas de l'urgence, les dosages les plus faibles doivent être systématiquement utilisés en première intention, les posologies étant progressivement augmentées si nécessité.

Le traitement d'un état aigu d'anxiété doit être ponctuel, ne dépassant pas quelques jours à une semaine. Certaines formes chroniques d'anxiété peuvent justifier un traitement prolongé.

L'arrêté du 7 octobre 1991 a limité la durée de prescription des anxiolytiques à 12 semaines.

Cependant, si l'état du patient le justifie, une nouvelle prescription est alors possible ; la durée totale du traitement demeure à l'appréciation du médecin.

Les spécialités à doses élevées doivent être réservées aux cas d'anxiété ayant manifesté leur résistance aux plus faibles posologies ou à certains états psychiatriques sévères.

En cas d'échec d'un anxiolytique, il peut être légitime de changer de classe pharmacologique. Cependant, la co-prescription de plusieurs anxiolytiques est rarement justifiée.

Les Références Médicales Opposables (R.M.O.) de la Caisse d'Assurance Maladie indiquent que la prescription des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée.

Cette prescription doit être régulièrement réévaluée et doit tenir compte des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991.



## **Chapitre 4. LES HYPNOTIQUES**

Les hypnotiques regroupent plusieurs classes de substances dont l'effet recherché est de faciliter l'installation et le maintien du sommeil, indépendamment de l'origine de l'insomnie.

Leur consommation est importante en France mais les études explorant leurs effets sur la qualité du sommeil et la vigilance diurne et l'importance de leurs effets secondaires indésirables, surtout lors d'une consommation régulière, devraient inciter à en limiter l'emploi.

L'arrêté du 7 octobre 1991 a d'ailleurs fixé la durée maximale de prescription à 4 semaines. Il est nécessaire de réévaluer à ce moment la pertinence de la prescription avant le « renouvellement » éventuel de l'ordonnance.

### **1. Rappels physiologiques sur le sommeil** (9, 31)

Le sommeil est un phénomène physiologique, rythmique, caractérisé par une inhibition des fonctions cérébrales, un obscurcissement de la conscience, une résolution musculaire et un ralentissement des fonctions végétatives.

Le sommeil détermine la suppression transitoire de l'activité psychique consciente et de la volonté. Il provoque la disparition des sensations olfactives, tactiles, visuelles et auditives, un ralentissement de la circulation et de la respiration et la suppression des mouvements volontaires.

« Un sommeil normal est un sommeil qui satisfait le dormeur... ».

Il n'y a pas une quantité normale définie de sommeil, et on ne connaît pas encore les fonctions de cette part importante de notre activité quotidienne.

Schématiquement, on peut découper le sommeil en cinq stades :

- le sommeil lent (Non Rapid Eye Movement Sleep) qui comprend quatre stades depuis l'endormissement jusqu'au sommeil profond
- le sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement Sleep)

Le sommeil est organisé de manière cyclique : 5 à 6 cycles d'environ 90 minutes par nuit. Pendant chaque cycle, les différents stades se succèdent, de l'endormissement au sommeil paradoxal, avec un accroissement des phases de sommeil paradoxal en fin de nuit.

Le sommeil lent occupe environ 80% d'une nuit normale et le sommeil paradoxal 20%. Les variations intra- et inter-individuelles de cette rythmicité sont considérables.

Le sommeil provoqué par un hypnotique n'est pas physiologique. Tous les hypnotiques modifient la répartition des différents stades du sommeil. Les hypnotiques dans leur ensemble (au moins à court terme) diminuent le temps d'endormissement et les éveils nocturnes et allongent la durée du sommeil mais de façon différente pour chacun des stades.

Les insomnies peuvent être symptomatiques ou essentielles.

Les insomnies symptomatiques sont la manifestation d'un état pathologique primitif (fièvre, rhumatisme) : l'administration d'antibiotiques ou d'anti-inflammatoires fait cesser la cause de l'insomnie et le sommeil s'installe.

Les insomnies essentielles, sans cause organique, sont initiales ou terminales.

Les insomnies initiales se manifestent au coucher dans les états d'anxiété ou de surmenage.

Les insomnies terminales sont fréquentes chez les personnes âgées dans la seconde moitié de la nuit.

Dans le premier cas, on utilisera des hypnotiques à action rapide et brève ; dans le second cas, on préférera des hypnotiques à action retardée.

## **2. Classification des hypnotiques (9, 49)**

Dans les hypnotiques, on peut distinguer 3 groupes :

- les benzodiazépines et apparentés,
- les hypnotiques barbituriques,
- les phénothiazines (antihistaminiques ou neuroleptiques).

### 2.1. Benzodiazépines et apparentés

- estazolam	NUCTALON®
- clorazépate dipotassique	NOCTRAN®
- flunitrazépam	ROHYPNOL®
- loprazolam	HAVLANE®
- lormétazépam	NOCTAMIDE®
- nitrazépam	MOGADON®
- témazépam	NORMISON®
- triazolam	HALCION®
- zopiclone	IMOVANE®
- zolpidem	STILNOX®, IVADAL®

### 2.2. Hypnotiques barbituriques

- butobarbital	BUTOBARBITAL DIPHARMA®
----------------	------------------------

### 2.3. Antihistaminiques

- doxylamine	DONORMYL®, MEREPRINE®
- prométhazine	PHENERGAN®
- acéprométazine	NOCTRAN®, MEPRONIZINE®
- niaprazine	NOPRON®
- alimémazine	THERALENE®

## 3. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action (29)

### 3.1. Benzodiazépines et apparentés

Toutes les benzodiazépines possèdent à des degrés divers, et selon les doses employées, les mêmes propriétés : anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante et hypnotique.

L'effet clinique hypnotique des benzodiazépines peut relever d'effets aussi variés que les effets anxiolytique et myorelaxant. Ceci n'exclut pas que certaines benzodiazépines comme le flunitrazépam, le loprazolam ou le triazolam puissent avoir une action hypnotique indépendante de leur action anxiolytique.

Les benzodiazépines agissent au niveau des récepteurs aux benzodiazépines en facilitant l'inhibition neuronale GABAergique. La molécule (ligand agoniste) se lie à un site benzodiazépinique qui est porté par une sous-unité membranaire, couplée à deux autres unités fonctionnelles voisines, une qui porte le canal chlore (et éventuellement un site liant les barbituriques) et l'autre qui porte le récepteur GABAergique.

Ainsi, les benzodiazépines peuvent moduler l'activité du couplage récepteur GABAergique-canal chlore en augmentant la fréquence d'ouverture du canal chlore.

La zopiclone (IMOVANE®), quoique de la classe des cyclopyrrolones, possède des propriétés qui rappellent celles présentées par les benzodiazépines : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante. De plus, elle se fixe sur les récepteurs des benzodiazépines.

Le zolpidem (STILNOX®, IVADAL®) est une imidazopyridine agissant sur le récepteur GABAergique (comme les barbituriques ou les benzodiazépines). Il respecte les différentes phases du sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal).

### 3.2. Barbituriques

Les barbituriques dépriment l'activité de tous les tissus excitables mais le système nerveux central est très vulnérable à cette action. On n'observe de tels effets sur les autres tissus (muscles squelettiques, muscles lisses et myocarde) que lors de très fortes posologies ou des intoxications.

Les barbituriques provoquent des effets dépresseurs qui sont, pour des doses croissantes :

- l'effet sédatif, anxiolytique,
- l'effet hypnotique,
- l'effet anesthésique.

Les effets anxiolytiques de ces molécules ne sont pas isolés et s'accompagnent le plus souvent d'effets sédatifs importants, ce qui explique qu'ils n'ont pratiquement plus d'application depuis l'avènement des benzodiazépines.

De plus, le phénobarbital (GARDENAL®) possède des propriétés anticonvulsivantes très marquées.

D'une manière générale, les hypnotiques barbituriques, aux doses habituellement utilisées en thérapeutique, favorisent la fonction inhibitrice du système GABA. Le mécanisme de ce phénomène est différent de celui des benzodiazépines. En effet, l'absence de compétition entre benzodiazépines et barbituriques exclut un site d'action commun. Au contraire, les barbituriques augmentent l'affinité des benzodiazépines et du GABA pour leurs sites liants respectifs.

Les barbituriques pourraient agir en se liant à une des sous-unités fonctionnelles membranaires porteuses du canal chlore, différente de celle portant le récepteur benzodiazépinique ou le récepteur GABAergique. Ils allongent le temps d'ouverture moyen du canal chlore au lieu d'agir sur la fréquence de l'ouverture comme le font les benzodiazépines.

### 3.3. Antihistaminiques

Chez le sujet normal, les antihistaminiques diminuent la vigilance et le temps de réaction à un stimulus.

Les antihistaminiques phénothiaziniques (alimémazine, acépromazine, acéprométazine, prométhazine) réduisent le nombre d'éveils nocturnes et augmentent la durée totale du sommeil.

## 4. Stratégies thérapeutiques en fonction du type d'insomnie (9, 46)

L'examen d'un malade présentant un trouble du sommeil doit être réalisé selon une méthodologie stricte :

- quantité de sommeil (heure d'endormissement et de réveil, durée totale du sommeil, délai d'endormissement),

- qualité du sommeil (endormissement, réveils nocturnes, rêves, appréciation subjective du repos lié au sommeil),
- vigilance diurne (attention, disponibilité physique et intellectuelle).

L'hygiène de vie sera explorée méticuleusement :

- horaires de la vie professionnelle,
- activité physique, pratique sportive ou sédentarité,
- alimentation,
- dépendance à des produits chimiques (alcool, médicaments ou drogues),
- consommation d'excitants (en particulier le café),
- horaires du coucher et régularité ou non de ceux-ci,
- évènements de vie récents.

Cet examen permet de faire le diagnostic du trouble du sommeil, insomnie récente ou chronique.

#### 4.1. Insomnies occasionnelles

L'insomnie occasionnelle ou situationnelle est une réaction à une modification récente de la vie du patient : déménagements, changements dans la vie affective ou dans l'activité professionnelle, deuils, maladies ou autres évènements traumatisants récents.

C'est la seule indication de traitement par hypnotiques.

Habituellement, on considère que l'on peut guider la prescription sur la clinique, notamment sur la présence ou non d'anxiété. Si le sujet n'est pas spécialement anxieux, on peut lui proposer un hypnotique à demi-vie très courte. Par contre, si le sujet est anxieux, il vaut mieux choisir un hypnotique à demi-vie plus longue, pour éviter un réveil à 3 ou 4 heures du matin, en état d'angoisse, avec nécessité d'une nouvelle prise d'hypnotique, pour prolonger la nuit ou corriger le rebond d'anxiété.

## 4.2. Insomnies pharmacologiques

L'insomnie pharmacologique est liée à une consommation régulière de médicaments psychotropes, le plus souvent anxiolytiques ou hypnotiques, dont le patient est devenu dépendant et qui n'ont plus d'activité en dépit de l'augmentation régulière des doses (phénomène de tolérance), et à l'association de ces médicaments.

L'insomnie rebond résulte de l'arrêt brutal des médicaments hypnotiques. Certaines insomnies peuvent être liées à un traitement en cours : plusieurs médicaments sont potentiellement psychostimulants et anxiogènes comme les corticoïdes, certains antibiotiques ou l'interféron.

## 4.3. Insomnies chroniques

Elles sont difficiles à évaluer et à traiter.

Elles comportent tout d'abord des insomnies organiques liées à des maladies somatiques (insuffisance cardiaque ou respiratoire, douleurs chroniques, syndromes d'apnée du sommeil, ...).

Dans les affections douloureuses rhumatismales, la prise de benzodiazépines hypnotiques à demi-vie courte ou intermédiaire est justifiée. Par contre, il n'est pas recommandé de prescrire un hypnotique à un sujet présentant une affection urinaire avec de nombreux éveils nocturnes.

Les insomnies psycho-physiologiques sont fréquentes. Elles sont marquées par un état de tension psychologique et musculaire constant, favorisant un conditionnement négatif au sommeil.

# 5. Effets secondaires

## 5.1. Benzodiazépines et apparentés (9, 38, 47)

Outre les manifestations indésirables communes à toutes les benzodiazépines concernant le risque de dépendance et les problèmes de sevrage, les benzodiazépines hypnotiques possèdent également des effets secondaires dus à leur action spécifique sur le

sommeil. La modification de l'architecture du sommeil est constante, même avec les molécules récentes, mais on ne sait pas clairement quel est son retentissement clinique.

Par contre, les effets résiduels sur la vigilance sont un paramètre important : ils peuvent apparaître même avec les benzodiazépines à demi-vie brève, entraînant réveil désagréable, hypotonie musculaire, sensations vertigineuses, altérations cognitives, céphalées, somnolence diurne, troubles de la vue.

Dans un certain nombre de cas, on peut observer des effets paradoxaux, notamment des cauchemars, surtout au début du traitement, voire des phénomènes hallucinatoires, en particulier à l'endormissement. Des réveils nocturnes anxieux et des automatismes amnésiques s'observent avec les molécules à demi-vie courte.

L'aggravation des apnées du sommeil s'observe avec toutes les benzodiazépines.

## 5.2. Barbituriques (36, 41)

Les barbituriques d'action rapide ont tous disparu, mais il faut noter la présence de phénobarbital, barbiturique lent, dans un grand nombre d'associations (surtout avec des extraits végétaux).

Les effets indésirables des barbituriques sont :

- des réactions cutanées,
- une somnolence,
- des troubles psychiques à type d'irritation et d'excitation chez les enfants ou de confusion mentale chez les personnes âgées.

De plus, les barbituriques ont des effets secondaires liés à leur pouvoir inducteur enzymatique.

## 5.3. Antihistaminiques (38)

Ils ont souvent un effet sédatif prolongé au réveil et des manifestations anticholinergiques pouvant favoriser des confusions mentales.



## 6. Contre-indications et précautions d'emploi (29)

### 6.1. Contre-indications générales

Compte tenu de leur mode d'action, effet anti-éveil au prix d'une modification de l'architecture du sommeil, de leurs effets secondaires, différents selon le type d'hypnotique mais jamais totalement absents, des risques de tolérance et de dépendance qui les caractérisent lors d'une utilisation prolongée et des multiples facteurs susceptibles de conditionner une insomnie durable, les hypnotiques ne sauraient représenter une thérapeutique de fond de l'insomnie chronique.

### 6.2. Contre-indications ponctuelles

La suspicion de perturbations respiratoires liées au sommeil, apnées du sommeil ou hypoxie-hypercapnie provoquée ou aggravée par le sommeil, est une contre-indication absolue à la prise d'hypnotiques qui aggravent ces troubles. La notion d'un ronflement nocturne important ou l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive orientent vers ces pathologies.

Un hypnotique ne doit pas être prescrit à l'enfant du fait d'effets paradoxaux possibles et du retentissement sur la vigilance diurne.

La personne âgée a une vigilance modifiée par rapport à celle du sujet adulte d'âge jeune ou moyen. Son sommeil a tendance à être coupé par des éveils répétés et sa journée marquée par des épisodes de sommeil.

L'administration d'un hypnotique ne renverse pas cette évolution liée à l'âge et risque même d'accentuer les fluctuations de la vigilance diurne. De plus, elle n'est pas exempte de risques : ataxie lors d'un lever nocturne, divagations nocturnes.

La grossesse est marquée par une hypersomnie fonctionnelle dans les trois premiers mois et par un mauvais sommeil en rapport avec des causes mécaniques et hormonales les mois suivants.

Le recours à un hypnotique est souvent inopérant et est susceptible de faciliter une hypotonie et une détresse respiratoire chez le nouveau-né.

Le risque tératogène est un peu théorique, celui-ci n'ayant pas été formellement démontré.

### 6.3. Contre-indications liées à la classe chimique utilisée

#### 6.3.1. Benzodiazépines et apparentés

Leur utilisation est formellement contre-indiquée chez les malades atteints d'allergie aux benzodiazépines ou présentant une insuffisance respiratoire ou atteints de myasthénie (aggravation de la myorelaxation).

#### 6.3.2. Barbituriques

Ils sont contre-indiqués quel que soit le type de l'insomnie, occasionnelle ou chronique, du fait de la relative proximité entre doses thérapeutiques et doses toxiques et de leur aptitude à entraîner tolérance et dépendance.

#### 6.3.3. Antihistaminiques

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle et en cas de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques.

## 7. Interactions médicamenteuses (29)

### 7.1. Benzodiazépines et apparentés

Les interactions des benzodiazépines hypnotiques avec l'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central sont identiques à celles des benzodiazépines anxiolytiques.

Les interactions avec des médicaments inhibiteurs enzymatiques entraînent une majoration de la sédation.

## 7.2. Barbituriques

Les barbituriques développent de nombreuses interactions avec d'autres médicaments prescrits conjointement (anticoagulants oraux, contraceptifs oraux) et également avec des produits naturels de l'organisme.

Ces interactions, recherchées ou fortuites, aboutissent à des modifications quantitatives plus ou moins importantes de l'intensité des effets pharmacologiques concernés.

Les interactions pharmacocinétiques les plus importantes sont dues à l'induction des enzymes microsomiales oxydatives hépatiques qui aboutit, dans la plupart des cas, à une dégradation accélérée du barbiturique (l'agent inducteur) et des médicaments biotransformés par ce système.

## 7.3. Antihistaminiques

Comme pour les benzodiazépines, les interactions des antihistaminiques avec l'alcool et les autres médicaments déprimeurs du système nerveux central entraînent une majoration de la sédation.

De plus, l'association des antihistaminiques avec des médicaments atropiniques entraîne l'addition des effets indésirables atropiniques.

## **8. Principes généraux du traitement de l'insomnie (28, 46)**

Le traitement d'une insomnie ne peut se faire sans un examen médical, psychologique et psychiatrique minutieux.

La prescription d'un hypnotique ne peut se faire qu'après une évaluation clinique qu'un médecin généraliste a les moyens de réaliser, le recours à un spécialiste n'étant indispensable que devant une insomnie chronique ou organique.

La prescription d'un hypnotique sera toujours accompagnée de conseils hygiéno-diététiques adaptés, après la réalisation d'un véritable inventaire des habitudes de vie de l'insomniaque. Sont ainsi préconisés le retour à une vie régulière et stable, la pratique d'une activité physique, l'arrêt des stimulants (café, thé ou autres psychostimulants), la prise d'un repas léger le soir, sans boissons alcoolisées, le respect de l'heure physiologique

d'endormissement comme du rituel au coucher, la limitation de la télévision le soir, surtout lorsqu'il s'agit d'un programme présentant des scènes violentes et la recherche d'une chambre fraîche et à l'abri du bruit.

Dans d'autres cas, notamment quand les événements de vie sont particulièrement difficiles à assumer par l'insomniaque, quand on perçoit chez lui une demande rationnelle et un besoin d'expression, une orientation vers une psychothérapie de soutien sera judicieuse.

Les insomnies chroniques, et en particulier les insomnies psycho-physiologiques, sont remarquablement bien améliorées par les thérapies cognitivo-comportementales ou corporelles.

Le recours aux hypnotiques ne se fait donc qu'en seconde intention. L'hypnotique sera une benzodiazépine ou un produit de nouvelle génération (zopiclone, zolpidem). Les barbituriques n'ont plus actuellement d'indication dans les troubles du sommeil du fait d'un rapport bénéfice/risque très défavorable : ils induisent une véritable toxicomanie, créent des interactions avec de nombreux médicaments et ont des effets toxiques fréquents.

L'hypnotique sera choisi en fonction des caractéristiques cliniques de l'insomnie :

- produit à demi-vie courte dans les insomnies d'endormissement,
- produit à demi-vie plus longue dans les insomnies de fin de nuit.

La prescription sera adaptée au patient. L'âge sera particulièrement pris en compte. Un hypnotique ne sera pas prescrit à l'enfant, sauf indications relevant d'un spécialiste. La prescription sera prudente chez l'insomniaque âgé, les hypnotiques pouvant chez lui s'accumuler et diminuer la vigilance et l'attention en facilitant les troubles de la mémoire. De la même façon, la prescription est adaptée en cas de maladie ou de traitements associés.

La prescription est réalisée pour une durée limitée, fixée de façon réglementaire en France par l'arrêté du 7 octobre 1991 : une semaine renouvelable éventuellement trois fois. Ce renouvellement ne se fait jamais systématiquement mais après une réévaluation clinique soigneuse.

Dans certains cas, le médecin préférera éviter un hypnotique et proposera à l'insomniaque un autre traitement :

- la phytothérapie peut être précieuse : on utilise des préparations à base de valériane, de passiflore, d'aubépine ou de tilleul,
- des produits homéopathiques ont de bons résultats (SEDATIF PC®),
- l'acupuncture est utilisée avec bénéfices,
- certains antidépresseurs sédatifs sont utilisables (amitriptyline (LAROXYL®), trimipramine (SURMONTIL®), doxépine (QUITAXON®), miansérine (ATHYMIL®)).

Il existe de nombreux types de prises en charge de l'insomnie. Les thérapies corporelles peuvent être efficaces dans les troubles du sommeil. En effet, la relaxation, comme la sophrologie, permet l'apprentissage de la détente corporelle et de la maîtrise respiratoire.

Les thérapies cognitivo-comportementales représentent le traitement électif des insomnies psycho-physiologiques par conditionnement négatif au sommeil.

L'hypnose donne parfois de bons résultats dans les insomnies chroniques rebelles. Les psychothérapies analytiques sont indiquées quand l'insomnie est en rapport avec un conflit qui entretient la pathologie et quand le malade exprime le besoin de faire le point et d'exprimer verbalement sa souffrance.

Les Références Médicales Opposables de la Caisse d'Assurance Maladie indiquent que la prescription des hypnotiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée.

## **Chapitre 5. LES ANTIDEPRESSEURS**

Les antidépresseurs constituent une classe thérapeutique diversifiée où imipraminiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et agents sérotoninergiques occupent le premier rang. Au delà de leurs spécificités et de leurs différences, ces molécules possèdent en commun un pouvoir thymoanaleptique auquel s'ajoutent d'autres effets connus (sédatif ou stimulant par exemple), peut être à découvrir (antiobsessionnels ou préventifs dans les attaques de panique par exemple).

Le critère principal d'activité des médicaments antidépresseurs consiste en leur capacité à normaliser l'humeur dépressive. L'humeur désigne la globalité des réactions psychologiques et émotionnelles qui peuvent osciller entre les deux pôles pathologiques de l'euphorie maniaque et la dépression mélancolique. Cependant, les antidépresseurs ne sont pas des euphorisants chez le sujet normal.

Les maladies dépressives sont un enjeu majeur de santé publique. Les estimations sur la fréquence de ces maladies et leurs répercussions individuelles et sociales en soulignent constamment l'importance.

Il apparaît aussi que trop de malades déprimés demeurent méconnus et non traités. Ceci laisse à penser que les antidépresseurs n'occupent pas toute la place qui leur revient. Dans le même temps, on s'inquiète d'un mauvais usage de ces médicaments hors de leurs véritables indications.

### **1. Historique (16, 38)**

La thérapeutique médicamenteuse des états dépressifs n'a véritablement été codifiée qu'à partir de 1957, année qui a vu simultanément la découverte des propriétés du premier médicament tricyclique, l'imipramine (TOFRANIL®), et du chef de file des IMAO, l'iproniazide (MARSILID®).

En 1960, sont découverts l'amitriptyline (LAROXYL®, ELAVIL®) et la trimipramine (SURMONTIL®) qui inaugurent le groupe des antidépresseurs sédatifs anxiolytiques.

Dans les années 70, apparaissent des antidépresseurs qui ne sont ni IMAO, ni tricycliques et qui sont nommés « nouveaux antidépresseurs » ou « antidépresseurs de

seconde génération » qui se caractérisent par une meilleure acceptabilité avec une moindre toxicité cardiovasculaire et l'absence d'effets anticholinergiques.

Avant ces découvertes, on pouvait considérer les médications alors utilisées comme totalement inefficaces sur l'humeur dépressive. Certains sédatifs tendaient à réduire les manifestations pénibles, douloureuses de la dépression : les plus prescrits à l'époque étaient les opiacés, en particulier la cure de Laudanum de Sydenham à dose croissante puis décroissante. L'anxiété, l'insomnie et les plaintes somatiques du malade pouvaient s'estomper mais, bien souvent, l'inhibition était renforcée et les ruminations pénibles et les idées de suicide persistaient, malgré certaines propriétés euphorisantes de l'opium et de ses dérivés.

A l'inverse, d'autres patients étaient soignés par des médicaments stimulants qui, dans les premiers jours, amélioraient l'activité du malade mais qui, rapidement, aggravaient l'insomnie, renforçaient l'anxiété et majoraient le risque de passage à l'acte suicidaire. Les amphétamines étaient administrées à titre d'épreuve et elles soulageaient les symptômes d'asthénie physique et psychique, notamment dans les psychasthénies, mais elles aggravaient le syndrome dépressif.

En fait, seuls les traitements de choc, en particulier les électrochocs, avaient et conservent toujours une efficacité réelle dans les états dépressifs de gravité mélancolique. Mais la grande majorité des états dépressifs sont réactionnels ou névrotiques et ne constituent pas des indications des électrochocs.

C'est dire que la découverte des propriétés de l'imipramine et de l'iproniazide fut une réelle révolution, comparable à celle qu'avait constituée, cinq ans auparavant, la découverte des propriétés de la chlorpromazine dans les états psychotiques aigus et chroniques.

De plus, les conditions de la pratique psychiatrique ont beaucoup changé : il ne s'agit plus de traiter des malades mélancoliques hospitalisés mais plus souvent des déprimés suivis en ambulatoire aux diversités sémiologiques infinies. Le bon usage des médicaments n'en est pas facilité.

## **2. Rappels physiopathologiques sur la dépression (1, 34)**

Parmi les nombreuses hypothèses biochimiques émises sur la dépression et ses traitements, la théorie monoaminergique reste à ce jour la plus consensuelle.

Elle met en cause une déplétion ou une baisse de l'activité des monoamines cérébrales et plus particulièrement de la noradrénaline et de la sérotonine.

Sur le plan symptomatique, il est classique de lier schématiquement la sérotonine au degré d'impulsivité et la noradrénaline à celui de dysphorie et d'irritabilité.

Un état dépressif est constitué de quatre symptômes essentiels :

- l'humeur dépressive,
- le ralentissement psychomoteur,
- l'anxiété,
- les troubles somatiques,

auxquels s'associent les idées de mort.

### 2.1. L'humeur dépressive

L'humeur ou thymie est « une disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes de plaisir et de douleur »(Delay).

L'humeur dépressive est une hyperthymie douloureuse faite de tristesse, de pessimisme et d'insatisfaction. Il existe une perte de l'estime de soi avec un sentiment de dévalorisation et d'autodépréciation. Le vécu dépressif représente pour le patient un état de rupture par rapport à son état antérieur avec sentiment d'inutilité et d'impuissance.

Le sujet tend alors à considérer son passé comme un échec, son présent comme une détresse et son avenir sans issue. Cet état de souffrance et de douleur morale est plus ou moins intense.

### 2.2. Le ralentissement psychomoteur

L'inhibition motrice et psychique du déprimé représente une perte de l'élan vital associée à une asthénie physique et psychique.

Le ralentissement s'exprime par une voix monotone ainsi que par des réponses lentes et brèves.



Le ralentissement concerne également les fonctions cognitives avec ralentissement idéique, difficulté de concentration, troubles de la mémoire immédiate, ..., tous ces troubles étant douloureusement ressentis par le patient.

### 2.3. L'anxiété

L'anxiété est toujours présente dans les états dépressifs, même si elle n'est pas considérée en elle-même comme un signe de dépression.

### 2.4. Les troubles somatiques

Les troubles somatiques des états dépressifs les plus fréquents sont les troubles digestifs et les troubles du sommeil.

Les troubles digestifs sont marqués par l'anorexie, l'amaigrissement qui en résulte et une constipation fréquente.

Les troubles du sommeil sont marqués par une insomnie généralement matinale précoce (signe très évocateur), par une insomnie mixte avec réveils nocturnes fréquents et prolongés et également par une insomnie d'endormissement (liée à la composante anxieuse).

Les autres troubles somatiques sont moins fréquents :

- troubles sexuels avec diminution de la libido, impuissance, frigidité,
- troubles algiques avec céphalées et rachialgies,
- troubles neuromusculaires avec tremblements et paresthésies.

## 3. Classification des antidépresseurs (1, 36, 38, 49)

La classification chimique initialement proposée pour séparer les deux grandes familles d'antidépresseurs, les imipraminiques et les IMAO, s'est trouvée dépassée par de nouveaux médicaments aux structures chimiques extrêmement variées et ne possédant pas de corrélation entre leur structure, leur pharmacologie et leurs effets cliniques.

On peut actuellement classer les antidépresseurs d'après leur type d'action sur les monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine).

### 3.1. Dérivés imipraminiques

Ils forment une classe homogène sur le plan chimique et surtout sur les plans pharmacologique et thérapeutique.

Ils agissent au niveau de la sérotonine et de la noradrénaline.

Le terme imipraminique est préféré au terme tricyclique car des substances chimiquement tricycliques, telles l'amineptine (SURVECTOR®) et la tianeptine (STABLON®), ont des propriétés pharmacologiquement différentes des dérivés de l'imipramine.

- amitriptyline	ELAVIL®
	LAROXYL®
- amoxapine	DEFANYL®
- clomipramine	ANAFRANIL®
- désipramine	PERTOFRAN®
- dosulépine	PROTHIADEN®
- doxépine	QUITAXON®
	SINEQUAN®
- imipramine	TOFRANIL®
- maprotiline	LUDIOMIL®
- nortriptyline	MOTIVAL®
- opipramol	INSIDON®
- quinupramine	KINUPRIL®
- trimipramine	SURMONTIL®

### 3.2. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Le plus ancien est non spécifique et irréversible.

- iproniazide	MARSILID®
---------------	-----------

Les nouveaux sont spécifiques (IMAO-A) et réversibles.

- moclobémide      MOCLAMINE®
- toloxatone      HUMORYL®

### 3.3. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Ils agissent sur le système sérotoninergique, ce qui pourrait rendre compte d'une efficacité comparable à celle des imipraminiques dans les dépressions caractérisées, mais inférieure dans les dépressions sévères, et d'une réduction des effets secondaires observés avec les antidépresseurs imipraminiques.

- citalopram      SEROPRAM®
- fluoxétine      PROZAC®
- fluvoxamine      FLOXYFRAL®
- paroxétine      DEROXAT®
- sertraline      ZOLOFT®

### 3.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

C'est une nouvelle classe d'antidépresseurs qui associerait l'efficacité des imipraminiques et la tolérance des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.

- milnacipran      IXEL®
- venlafaxine      EFFEXOR®

### 3.5. Autres antidépresseurs

Ils appartiennent à des séries chimiques diverses. Leurs effets pharmacologiques et leurs effets indésirables sont différents.

- amineptine	SURVECTOR®
- médifoxamine	CLEDIAL®
- miansérine	ATHYMIL®
- oxaflozane	CONFLICTAN®
- tianeptine	STABLON®
- viloxazine	VIVALAN®

#### 4. Mode d'action des antidépresseurs (1, 33, 38, 42)

##### 4.1. Dérivés imipraminiques

Ils inhibent la recapture de la noradrénaline ou de la sérotonine, aussi bien au niveau central qu'au niveau périphérique. Certains médicaments exercent une inhibition préférentielle pour la recapture de la sérotonine (amitriptyline (LAROXYL®) et clomipramine (ANAFRANIL®)), d'autres inhibent surtout la recapture de la noradrénaline (désipramine (PERTOFRAN®)).

Sur le plan du système nerveux autonome, l'action des imipraminiques est assez complexe. A faible dose, on observe un blocage de la recapture des catécholamines et des effets de potentialisation des effets de la noradrénaline endogène ou exogène. A forte dose, les imipraminiques exercent surtout une action adrénolytique alpha qui explique certains effets secondaires (hypotension orthostatique).

On retiendra surtout qu'à dose forte, les imipraminiques exercent des effets toxiques sur le cœur, avec des troubles de la repolarisation et de la conduction et une tachycardie, liés à l'effet anticholinergique.

##### 4.2. IMAO

Les monoamines oxydases (MAO) sont des enzymes présentes dans tous les tissus de l'organisme et leur inhibition par les IMAO se traduit dans le métabolisme des catécholamines par une accumulation des médiateurs (noradrénaline, adrénaline, dopamine). D'autres amines peuvent être concernées, notamment la tyramine.

Il existe deux types de MAO : l'une, la MAO-A, est sélective du catabolisme de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, sans interaction avec la dégradation des

amines d'origine alimentaire (tyramine) ; son étude approfondie a été à l'origine d'une nouvelle génération d'IMAO, dits réversibles et sélectifs.

L'autre MAO, la MAO-B, catalyse sélectivement la phényléthylamine et la tryptamine et son inhibition est responsable d'interférences dangereuses avec la tyramine.

#### 4.3. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Ils agissent par blocage spécifique de la recapture présynaptique de la sérotonine.

Deux mécanismes sont regroupés sous ce concept de sélectivité :

- l'absence de fixation sur les récepteurs post-synaptiques cholinergiques, histaminergiques et adrénergiques explique la réduction des effets secondaires classiquement observés avec les antidépresseurs imipraminiques,
- le blocage spécifique de la recapture de la sérotonine se traduit par une efficacité comparable à celle des imipraminiques dans les dépressions caractérisées, mais inférieure dans les dépressions sévères.

#### 4.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

L'inhibition s'exerce de façon équilibrée au niveau des sites de recapture des deux principales monoamines impliquées dans la dépression (sérotonine et noradrénaline).

Ils se caractérisent par l'absence d'effets sur les récepteurs post-synaptiques cholinergiques et histaminergiques, d'où une faible incidence des effets secondaires de type anticholinergique et antihistaminique.

Ainsi, les effets cliniques sont uniquement le résultat de l'augmentation du taux de neuromédiateurs dans la fente synaptique.

## 4.5. Autres antidépresseurs

### 4.5.1. Viloxazine (VIVALAN®)

Elle a un mécanisme d'action qui présente beaucoup d'analogies avec les imipraminiques puisqu'elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, se comportant aussi comme un agoniste des récepteurs  $\beta$ -noradrénergiques post-synaptiques.

### 4.5.2. Miansérine (ATHYMIL®)

Elle agit en bloquant les récepteurs  $\alpha_2$ -noradrénergiques présynaptiques, d'où une augmentation de la libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

Cette augmentation de noradrénaline accroît les risques de stimulation des récepteurs noradrénergiques post-synaptiques.

### 4.5.3. Amineptine (SURVECTOR®)

L'amineptine est un antidépresseur tricyclique non anticholinergique qui inhibe préférentiellement la recapture de la dopamine.

### 4.5.4. Médifoxamine (CLELIAL®)

Elle met en jeu le système dopaminergique mais avec une faible activité anticholinergique.

### 4.5.5. Tianeptine (STABLON®)

C'est un antidépresseur qui augmente la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique, mais qui n'a pas de propriété anticholinergique.

#### 4.5.6. Oxaflozane (CONFLICTAN®)

Son mécanisme d'action est essentiellement sérotoninergique (agoniste des récepteurs de la sérotonine).

Elle est dénuée d'effets anticholinergiques.

### 5. Indications des antidépresseurs (17, 32, 42)

#### 5.1. Indications psychiatriques

Les médicaments antidépresseurs exercent une action favorable sur l'humeur dépressive pathologique. Leur utilisation n'est pas justifiée dans les états de tristesse non pathologiques.

Certains symptômes présents dans les troubles dépressifs, notamment l'anxiété, l'insomnie, le ralentissement psychomoteur et l'asthénie peuvent être améliorés par les antidépresseurs mais également par d'autres catégories de médicaments psychotropes : par exemple, les benzodiazépines peuvent être efficaces sur l'anxiété et l'insomnie mais sont sans effet sur l'humeur.

Les antidépresseurs sont tous indiqués dans les épisodes dépressifs majeurs. Ces états dépressifs majeurs sont caractérisés par l'anxiété et la multiplicité des symptômes, leur durée et leur caractère invalidant, quelle qu'en soit l'intensité.

Certains épisodes s'accompagnent de mélancolie : l'accès mélancolique reste le modèle des épisodes dépressifs majeurs sévères, surtout dans les formes délirantes (auto-accusation, hypocondrie délirante, persécution,...). Le risque suicidaire y est important et l'hospitalisation doit être envisagée.

Les dépressions au cours d'une affection organique et les dépressions iatrogènes nécessitent, en outre, un traitement étiologique.

#### 5.2. Autres indications non psychiatriques

En dehors des états dépressifs, certains antidépresseurs sont efficaces dans la prévention des attaques de panique, dans le traitement des troubles obsessionnels

compulsifs et dans le traitement de certaines algies rebelles (douleurs chez les cancéreux, névralgies du trijumeau, membres fantômes).

## **6. Effets indésirables des antidépresseurs** (38, 42, 49)

Tous les antidépresseurs ne possèdent pas les mêmes effets secondaires et, au sein d'une même famille chimique, un composé ne présente pas la même intensité d'effets indésirables.

Il faut noter que les molécules les plus récentes possèdent dans l'ensemble une meilleure acceptabilité.

### **6.1. Effets indésirables communs à tous les antidépresseurs**

Ils sont pour la plupart liés à un dépassement des effets psychiques propres aux antidépresseurs.

#### **6.1.1. Levée d'inhibition et passage à l'acte suicidaire**

Ils sont à craindre dans la première semaine de traitement et ils précèdent l'amélioration de l'humeur.

Certains antidépresseurs sérotoninergiques ont été mis en cause lors de comportements suicidaires chez des patients n'en ayant pas présenté auparavant. La forte posologie prescrite et le caractère parfois tardif (quelques mois) de ce phénomène le distinguent d'une levée de l'inhibition ou d'une simple résurgence anxieuse. Il faut nuancer ces observations, parfois anecdotiques, car la survenue d'un geste suicidaire fait partie de la maladie dépressive et de son histoire naturelle.

Il n'existe pas encore d'étude indiscutable qui permette de comparer l'effet de deux antidépresseurs différents sur l'induction du comportement suicidaire. Ces faits démontrent la nécessité de poser une indication rigoureuse pour les antidépresseurs, en évitant une inflation des prescriptions dommageables aux patients.



### 6.1.2. Anxiété et troubles du sommeil

La même activité désinhibitrice peut faire apparaître ou aggraver l'anxiété et une insomnie qui, à leur tour, accroissent la douleur morale et le risque suicidaire.

### 6.1.3. Confusion mentale

Tous les antidépresseurs peuvent induire un syndrome confusionnel, surtout dans le cas d'un surdosage qui doit être évoqué de manière systématique. L'arrêt du traitement s'impose alors.

Le risque confusionnel est majoré par les associations thérapeutiques diverses.

## 6.2. Effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques

### 6.2.1. Effets anticholinergiques

#### 6.2.1.1. Effets anticholinergiques centraux

Ils peuvent entraîner des troubles du sommeil et une confusion.

Une insomnie peut survenir au cours de tous les traitements imipraminiques mais l'insomnie fait partie également du syndrome dépressif.

Par contre, la survenue d'un syndrome confusionnel s'observe plus volontiers chez le sujet âgé et évoque le plus souvent un surdosage. Il est annoncé par un onirisme vespéral, des troubles de l'orientation temporo-spatiale et parfois des signes neurologiques (dysmétrie, tremblements, dysarthrie).

Un tel tableau impose l'arrêt du traitement, au moins de manière provisoire. La reprise, si elle est décidée, sera très progressive.

### 6.2.1.2. Effets anticholinergiques périphériques

Ils sont responsables de la constipation, des troubles de l'accommodation, d'une sécheresse de la bouche (hyposialorrhée) et d'accidents de rétention urinaire. La fréquence de ce retentissement neurovégétatif peut conduire à une surveillance particulière.

La constipation est favorisée par l'alitement et doit être prévenue par la marche, une hydratation adaptée et une alimentation riche en fibres. Elle sera traitée, en particulier chez le sujet âgé, en raison du risque de fécalome, par des laxatifs doux (LANSOYL®) voire des lavements.

Les troubles de l'accommodation dépendent de la sensibilité individuelle. Ils s'atténuent généralement après plusieurs jours de traitement et en tous cas à la diminution ou à l'arrêt du médicament.

Il faut prévenir le malade de cette évolution afin qu'il ne soit pas enclin à demander une prescription inutile de verres correcteurs.

Du fait de leur activité anticholinergique, les imipraminiques sont interdits en cas de glaucome à angle fermé. Les antidépresseurs peuvent être prescrits en cas de glaucome à angle ouvert, sous surveillance d'un spécialiste.

La sécheresse de la bouche est un phénomène fréquent et désagréable qui peut être mal vécu par le sujet. Des boissons fréquentes sont souvent insuffisantes pour la corriger.

Deux types de mesures sont en règle efficaces :

- mâcher un chewing-gum, sucer un bonbon sans sucre,
- stimuler les sécrétions salivaires en prescrivant des cholérétiques (anétholtrithione (SULFARLEM S25®)) à raison de 3 à 6 comprimés par jour.

Une langue décapillée, rouge, sèche, luisante, voire douloureuse peut s'observer dans les traitements prolongés : elle reflète tout autant l'assèchement salivaire chronique qu'une avitaminose iatrogène. Cet incident impose une vitaminothérapie B<sub>1</sub> parentérale et des bains de bouche antiseptiques. Dans tout traitement au long cours, une surveillance stomatologique est nécessaire en raison du risque de caries.

Certains patients peuvent se plaindre d'une certaine sécheresse oculaire qui justifie un traitement correcteur par larmes artificielles.

Les troubles urinaires se manifestent sous forme :

- de dysurie (retard à la miction, nécessité d'effort) qui est plus fréquente chez l'homme âgé, porteur d'une pathologie prostatique, qu'elle peut d'ailleurs révéler,
- de rétention urinaire qui peut survenir tant chez la femme que chez l'homme, en l'absence de tout obstacle mécanique, mais le plus souvent, elle signe une lésion prostatique ou une atteinte du col vésical.

## 6.2.2. Effets adrénolytiques

### 6.2.2.1. Effets adrénolytiques centraux

Ils peuvent entraîner une sédation, qui peut constituer un élément thérapeutique, et une somnolence diurne, surtout fréquente en début de traitement, qui peut être corrigée par une meilleure répartition des doses ou par une prise unique vespérale.

### 6.2.2.2. Effets adrénolytiques périphériques

L'hypotension artérielle, à prédominance orthostatique, est banale et compensée par une tachycardie. Elle peut entraîner une fatigue, des vertiges, surtout aux changements de position, quelquefois des malaises avec perte de connaissance.

Elle impose au malade de se lever doucement, en plusieurs étapes, mais peut nécessiter un traitement correcteur. Les amines vasopressives (heptaminol (HEPT-AMYL®), dihydroergotamine (DIHYDROERGOTAMINE®)) sont d'une efficacité relative et une hypotension artérielle orthostatique importante et durable impose l'arrêt du traitement. Le contrôle de la tension artérielle en position couchée puis en position debout est nécessaire en début de traitement.

### 6.2.3. Effets neurologiques

#### 6.2.3.1. Tremblements et dysarthries

Un tremblement digital fin, assez rapide, disparaissant au repos et s'exagérant au maintien des attitudes et au mouvement, est fréquent avec la plupart des imipraminiques, malgré une posologie adaptée.

Il apparaît plus volontiers chez le sujet âgé, l'alcoolique ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de tremblement idiopathique.

Ce tremblement peut constituer un handicap fonctionnel des gestes fins (écriture, couture) et entraver l'activité professionnelle.

Il n'est jamais symptomatique d'une atteinte extrapyramidale et ne justifie en aucun cas l'administration d'antiparkinsoniens qui, par ailleurs, augmenteraient le risque de syndrome confusionnel.

Il peut être majoré par la consommation de café.

Pour réduire ce tremblement, une diminution de la posologie de l'antidépresseur peut être tentée, tout en restant dans la fourchette des taux sériques efficaces.

Les antitremoriques (ATRIUM 300®) sont plus ou moins efficaces et majorent la sédation. Les  $\beta$ -bloquants (propranolol (AVLOCARDYL®)) et les benzodiazépines (diazépam (VALIUM®)) donnent de meilleurs résultats.

La dysarthrie, d'intensité modérée, ne contre-indique pas la poursuite du traitement car elle disparaît à la diminution de la posologie. Par contre, l'apparition d'un tremblement ample, saccadé et irrégulier, souvent associé à une dysarthrie, signifie en principe un surdosage.

#### 6.2.3.2. Epilepsie

La plupart des antidépresseurs imipraminiques ont une action épileptogène. A doses thérapeutiques, une crise généralisée peut survenir chez des sujets prédisposés mais aussi chez des sujets sans antécédent comitial.

La crise survient en général précocément après une dizaine de jours de traitement.

Cet accident n'impose pas toujours l'arrêt du traitement si celui-ci demeure justifié devant la sévérité de l'état dépressif. Une diminution de posologie est alors nécessaire et l'association d'un traitement antiépileptique doit être discutée.

#### 6.2.4. Effets neurovégétatifs

##### 6.2.4.1. Sueurs nocturnes

Elles sont fréquentes dans la première semaine de traitement et peuvent être isolées ou accompagnées de bouffées de chaleur et de palpitations.

##### 6.2.4.2. Troubles sexuels

Les imipraminiques, comme la majorité des antidépresseurs, peuvent être responsables d'une baisse de la libido (indépendamment de celle liée à l'état dépressif), de frigidité chez la femme, de troubles de l'éjaculation ou d'impuissance chez l'homme.

Les difficultés d'érection relèveraient d'un mécanisme noradrénergique vasoconstricteur ou d'effets centraux, plutôt que d'effets anticholinergiques.

Une baisse de la posologie peut permettre une amélioration de ces difficultés.

##### 6.2.4.3. Troubles cardiaques

Outre la tachycardie déjà évoquée, les imipraminiques peuvent entraîner, aux doses thérapeutiques, des troubles de la conduction et de la repolarisation cardiaques.

La règle est donc de pratiquer un électrocardiogramme systématique avant la prescription d'imipraminiques, surtout après 50 ans, et de respecter les contre-indications que sont l'existence d'un trouble de la conduction, d'une insuffisance cardiaque ou coronaire marquée et d'un infarctus récent.

La toxicité cardiaque des imipraminiques constitue l'élément essentiel de gravité des comas toxiques après tentative de suicide par ingestion massive.

Les produits de nouvelle génération sont relativement dépourvus de toxicité cardiaque.

### 6.2.5. Effets métaboliques

#### 6.2.5.1. Prise de poids

C'est un phénomène fréquemment observé avec les imipraminiques mais aussi avec les autres antidépresseurs.

Son mécanisme est encore mal élucidé : il est probable qu'interviennent des modifications du métabolisme glucidique, le blocage des récepteurs histaminiques ainsi que des phénomènes de rétention hydrique.

Il faut tenir compte aussi de l'amélioration de l'appétit qui succède à l'anorexie de la période dépressive.

Parmi les imipraminiques, l'amitriptyline (LAROXYL®) est sans doute le produit le plus régulièrement impliqué dans la prise de poids.

Afin de minimiser cet inconvénient, des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés aux patients sous antidépresseurs : régime pauvre en graisses et en sucres, limitation des boissons type soda (hypercaloriques et souvent absorbées en grandes quantités pour combattre la sécheresse de la bouche), exercice physique régulier,...

Si le gain pondéral devient trop important, un changement de traitement s'impose. Les antidépresseurs sérotoninergiques n'exposent pas, en principe, à ce type de complication.

#### 6.2.5.2. Avitaminoses B

Quelques cas ont été signalés lors de traitements prolongés et se traduisent par l'apparition de glossites et de stomatites, exceptionnellement par une polynévrite des membres inférieurs.

Favorisées par la dénutrition et l'âge, elles peuvent être prévenues par une vitaminothérapie B<sub>1</sub>-B<sub>6</sub>.

### 6.3. Effets indésirables des antidépresseurs IMAO

#### 6.3.1. IMAO non sélectifs

Cette catégorie ne comporte plus, en France, que le seul iproniazide (MARSILID®).

Certains de ces effets sont banals et recourent ceux des imipraminiques : sécheresse buccale, sueurs, troubles de l'accommodation, troubles sexuels.

L'absence d'effet sédatif peut constituer un avantage thérapeutique mais au prix d'une insomnie.

Un tremblement, comparable à celui provoqué par les imipraminiques, est parfois retrouvé.

L'hypotension artérielle devient ici un inconvénient majeur car toute correction par les amines pressives est interdite.

Les IMAO augmentent la réponse des amines agissant indirectement sur le système sympathique comme la tyramine ou l'amphétamine.

Cette action sur la tyramine est responsable de crises hypertensives parfois redoutables. La fréquence de ces accidents, qui explique en partie l'abandon des IMAO classiques, impose un régime alimentaire strict, pauvre en tyramine, excluant les fromages fermentés, le foie, les aliments fumés, les bananes, le chocolat et la bière.

D'une façon générale, la prudence s'impose dans toutes les associations thérapeutiques avec les IMAO qui, en inhibant la MAO hépatique, entravent les catabolismes et favorisent les surdosages.

Au cours des traitements prolongés, une avitaminose B est possible et conduit, plus souvent qu'avec les imipraminiques, à une polynévrite des membres inférieurs ou à une névrite optique rétrobulbaire.

#### 6.3.2. IMAO sélectifs

Les IMAO réversibles, compétitifs et spécifiques de la MAO-A (moclobémide (MOCLAMINE®) et toloxatone (HUMORYL®)) réduisent considérablement le danger

d'accumulation du produit (associations médicamenteuses non dangereuses) ainsi que les risques d'accidents liés aux interactions avec la tyramine.

Les effets indésirables de ce type de produit sont mineurs (céphalées, troubles gastro-intestinaux, insomnie) et leur tolérance est supérieure à celle des IMAO classiques mais aussi à celle des imipraminiques.

Cependant, l'attention doit être attirée par la survenue de syndromes toxiques sérotoninergiques lors de l'association avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ou le sumatriptan (IMIGRANE®).

#### 6.4. Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Ces médicaments ont en commun des effets indésirables surtout digestifs : nausées, diarrhées, anorexie, parfois perte de poids. Des céphalées, des réactions anxieuses, une insomnie et des tremblements ont été signalés.

Des dyskinésies buccofaciales et un syndrome extrapyramidal ont été décrits, en dehors même de l'association avec des neuroleptiques : il faudra en tenir compte chez les sujets âgés ou parkinsoniens.

Des crises épileptiques peuvent survenir chez des sujets comitiaux équilibrés par leur traitement : elles imposent l'arrêt de l'antidépresseur.

A l'arrêt brutal des traitements par inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, en particulier avec la paroxétine (DEROXAT®), peuvent s'observer des symptômes de sevrage comme des sensations vertigineuses, une insomnie, une agitation anxieuse, des nausées et une sudation.

#### 6.5. Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les effets indésirables de ces antidépresseurs sont surtout notés pendant la première, voire les deux premières semaines de traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.



Ils sont généralement bénins et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires les plus courants sont à type de vertiges, hypersudation, anxiété, bouffées de chaleur et dysurie. Plus rarement, on peut observer des nausées, des vomissements, une sécheresse buccale, une constipation, des tremblements et des palpitations.

Il faut noter que la venlafaxine (EFFEXOR®) entraînerait une augmentation de la pression artérielle chez certains patients avec des doses élevées. Cet effet secondaire doit inciter à la prudence en cas d'hypertension artérielle préexistante.

## 6.6. Effets indésirables des autres antidépresseurs

### 6.6.1. Miansérine (ATHYMIL®)

Elle présente une bonne acceptabilité car elle est dépourvue d'effet anticholinergique et de cardiotoxicité.

Au début du traitement, il peut apparaître une sédation qui se normalisera en une à deux semaines. Une augmentation de l'appétit peut entraîner une prise de poids.

### 6.6.2. Médifoxamine (CLEDIAL®)

Elle est faiblement anticholinergique.

Quelques cas de gastralgies et de céphalées ont été rapportés.

### 6.6.3. Tianeptine (STABLON®)

Elle est dénuée d'effet anticholinergique.

Les effets indésirables sont rares : troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements), mais aussi sensations vertigineuses, myalgies, gêne respiratoire, céphalées.

### 6.6.4. Amineptine (SURVECTOR®)

Elle ne possède pas d'effet anticholinergique et de toxicité cardiaque.

Le début du traitement peut s'accompagner de palpitations, d'anxiété et d'une certaine irritabilité.

Des hépatites ont été observées à doses thérapeutiques ou au décours d'un surdosage. Il peut exister un syndrome pré-ictérique, 15 jours à un mois après le début du traitement. Dans un tiers des cas, l'atteinte hépatique se résume à une augmentation isolée des transaminases. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement.

#### 6.6.5. Viloxazine (VIVALAN®)

Elle n'a pas d'effet anticholinergique ou cardiotoxique.

Les effets secondaires les plus rencontrés sont des gastralgies, des nausées, des vomissements et des céphalées. Plus récemment, il a été signalé des crises comitiales sous VIVALAN®.

#### 6.6.6. Oxaflozane (CONFLICTAN®)

L'apparition d'une somnolence et d'une fatigabilité des membres inférieurs est possible, notamment au début du traitement. Ces troubles disparaissent habituellement après quelques jours de traitement.

Des cas de sécheresse buccale, de céphalées ou d'hypotension orthostatique ont été signalés.

## **7. Contre-indications et précautions d'emploi des antidépresseurs**

### 7.1. Antidépresseurs imipraminiques (32)

Les contre-indications classiques des antidépresseurs imipraminiques découlent essentiellement de leur activité anticholinergique et de leur toxicité cardiaque.

Ainsi, le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie de la prostate, les affections coronariennes avérées et l'insuffisance cardiaque décompensée sont des contre-indications absolues.

Une prudence particulière doit être observée dans les cas suivants :

- troubles du rythme cardiaque,
- antécédents personnels ou familiaux de glaucome,
- troubles artériopathiques,
- insuffisance hépatique ou rénale,
- sujet âgé,
- alcoolisme,
- épilepsie (il est surtout nécessaire d'augmenter les doses d'anticonvulsifs).

## 7.2. Antidépresseurs IMAO (32)

L'existence d'une fragilité vasculaire cérébrale doit être considérée comme une contre-indication absolue.

Une pathologie hépatique représente également une contre-indication à l'emploi des IMAO.

Enfin, la perspective d'une anesthésie générale est une contre-indication absolue à la mise en œuvre d'un traitement par IMAO.

## 7.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture sérotonine et antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (41, 42)

Les seules contre-indications à l'utilisation de ces deux nouvelles classes d'antidépresseurs sont :

- l'hypersensibilité à la molécule,
- les enfants de moins de 15 ans.

## 7.4. Autres antidépresseurs

### 7.4.1. Amineptine (SURVECTOR®)

L'amineptine ne doit pas être prescrite en cas de chorée de Huntington ou en cas d'antécédent d'hépatite iatrogène due à l'amineptine.

### 7.4.2. Médifoxamine (CLEDIAL®)

En raison de ses effets anticholinergiques, la médifoxamine est contre-indiquée en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle ou en cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques.

De plus, il ne faut pas utiliser ce médicament s'il existe une hypersensibilité à la médifoxamine.

Il faut être prudent chez le sujet épileptique, en raison de l'abaissement du seuil convulsif, et chez le sujet âgé.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, la médifoxamine est contre-indiquée en raison du risque de surdosage.

### 7.4.3. Miansérine (ATHYMIL®)

Seule l'hypersensibilité à la miansérine constitue une contre-indication à sa prescription.

### 7.4.4. Oxaflozane (CONFLICTAN®)

Elle ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale.

### 7.4.5. Tianeptine (STABLON®)

La tianeptine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans.

En raison d'un risque de somnolence, il faut attirer l'attention des patients qui conduisent ou qui utilisent des machines dangereuses.

#### 7.4.6. Viloxazine (VIVALAN®)

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation de la viloxazine.

Cependant, la prudence s'impose en cas d'insuffisance cardiaque ou d'hystérie.

### **8. Interactions médicamenteuses des antidépresseurs** (32, 41, 42, 49)

#### 8.1. Antidépresseurs imipraminiques

##### 8.1.1. Neuroleptiques

Cette association est essentiellement indiquée dans le traitement des états dépressifs comportant une composante délirante. Les neuroleptiques peuvent alors renforcer certains effets secondaires qu'ils partagent avec les antidépresseurs imipraminiques, notamment les effets atropiniques et tensionnels.

##### 8.1.2. Benzodiazépines

Une telle association est beaucoup plus fréquente en raison des effets anxiolytiques et hypnotiques attendus. Néanmoins, deux inconvénients résultent de cette association : un retentissement sur la vigilance, surtout fâcheux lors des cures ambulatoires, et une modification de la cinétique des benzodiazépines avec un taux sanguin optimal différé.

##### 8.1.3. Anticholinergiques

L'association d'antidépresseurs imipraminiques et de substances possédant des effets anticholinergiques (certains spasmolytiques, antiparkinsoniens de synthèse, antihistaminiques,...) potentialise les effets atropiniques centraux et périphériques des antidépresseurs.

#### 8.1.4. Alcool et tabac

Ainsi qu'avec tous les psychotropes, l'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée en raison de la potentialisation réciproque.

La consommation de tabac pourrait influencer sur l'efficacité du traitement en diminuant le taux sanguin des antidépresseurs et/ou en modifiant leur cinétique de diffusion.

### 8.2. Antidépresseurs IMAO

#### 8.2.1. Imipraminiques

L'association imipraminique-IMAO est formellement contre-indiquée. Chez un sujet préalablement traité par un IMAO, un intervalle libre minimal de 15 jours est recommandé avant l'administration d'un imipraminique.

Un intervalle réduit à 3 jours est requis si ces traitements sont administrés dans l'ordre inverse.

#### 8.2.2. Sérotoninergiques

L'association des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine avec les IMAO non sélectifs est contre-indiquée.

De façon plus générale, toute association IMAO-inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine peut donner naissance à un syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, myoclonies, tremblements, rigidité, hypertension paroxystique, hyperthermie, diarrhée), d'apparition brutale pouvant entraîner le décès.

#### 8.2.3. Sympathomimétiques

Les substances capables de stimuler les récepteurs alpha-adrénergiques doivent être évitées en raison d'effets hypertenseurs sévères. Sont donc formellement contre-indiqués, en association avec les IMAO, les amines vasopressives sympathomimétiques, les

vasoconstricteurs locaux, les alpha et bêta-stimulants, les alpha et bêta-bloquants, les antihypertenseurs ainsi que les amphétamines et les anorexigènes.

### 8.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Les médicaments sérotoninergiques sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs et avec le sumatriptan (IMIGRANE®) en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

L'association avec la carbamazépine (TEGRETOL®) augmente le taux sanguin de celle-ci, avec risque de surdosage.

L'association des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine avec les neuroleptiques peut faire apparaître ou aggraver un syndrome parkinsonien lié à ces médicaments.

### 8.4. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Comme pour tous les antidépresseurs, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ne doivent pas être utilisés dans les 15 jours qui suivent l'administration d'IMAO non sélectifs en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Ils peuvent potentialiser les effets sédatifs d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central.

L'association d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline avec un IMAO sélectif B (sélégiline (DEPRENYL®)) peut entraîner une hypertension paroxystique et l'association avec le sumatriptan peut conduire à une hypertension artérielle et à une vasoconstriction artérielle coronaire.

### 8.5. Antidépresseurs non imipraminiques et non IMAO

Tous ces antidépresseurs entraînent une majoration de l'effet sédatif de l'alcool quand ils lui sont associés et une augmentation de la dépression centrale quand ils sont co-prescrits avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central.

La tianeptine (STABLON®) et l'amineptine (SURVECTOR®) ne doivent pas être associées aux IMAO non sélectifs. Il faut respecter un délai de 15 jours après l'arrêt de l'IMAO avant de commencer un traitement par tianeptine ou amineptine.

## **9. Quel antidépresseur choisir ?** (27, 32)

Il n'existe aucun critère reconnu au plan international pour le choix d'une classe d'antidépresseurs lors d'un premier épisode dépressif.

Les imipraminiques bénéficient du recul important acquis dans leur prescription et de la régularité de leur efficacité (70% des cas environ) dans les épisodes dépressifs majeurs, y compris les formes sévères chez les patients hospitalisés. Cependant, ils possèdent de nombreux effets secondaires.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs non imipraminiques et non IMAO et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont en commun une meilleure tolérance qui facilite leur prescription en traitement ambulatoire, au prix d'une efficacité moins régulière.

Les IMAO de première génération étaient utilisés en raison de leur efficacité dans certains épisodes dépressifs asthéniques. Les nouveaux IMAO spécifiques et réversibles, dont la tolérance est indiscutablement meilleure, ne semblent pas présenter la même constance d'efficacité.

Lors d'un deuxième épisode dépressif, il est préférable d'éviter un médicament ayant été précédemment inefficace ou mal toléré et de prescrire à nouveau un antidépresseur ayant été efficace et bien toléré.

En cas d'inefficacité d'un premier antidépresseur, il peut être logique de choisir en deuxième intention une molécule ayant des effets pharmacologiques différents : par exemple, prescription d'un antidépresseur noradrénergique si un antidépresseur sérotoninergique s'est avéré inefficace.

Les effets secondaires de l'antidépresseur peuvent orienter le choix : antidépresseur sédatif si l'anxiété est importante, antidépresseur psychostimulant si la dimension d'inhibition est à prendre en compte.



### 9.1. Choix d'un antidépresseur imipraminique

Les produits de référence demeurent l'imipramine (TOFRANIL®), la clomipramine (ANAFRANIL®), l'amitriptyline (LAROXYL®, ELAVIL®) et la maprotiline (LUDIOMIL®).

Certaines substances seraient plus sédatives (amitriptyline, maprotiline) ou plus stimulantes (imipramine, désipramine (PERTOFRAN®)).

La clomipramine et la quinupramine (KINUPRIL®) comporteraient une moindre toxicité cardiaque.

En revanche, le degré d'efficacité et les effets indésirables ne sont pas des éléments décisifs de choix entre les imipraminiques.

### 9.2. Choix d'un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Il n'existe pas de critère permettant de choisir une molécule plutôt qu'une autre, sauf risques d'interactions médicamenteuses.

### 9.3. Choix d'un antidépresseur IMAO

Il sera souvent guidé par l'expérience du prescripteur, certains restant fidèles aux IMAO de première génération, d'autres préférant les nouveaux IMAO pour leur commodité de prescription.

### 9.4. Choix d'un autre antidépresseur

Les éléments de choix peuvent être la recherche d'un effet psychostimulant (amineptine (SURVECTOR®), viloxazine (VIVALAN®)) ou d'une action plus anxiolytique et sédative (miansérine (ATHYMIL®)).

La durée appropriée d'un traitement antidépresseur a été diversement appréciée. Initialement, a été préconisée une durée de traitement de 2 à 3 mois environ après

l'amélioration clinique et souvent à doses plus réduites. Actuellement, la plupart des études montrent la nécessité du recours à des doses équivalentes à celles du traitement d'attaque et pendant une durée plus prolongée, de l'ordre de 6 mois environ.

Lorsque le patient a des antécédents d'épisodes dépressifs, il est préférable de donner un traitement antidépresseur sur une durée prolongée de 12 à 18 mois.

Les Références Médicales Opposables de la Caisse d'Assurance Maladie précisent que le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales,...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Les connaissances acquises sur les médicaments antidépresseurs, et notamment les produits les plus récents, permettent d'évaluer les progrès accomplis et les lacunes qui persistent.

Le progrès le plus incontestable est la meilleure tolérance des nouveaux antidépresseurs, particulièrement les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, chez la majorité des patients traités.

Toutefois, le pourcentage d'amélioration obtenu avec chacun de ces antidépresseurs ne dépasse pas celui des produits de référence que sont les imipraminiques. De même, le délai d'action n'est guère diminué.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES**  
**EN FRANCE**

En 1989, dans un rapport consacré à l'action politique dans le domaine de la Santé Publique et de la prévention sanitaire, cinq « sages » avaient attiré l'attention des autorités sur la très forte consommation en France des hypnotiques et des anxiolytiques.

En 1990, à l'initiative du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, un important groupe de travail fit la synthèse des conditions d'emploi et de la consommation de ces classes thérapeutiques en France et dans de nombreux pays étrangers. Les données recueillies confirmaient la forte consommation française, beaucoup plus élevée que celle des pays voisins, mais ce rapport soulignait également la survenue, au terme d'une longue période de croissance régulière, d'une stabilité des ventes entre 1982 et 1989.

L'importance du problème a justifié, en 1995, la création, par le Ministère de la Santé, d'une mission spécifique. Dans ce cadre, le Professeur E. Zarifian a été chargé d'un rapport sur « la prescription et l'utilisation des psychotropes en France » qui a été rendu public en Mars 1996.

Cette analyse repose sur les données de la littérature et plus particulièrement sur les travaux effectués depuis 1990. Elle est centrée sur l'évolution des consommations au cours de la période 1990-1994 et sur le contexte de la prescription en France et dans divers pays européens, en distinguant les quatre grandes classes de psychotropes :

- neuroleptiques,
- anxiolytiques,
- hypnotiques,
- antidépresseurs.

## Chapitre 1. ASPECTS PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET ECONOMIQUES DE LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES EN FRANCE (46, 50)

Les études pharmaco-épidémiologiques ont montré que, depuis plus de quinze ans, la France voyait se développer une consommation très importante de médicaments psychotropes.

Alors qu'une véritable politique de santé a amené une diminution nette de la consommation aux Etats Unis et en Grande Bretagne, la France est restée parmi les plus importants consommateurs de psychotropes. Il a cependant fallu attendre la fin des années 80 pour que l'opinion publique s'en préoccupe et que les politiques s'y intéressent. Le rapport de la Commission Legrain, déposé auprès du ministre de la Santé en 1990, vient confirmer que la France comptait parmi les plus importants consommateurs de tranquillisants et d'hypnotiques de tous les pays occidentaux, en constatant que l'augmentation de la consommation des médicaments prescrits était générale et touchait tout autant les antibiotiques ou les médicaments à visée cardiovasculaire.

De nombreux médias développèrent alors ce thème, sous des aspects alarmistes pour certains (dossier « Les Français camés », Sciences et Vie n°856, Janvier 1989, par exemple).

Depuis, même si la courbe de consommation s'est légèrement infléchie, les caractéristiques de la consommation nationale demeurent préoccupantes.

Un nouvel état des lieux a été demandé en 1995 par le gouvernement à Edouard Zarifian. Cet important travail, remis début 1996 au ministère, confirme largement les données antérieures et réfléchit de façon encore plus large aux origines du phénomène. Cette surconsommation est-elle liée à une plus grande fréquence des troubles anxieux et de l'insomnie en France ?

L'état des lieux concernant les médicaments psychotropes ne peut concerner que la prescription. En effet, les informations concernant la réalité de la consommation demeurent presque totalement absentes. Les essais de récupération auprès des consommateurs des médicaments non utilisés regroupés au sein des pharmacies, comme c'est le cas au cours

d'opération comme Cyclamed, n'apportent aucune donnée consistante sur la réalité de la consommation.

C'est donc à la prescription que sera consacré cet état des lieux.

Il faut rappeler que ne seront prises en compte que les données qui concernent les prescriptions en médecine libérale, qu'elles soient le fait des médecins généralistes, des psychiatres ou d'autres spécialistes, à l'exclusion des prescriptions hospitalières. Ces prescriptions concernent exclusivement l'adulte désigné traditionnellement sous le terme « personne de plus de 15 ans ».

Il faut aussi rappeler que le terme de psychotropes ne désignera ici que quatre grandes classes thérapeutiques :

- les anxiolytiques,
- les hypnotiques,
- les neuroleptiques,
- les antidépresseurs.

Ainsi, les thymorégulateurs (sels de lithium et carbamazépine) ont été écartés car leur consommation s'effectue dans une clarté qui ne soulève aucune question. De même, ont été écartés les psychostimulants.

## **1. Caractéristiques générales du marché des médicaments en France** (50)

Pour parler de la consommation des médicaments psychotropes dans notre pays, il est important de la situer dans le contexte général de la consommation de médicaments.

Il apparaît que les caractéristiques de la consommation de psychotropes sont parfaitement cohérentes avec l'ensemble de la consommation médicamenteuse.

Le tableau 1 donne une idée générale des variations, selon différents pays d'Europe incluant la France, de la consommation d'une série de grandes classes médicamenteuses extrêmement utilisées. Ce tableau est extrapolé d'une étude de la consommation de médicaments exprimée en D.D.D. (Defined Daily Dose = dose de principe actif nécessaire quotidiennement) pour 1000 habitants et par jour.

Dans certains cas, la comparaison avec d'autres pays d'Europe est effectuée en attribuant la valeur 100 à la consommation française et en voyant comment les pays de référence se situent par rapport à cette valeur.

	FRANCE	ALLEMAGNE	ROYAUME UNI	ITALIE
Hypotenseurs	166	139	119	104
Vasodilatateurs	Si F=100	50	5	50
Hypolipémifiants	32	13	2	8
Antibiotiques	Si F=100	45	50	50
Analgésiques	55	50	24	15
Antimigraineux	15	1,5	1,5	2
Psychotropes	Si F=100	33	33	45
AINS	32	10	30	30

Tableau 1 : Consommation de médicaments en D.D.D.

En observant ce tableau, on peut tirer la notion que la France est un pays où l'on consomme globalement plus de médicaments, quelles que soient les classes thérapeutiques, que dans les pays voisins dont les standards économiques et culturels ne sont pas à priori fondamentalement différents. De plus, les stratégies thérapeutiques sont également différentes d'un pays à l'autre.

Dans la culture française, on vient chez le médecin pour recevoir un médicament, pas pour entendre un conseil d'hygiène, qu'il s'agisse de la vie psychologique ou somatique.

L'effort personnel du consommateur de soins est en général refusé et l'élaboration de conseils demande du temps pour un médecin dont l'identité professionnelle se concrétise essentiellement par l'ordonnance.

Par exemple, la tristesse, l'abattement et la fatigue liés aux conditions de vie sont plus vite réglés par un diagnostic de dépression et la prescription d'un antidépresseur, si possible stimulant, que par l'approfondissement par le dialogue d'une réflexion personnelle du consultant sur les réalités de son existence, les valeurs auxquelles il tient personnellement et les changements qui s'avèreraient nécessaires dans sa vie.

## 2. Caractéristiques générales du marché des médicaments psychotropes en France (14, 50)

L'évolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994, en nombre de boîtes vendues et en chiffre d'affaires en francs, est représentée dans les tableaux 2 et 3.

	Marché général des médicaments	Anxiolytiques	Antidépresseurs	Neuroleptiques	Hypnotiques
1990	2 765 000	85 404	34 316	22 528,6	68 462
1991	2 809 000	84 423,6	36 026,9	22 364	68 430,8
Evolution 1991/1990	+ 1,59%	- 1,15%	+ 4,99%	- 0,73%	- 0,05%
1992	2 817 000	83 337,1	38 053,3	22 271,4	67 529,5
Evolution 1992/1991	+ 0,28%	- 1,29%	+ 5,62%	- 0,41%	- 1,32%
1993	2 883 000	81 369,7	39 943,8	21 853,9	65 487,2
Evolution 1993/1992	+ 2,34%	- 2,36%	+ 4,97%	- 1,87%	- 3,02%
1994	2 889 000	79 606,7	42 725,6	22 229	67 046,5
Evolution 1994/1993	+ 0,21%	- 2,71%	+ 6,96%	+ 1,72%	+ 2,38%
Evolution moyenne annuelle 1994/1990	+ 1,1%	- 1,74%	+ 5,63%	- 0,33%	- 0,52%

Tableau 2 : Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994  
en milliers de boîtes



	Marché général des médicaments	Anxiolytiques	Antidépresseurs	Neuroleptiques	Hypnotiques
1990	55 874 000	1 114 169,3	1 193 522,7	425 394,4	625 436,5
1991	60 239 000	1 130 011,4	1 271 758,7	422 264,3	654 704,8
Evolution 1991/1990	+ 7,81%	+ 1,42%	+ 6,56%	- 0,74%	+ 4,68%
1992	64 192 000	1 187 322,6	1 389 288,1	420 424,9	673 142,3
Evolution 1992/1991	+ 6,56%	+ 5,07%	+ 9,24%	- 0,44%	+ 2,82%
1993	68 359 000	1 189 506,3	1 531 553,2	438 401,9	675 992,6
Evolution 1993/1992	+ 6,49%	+ 0,18%	+ 10,24%	+ 4,28%	+ 0,42%
1994	70 893 000	1 083 705,5	1 724 076	468 431,9	720 853,7
Evolution 1994/1993	+ 3,71%	- 8,89%	+ 12,57%	+ 6,85%	+ 6,64%
Evolution moyenne annuelle 1994/1990	+ 6,13%	- 0,69%	+ 9,63%	+ 2,44%	+ 3,61%

Tableau 3 : Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994  
en chiffre d'affaires (en milliers de francs)

Si l'on prend comme unité le nombre de boîtes de médicaments, le marché des psychotropes montre une discrète tendance à la hausse avec une évolution moyenne de 1,1% par an sur cinq ans. La classe des anxiolytiques a connu une baisse moyenne de 1,74% par an au cours de la même période ; les hypnotiques sont demeurés stables avec

une baisse moyenne de 0,52% par an ; les neuroleptiques ont connu une stabilité encore plus grande avec une baisse de 0,33% par an en moyenne.

En revanche, l'évolution totale de la classe des psychotropes est due à l'augmentation des ventes d'antidépresseurs. Cette classe thérapeutique a connu une évolution de 5,63% par an en moyenne de 1990 à 1994. Le niveau de la consommation d'antidépresseurs en France est désormais essentiellement lié à la consommation des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.

L'évolution des ventes de psychotropes pendant la même période, évaluées en chiffre d'affaires, a bien entendu connu des variations identiques dans leur nature, mais dont l'ampleur est strictement fonction des prix des produits. Les produits récents, donc chers, existent surtout dans la classe des antidépresseurs.

Les anxiolytiques, les hypnotiques et les neuroleptiques n'ont pas connu de changements significatifs sur l'évolution moyenne des coûts.

Ainsi, la dépense générée par l'augmentation de la prescription d'antidépresseurs représente une hausse régulière de près de 10% par an pendant la période concernée.

### 3. Considérations générales sur la consommation des médicaments psychotropes (43, 50)

Quelques études récentes se sont intéressées à la consommation de médicaments psychotropes, essentiellement les anxiolytiques et les hypnotiques, en tentant d'évaluer le contexte de la consommation. Ces études présentent des résultats très homogènes.

#### 3.1. Les spécificités de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques (C. SERMET, CREDES. Janvier 1995)

##### 3.1.1. Enquête sur la santé et les soins médicaux en 1991-1992

Cette enquête a été réalisée sur 12 000 ménages, ce qui représente un échantillon de 21 500 personnes.

Elle rend compte d'une consommation surtout féminine, qui fluctue avec les variables telles que la catégorie socio-professionnelle, les revenus, les diplômes, en sens

inverse des autres classes thérapeutiques, car elle diminue au fur et à mesure que l'on s'élève dans l'échelle sociale.

La consommation est très sensible chez les actifs ayant des problèmes d'insertion au travail et des difficultés rencontrées dans la vie professionnelle.

En 12 semaines, 11% de l'ensemble de la population effectue au moins un achat d'anxiolytique ou d'hypnotique.

55% des adultes ayant acquis un anxiolytique ou un hypnotique déclarent en consommer régulièrement (c'est-à-dire au moins une fois par semaine depuis au moins 6 mois). La classe la plus utilisée est celle des anxiolytiques (près de 8 personnes sur 10 en consomment) puis celle des hypnotiques (5 personnes sur 10).

### 3.1.2. Les consommateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques et les motifs de consommation

La consommation est principalement féminine et elle augmente avec l'âge.

Entre 65 et 79 ans, un tiers des femmes et plus d'un homme sur cinq ont acheté au moins une fois des anxiolytiques ou des hypnotiques.

Le taux de consommateurs déclarant une consommation régulière progresse avec l'âge, de 1,3% chez les 16-39 ans à 25% chez les personnes de plus de 80 ans. La consommation régulière devient prépondérante après 40 ans (60 à 70% des consommateurs).

Toutes les classes consomment des anxiolytiques et des hypnotiques, avec un déterminisme professionnel sensiblement identique pour les deux sexes.

Parmi les facteurs incitant à utiliser, voire abuser, ces médicaments, on retrouve :

- une activité répétitive (notamment chez les individus les plus jeunes),
- l'exigence d'un rendement (notamment chez les individus plus âgés),
- un environnement exposé aux nuisances surtout physiques (bruit en particulier),
- des rapports peu satisfaisants entre collègues,
- une hiérarchie contraignante,
- l'absence de garanties de travail à terme.

Selon une typologie proposée en 1987, on peut distinguer 7 types d'usagers de psychotropes :

- le jeune homme de moins de 30 ans, ayant des difficultés relationnelles, célibataire, le plus souvent à la recherche d'un premier emploi,
- le cadre dynamique et « stressé », quadragénaire sur-actif, marié, père de famille, confronté à des problèmes professionnels anxiogènes,
- la femme active de 40 ans, surmenée et dépressive, associant à son activité professionnelle la plupart des tâches ménagères, se plaignant de nombreuses difficultés existentielles, somatisant beaucoup,
- la femme souffrant d'une pathologie psychiatrique (dépression, névrose ou psychose), quadragénaire, le plus souvent divorcée, ayant tendance à abuser de boissons alcoolisées et déjà traitée par des benzodiazépines,
- la femme de plus de 50 ans, vivant au foyer, sans activité professionnelle, se plaignant de troubles somatoformes (dont l'une des expressions les plus classiques demeure la « spasmophilie »), consommant des tranquillisants depuis des mois ou des années,
- la jeune retraitée de 60 ans, ne parvenant pas à s'adapter à cette existence nouvelle, craignant les pathologies les plus diverses (mais souvent des troubles cardiaques ou un cancer), très anxieuse et insomniaque,
- la femme âgée de plus de 75 ans, veuve, se remettant difficilement du décès de son époux, atteinte de pathologies liées à l'âge, volontiers dépendante des psychotropes.

Il existe trois principaux motifs de consommation de médicaments psychotropes :

- difficultés sociales ou professionnelles,
- mauvais état de santé somatique,
- dépression, troubles du sommeil et anxiété.

L'isolement et les difficultés familiales favorisent la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Il en est ainsi en particulier des situations non désirées (comme le

veuvage) ou encore instables (instance de divorce). Ces faits observés traduisent une spécificité pour ces médicaments, puisque pour l'ensemble de la consommation pharmaceutique, le statut matrimonial n'a que peu d'influence sur le taux de consommateurs.

Le chômage et les difficultés d'insertion professionnelle génèrent une forte consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Ainsi, les chômeurs ont un fort taux de consommation (57% de plus que la moyenne). Paradoxalement, l'effet du chômage ne se fait pas sentir chez les femmes. Cependant, ces femmes au chômage sont de très fortes consommatrices d'antidépresseurs, ce que ne sont pas les hommes dans cette situation.

Un mauvais état de santé somatique accroît la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Le taux de consommateurs augmente d'autant plus que le pronostic vital est faible. Il en est de même avec le degré d'invalidité.

Les ouvriers et employés, les non-diplômés et les personnes ayant des revenus modestes sont plus souvent consommateurs de ces médicaments. A l'inverse, les cadres supérieurs et les professions intellectuelles sont moins souvent consommateurs de ces médicaments.

Cette décroissance de la consommation selon le niveau social est exactement inverse de celle observée pour l'ensemble de la consommation de pharmacie qui augmente en même temps que les revenus.

### 3.2. La consommation régulière de psychotropes

Selon une enquête de l'INSEE, du CREDES et du Ministère de la Santé, faite à partir de l'enquête Santé de 1991, un peu plus de 11% des adultes déclarent prendre régulièrement (au moins une fois par semaine et depuis au moins 6 mois) un médicament psychotrope.

La somme des proportions de consommateurs de chaque type de médicament est de 14,2%, certaines personnes consommant plusieurs types de produits.

Les trois groupes les plus fréquemment utilisés sont les tranquillisants (7,3% des consommateurs), les hypnotiques (3,6%) et les antidépresseurs (2%).

Les consommations régulières de psychotropes représentent les trois quarts de la consommation globale des psychotropes, le quart restant étant donc le fait des 89% restants de la population.

Plus de la moitié des consommateurs de psychotropes (57%) ont débuté leur traitement depuis 5 ans au moins, et un tiers depuis 10 ans au moins, soit une ancienneté moyenne de 7,5 ans.

La proportion de consommateurs réguliers de psychotropes croît de façon très importante avec l'âge : après 50 ans chez les femmes et 60 ans chez les hommes, plus d'une personne sur six y a recours. Ainsi, près de 30% des femmes sexagénaires en consomment régulièrement (surtout des anxiolytiques, puis des hypnotiques).

### 3.3. Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France (Rapport Legrain)

Ce rapport permet de considérer les facteurs médicaux et psycho-sociaux de la consommation et de la prescription d'hypnotiques et d'anxiolytiques en France.

#### 3.3.1. Du côté des prescripteurs

Il apparaît que le médecin généraliste, souvent confronté à « des petits états anxieux », ainsi qu'aux problèmes d'anxiété et de sommeil de ses patients, a tendance à répondre à ce type de demande par la prescription d'hypnotiques et d'anxiolytiques, donnant par là naissance à un recours à ce type de médicaments qui risque de devenir régulier et prolongé.

La fréquence de ce type de prescription peut être rapprochée de la position des hypnotiques et des tranquillisants sur l'ordonnance : près de 30% des prescriptions de benzodiazépines se situent en fin de liste. Ceci peut s'expliquer en partie par une demande émanant directement du patient.

De plus, le vieillissement de la population amène dans la clientèle des médecins généralistes une forte proportion de personnes âgées, ce qui constitue un puissant facteur de recours aux anxiolytiques et hypnotiques avec, notamment, recherche des effets sédatifs (surtout au cours de la nuit) de ce type de médicaments.

On souligne souvent le faible temps consacré par le médecin généraliste à son patient, alors que les plaintes sont, la plupart du temps, l'expression d'une détresse psychique qui ne peut se révéler qu'au cours d'un entretien prolongé. On recourt alors au médicament par manque de temps, ainsi que par manque d'envie ou d'aptitude à écouter les problèmes des malades.

Toutefois, il peut aussi s'agir de patients qui ont refusé, lorsqu'elles leur ont été offertes, d'autres approches que la consultation de courte durée et le recours au médicament.

Chaque médecin généraliste sait que, dans sa clientèle, il existe un certain pourcentage de sujets consommant des benzodiazépines depuis de très nombreuses années et chez qui il est impossible de les arrêter, du moins dans les conditions de la médecine ambulatoire.

En milieu hospitalier, l'angoisse face à la maladie et à l'hospitalisation et les troubles du sommeil en lien avec cette angoisse et avec l'environnement hospitalier peuvent entraîner la prescription, aux patients hospitalisés, d'anxiolytiques ou d'hypnotiques.

A la sortie de l'hôpital, ces malades vont souvent demander un renouvellement de cette prescription.

### 3.3.2. Du côté des consommateurs

L'autonomie de la demande des consommateurs peut être mieux appréhendée par la connaissance des pratiques d'automédication (achat de médicaments sans ordonnance) ou d'autoprescription (utilisation personnelle d'un stock de médicaments disponibles sans directives de traitement médicales).

L'automédication ne pose, en principe, que peu de problèmes en ce qui concerne les hypnotiques et les tranquillisants, car la quasi-totalité de ces produits sont inscrits dans les listes de substances vénéneuses et ne peuvent donc être délivrés sans ordonnance.

Les pratiques de délivrance induite, ensuite régularisées par le médecin, sont, par nature, mal connues mais elles s'apparentent plutôt à une conduite d'automédication tolérée par le médecin.

De même, il est possible de concevoir qu'un certain nombre de premières prises d'hypnotiques ou de tranquillisants se font ponctuellement en utilisant le stock de produits

d'un autre membre de la famille, avec ou sans son accord, et finissant par déboucher sur une demande formulée de façon plus précise à l'égard de son propre médecin.

### 3.4. Etude d'Olivier Colboc (Pharmacien à Fécamp)

Cette étude a porté sur 1265 ordonnances qui ont été analysées.

Sur ce total, 18,6% contenaient la prescription d'un ou de plusieurs psychotropes.

L'âge moyen des patients est de 61,7 ans et les prescriptions de psychotropes concernent surtout les femmes (70%).

Les psychotropes ont été prescrits dans 90% des cas par un médecin généraliste.

La répartition entre les différentes classes de psychotropes s'effectue ainsi :

- neuroleptiques : 9%,
- anxiolytiques : 42%,
- hypnotiques : 28%,
- antidépresseurs : 18%,
- normothymiques : 3%.

Il est intéressant d'observer la durée des traitements par classe pharmacologique.

Durée	Anxiolytiques	Hypnotiques	Antidépresseurs	Neuroleptiques
1-12 mois	27%	27%	51%	31%
> 1 an	58%	64%	44%	55%
> 10 ans	15%	9%	5%	14%

Tableau 4 : Durée des traitements en fonction de la classe pharmacologique

L'un des points clés de la conduite d'un traitement par les psychotropes est la détermination de la durée du traitement. En théorie, tous les auteurs s'accordent pour



préconiser les traitements par hypnotiques et anxiolytiques en cure courte. Selon les mêmes auteurs, les traitements par antidépresseurs et surtout par neuroleptiques doivent faire appel à des traitements longs.

Dans la pratique, on constate que près de 3 malades sur 4, traités par des psychotropes, ont des traitements mis en place depuis plus d'un an.

L'analyse détaillée de la durée de prescription, pour chaque classe thérapeutique, fait apparaître une prédominance des durées longues, même pour les hypnotiques et les anxiolytiques.

Ces données montrent les limites de l'arrêté du 7 octobre 1991.

De même, les Références Médicales Opposables sont difficiles à appliquer dans les traitements par psychotropes.

Dans chaque classe pharmacologique, les médicaments prescrits ont, quantitativement, une répartition très inégale.

Parmi les anxiolytiques, les benzodiazépines sont les plus prescrites. Quatre spécialités représentent plus de 70% des prescriptions de cette classe :

- LEXOMIL® (23%),
- TEMESTA® (22%),
- TRANXENE® (14%),
- XANAX® (12%).

Parmi les hypnotiques, les benzodiazépines et les dérivés des imidazolines sont majoritairement prescrits (41% et 49% des prescriptions d'hypnotiques). Dans ces groupes, quatre médicaments sont plus particulièrement utilisés :

- STILNOX® (36%),
- IMOVANE® (13%),
- ROHYPNOL® (15%),
- HAVLANE® (11%).

Parmi les antidépresseurs, ce sont les dérivés non imipraminiques qui sont les plus prescrits. Deux médicaments représentent plus de la moitié de cette classe thérapeutique :

- PROZAC® (39%),
- ATHYMIL® (16%).

### 3.5. Les psychotropes et l'ordonnance

Les observations les plus fiables émanent de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) : elles sont fragmentaires car les produits utilisés en automédication ne sont pas inclus. Cependant, les études confirment de façon sensiblement concordante que 90% de la consommation des tranquillisants et des hypnotiques relève de la prescription médicale et seulement 10% de l'automédication.

Plus de 80% des prescriptions de ces produits sont le fait des médecins généralistes.

Les divergences entre la pratique et les règles de bon usage des anxiolytiques et des hypnotiques concernent plusieurs situations cliniques :

- la prescription d'un anxiolytique ou d'un hypnotique doit se faire au terme d'une évaluation clinique minutieuse et non en fin de consultation, comme cela est souvent le cas, amenant une prescription de dernier rang sur l'ordonnance,
- les associations de benzodiazépines tranquillisantes et hypnotiques sont en règle injustifiées,
- la prescription de benzodiazépines doit être limitée dans le temps : le renouvellement illimité d'une prescription sans réévaluation clinique est impossible,
- la prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques doit être exceptionnelle chez le sujet âgé : anxiolytiques et hypnotiques pris durablement créent des troubles de l'attention et de la vigilance et majorent les troubles de la mémoire.

## 4. Panorama général de la consommation de médicaments psychotropes en Europe (3, 15, 46, 50)

Pour examiner la situation de la France par rapport à trois autres pays occidentaux européens (Allemagne, Italie et Royaume Uni), on peut s'appuyer sur une étude publiée par le CREDES en Décembre 1994 et réalisée par le Dr Th.Lecomte.

L'auteur, dans cette étude, utilise une unité qui est la D.D.D.(Defined Daily Dose), c'est-à-dire la quantité théorique de principe actif par jour de traitement contenue dans un conditionnement.

Allemagne	45,65
France	151,41
Italie	57,14
Royaume Uni	46,96

Tableau 5 : Consommation des médicaments psychotropes dans certains pays européens en D.D.D. pour 1000 personnes et par jour

Cette étude montre clairement que la France demeure la première consommatrice de médicaments psychotropes quels qu'ils soient.

La répartition entre les différentes familles de psychotropes en nombre de D.D.D. vendues pour 1000 personnes et par jour s'effectue selon le tableau 6.

	Neuroleptiques	Hypnotiques	Anxiolytiques	Antidépresseurs
Allemagne	6,28	17,43	12,62	9,32
France	9,41	49,92	69,18	22,9
Italie	2,60	19,68	28,92	5,94
Royaume Uni	3,80	22,31	7,05	13,8

Tableau 6 : Consommation des différentes classes de médicaments psychotropes dans certains pays européens

Il existe de fortes disparités selon les pays, liées à des déterminants culturels, sociologiques et économiques. Il faut cependant tenir compte des spécificités en produits

de chaque pays, des grandes différences d'un pays à l'autre en matière de phytothérapie et des différences dans les modalités de prescription et de remboursement des divers médicaments.

Il est intéressant de noter qu'en Allemagne, la phytothérapie représente 21% du marché des indications des psychotropes (anxiété, troubles du sommeil,...) contre seulement 6,7% du marché en France.

En règle générale, les prescriptions des médecins français sont plus conséquentes en nombre de médicaments et en valeur que celles de leurs confrères allemands, anglais ou italiens ; elles représentent un coût moyen plus élevé, même si le prix moyen des médicaments est relativement plus faible en France.

Il faut encore rappeler que le français reste un consommateur important de médicaments, toutes classes confondues.

La surconsommation française de psychotropes ne doit pas être dissociée d'autres éléments culturels comme la consommation élevée d'alcool ou de café qui caractérise également le comportement des français.

En fait, tout se passe comme si les français étaient dépourvus de résistances culturelles face à des substances capables de lever une certaine dose d'angoisse. Face à l'angoisse, les français semblent estimer parfaitement légitime de rechercher un soulagement, que ce soit par l'alcool, les anxiolytiques ou le café.

Il demeure de garder à l'esprit que la prescription d'un hypnotique ou d'un anxiolytique est susceptible d'engendrer une dépendance et qu'elle doit rester dans une perspective de thérapeutique et non de confort.

## Chapitre 2. ASPECTS QUALITATIFS ET QUANTITATIFS DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES SELON LES CLASSES THERAPEUTIQUES (3, 44, 46, 50)

### 1. Les anxiolytiques

#### 1.1. Caractéristiques concernant la France

Le volume d'anxiolytiques reste assez stable de 1990 à 1994. En outre, les tranquillisants demeurent, et de très loin, les psychotropes les plus utilisés.

L'évolution, en volume et en valeur, des ventes des anxiolytiques en France présente donc une légère tendance à la baisse (-1,74% en moyenne par an pour le volume et -0,69% en moyenne par an pour le chiffre d'affaires).

Environ 25 millions d'ordonnances incluant au moins une benzodiazépine sont rédigées chaque année en France.

15% environ des ordonnances de médecine générale contiennent au moins un anxiolytique.

17% environ des ordonnances contiennent des benzodiazépines, en grande partie prescrites sur une période prolongée et pour leur propriété anxiolytique, et souvent rajoutées en dernière ligne sur l'ordonnance.

3 benzodiazépines à usage anxiolytique (Bromazépam (LEXOMIL®), Clorazépate dipotassique (TRANXENE®) et Lorazépam (TEMESTA®)) comptent au nombre des trente spécialités les plus prescrites dans l'hexagone.

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie a classé le lorazépam numéro 3 des produits les plus consommés (après le DOLIPRANE®, numéro 1, et l'ASPEGIC®).

En France, entre 1990 et 1994, les pouvoirs publics ont limité la durée de prescription sur la même ordonnance d'un traitement anxiolytique.

La très faible variation de la consommation sur cette même période implique que, même si cette recommandation a été suivie, elle n'a que très peu touché la consommation globale puisque, vraisemblablement, au bout de la douzième semaine maximum de

traitement, une nouvelle ordonnance peut être prescrite pour une nouvelle période de 12 semaines.

## 1.2. Comparaison entre la France et certains pays européens

En observant le tableau 7 et en prenant encore en considération la période 1990-1994, on retrouve la suprématie de la France avec des valeurs cependant qui présentent une légère tendance à la baisse.

	1990	1991	1992	1993	1994
France	68,100	67,420	66,880	64,710	62,310
Allemagne	12,410	15,190	14,760	13,350	12,980
Espagne	27,560	28,490	29,780	30,820	32,310
Italie	25,620	25,310	25,230	25,850	25,970
Royaume Uni	9,180	8,880	8,410	8,360	7,960
Belgique	47,380	46,890	47,060	46,810	45,400

Tableau 7 : Prescriptions d'anxiolytiques en U.F. par personne de plus de 15 ans

U.F.= unité fractionnée, qui fait appel à l'unité galénique, par exemple, le nombre de comprimés consommés.

La France est immédiatement suivie par la Belgique et, dans l'ordre décroissant, par l'Espagne avec des valeurs ayant tendance à augmenter mais qui demeurent néanmoins en 1994 inférieures de 50% à la consommation française.

Dans cette évaluation, l'Italie, dont la consommation est extrêmement stable au fil du temps, arrive en 4<sup>e</sup> place derrière la France.

Les deux derniers pays sont l'Allemagne, dont la consommation est stable entre 1990 et 1994, avec cependant une augmentation en 1991 et 1992, puis une amorce de baisse en 1993 pour retrouver les valeurs de 1990, et le Royaume Uni, dont la stabilité de la

consommation est remarquable. Le Royaume Uni est très loin derrière la France puisqu'on y consomme pratiquement 8 fois moins d'anxiolytiques.

On peut donc y voir la place relative de l'utilisation des anxiolytiques selon les différents pays.

On peut aussi y voir, quelle que soit l'importance du point de départ, une stabilité dans tous les pays pendant la période observée, en prenant en compte la tendance évolutive sur les 5 ans.

## **2. Les hypnotiques**

### **2.1. La situation en France**

Le volume de prescription et de consommation des hypnotiques est loin d'être négligeable et revêt une importance économique certaine.

En première approximation, l'évolution des ventes d'hypnotiques n'a pratiquement pas varié de 1990 à 1994 (-0,52% par an en moyenne sur 5 ans), en considérant le volume.

En ce qui concerne le chiffre d'affaires, l'évolution moyenne sur 5 ans est une hausse de 3,61%. Le lancement de produits nouveaux explique probablement cette progression.

Les 5 produits leaders sont des benzodiazépines ou fortement apparentés. Les barbituriques, qui représentaient autrefois l'essentiel de la classe des hypnotiques, ne sont quasiment plus employés.

7% environ des ordonnances de médecine générale contiennent au moins un hypnotique.

### **2.2. Comparaison entre la France et certains pays européens**

En valeurs absolues, la France demeure encore largement en tête, même si le marché montre une très légère tendance à la baisse.

La situation est identique dans les autres pays d'Europe avec, bien entendu, des valeurs qui sont différentes et qui doivent être rapportées à l'importance de la population considérée.

	1991	1992	1993	1994
France	17,659	16,543	16,202	16,501
Allemagne	8,744	9,271	7,929	8,096
Espagne	7,794	7,396	7,778	6,708
Italie	8,507	7,589	7,653	7,727
Royaume Uni	13,576	12,763	12,254	13,074
Belgique	15,539	15,461	15,606	15,498

Tableau 8 : Consommation des hypnotiques en U.F. par personne de plus de 15 ans

On peut distinguer, dans les hypnotiques, les benzodiazépines, les non benzodiazépiniques (classe qui comprend zolpidem et zopiclone) et les autres produits (dont les plantes).

	Benzodiazépines	Non benzodiazépiniques	Autres produits
France	6,1	7,6	2,8
Allemagne	3,8	0,8	3,6
Espagne	4,5	1,5	0,7
Italie	5,5	0,7	1,5
Royaume Uni	10,2	0,6	2,4
Belgique	13,1	2,0	0,4

Tableau 9 : Consommation des hypnotiques en U.F. par personne de plus de 15 ans en 1994



Si l'on considère seulement les benzodiazépines au sens restrictif, on voit que la Belgique en consomme 2 fois plus que la France et que le Royaume Uni dépasse la France de 40%.

Si l'on s'intéresse aux hypnotiques non benzodiazépiniques, avec zopiclone et zolpidem qui sont leaders en France, on constate une consommation française 4 fois supérieure à celle de la Belgique.

En fait, ces disparités tiennent simplement à la présence ou à l'absence de certains produits sur les différents marchés européens.

Pour résumer, on peut dire que la France demeure le pays le plus consommateur d'hypnotiques avec une stabilité au cours de la période considérée.

Des ré-arrangements se sont effectués au sein des hypnotiques, marqués par une diminution des benzodiazépines et la position de leaders de produits plus récents.

### **3. Les neuroleptiques**

#### **3.1. La situation en France**

Globalement, l'évolution des ventes en nombre de boîtes de neuroleptiques en France, de 1990 à 1994, se caractérise par une très grande stabilité (évolution moyenne par an : -0,33%).

En chiffre d'affaires, sur la même période, le marché est également stable avec une augmentation moyenne de 2,44% par an. Les fluctuations positives du chiffre d'affaires (+4,28% entre 1992 et 1993 et +6,85% entre 1993 et 1994) sont expliquées par la mise à disposition d'un produit récent dont le prix est forcément plus élevé que les autres produits de la classe.

La classe des neuroleptiques est caractérisée à la fois par l'existence de produits très anciens, et qui n'ont pas d'ailleurs démerité, mais dont les prix n'ont pas évolué, et par l'existence de la sous-classe des benzamides, produits originaux, dont les caractéristiques se prêtent à une prescription plus large que les autres neuroleptiques.

L'analyse précise de la consommation de cette classe thérapeutique est particulièrement délicate car elle concerne souvent une pathologie psychotique lourde,

traitée principalement, au moins au début, en milieu hospitalier. Le médecin généraliste n'assure le plus souvent que le renouvellement de l'ordonnance hospitalière.

Pour la France, la répartition par âge des consommateurs montre que 53,2% des neuroleptiques sont consommés dans la classe des 20-54 ans et que la consommation diminue avec l'âge.

Ici, et contrairement aux autres classes de psychotropes, la prédominance de la consommation féminine est moins marquée : 58,2% de prescription chez la femme, 41,8% chez l'homme. Il est probable que la différence tient à des prescriptions chez la femme qui sont en dehors des psychoses aiguës et chroniques.

Enfin, les prescriptions émanent pour 64,2% des médecins généralistes et pour 34,7% des neurologues et psychiatres.

### 3.2. Comparaison entre la France et certains pays européens

	1990	1991	1992	1993	1994
France	11,785	11,610	11,535	11,336	11,402
Allemagne	7,158	7,692	8,033	7,878	8,160
Espagne	6,861	7,121	7,396	7,858	8,236
Italie	4,078	3,860	3,895	3,748	4,097
Royaume Uni	5,404	5,797	6,164	6,278	6,552
Belgique	8,452	8,565	8,616	8,627	8,442

Tableau 10 : Consommation des neuroleptiques en U.F. par personne de plus de 15 ans

On constate pour la France une stabilité avec une très discrète tendance à la baisse. Des pays comme l'Allemagne, l'Espagne et le Royaume Uni montrent en revanche une tendance à la hausse.

L'Italie et la Belgique sont totalement stables sur cette période.

On peut préciser que les phénothiazines représentent l'essentiel des prescriptions. Bien entendu, il existe des différences selon les pays, en fonction des produits disponibles sur le marché, en fonction également des habitudes de prescription et des « préférences » nationales.

On peut donc retenir en résumé que le marché des neuroleptiques est relativement stable, quel que soit le pays pris en considération, même si, au sein des marchés nationaux, il existe des disparités entre les différentes familles de neuroleptiques.

## **4. Les antidépresseurs**

### 4.1. La situation en France

De 1990 à 1994, les ventes d'antidépresseurs en France, en nombre de boîtes, ont augmenté de 5,63% par an en moyenne sur 5 ans.

Pendant cette même période, le chiffre d'affaires moyen par an a augmenté de 9,63%.

Le lancement des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine a induit des modifications au sein du marché des antidépresseurs.

Les 8 principaux antidépresseurs prescrits en France représentent 90% des ventes de cette classe thérapeutique.

La répartition par âge montre une nette prédominance des consommateurs chez les 40-54 ans et une plus forte prescription chez les femmes (71,5% des prescriptions contre 28,5% pour les hommes).

Les prescripteurs sont à 68,1% des médecins généralistes et à 30,4% des neurologues et des psychiatres.

#### 4.2. Comparaison entre la France et certains pays européens

	1990	1991	1992	1993	1994
France	24,156	24,341	24,999	25,500	25,432
Allemagne	10,579	11,895	13,384	13,425	15,487
Espagne	6,863	7,317	7,911	8,655	9,675
Italie	8,206	7,950	8,070	8,187	8,176
Royaume Uni	13,719	14,537	15,549	16,361	17,308
Belgique	15,245	15,566	16,030	16,842	17,891

Tableau 11 : Consommation des antidépresseurs en U.F.  
par personne de plus de 15 ans

En 1994, la France paraît nettement en tête des pays européens de comparaison, avec un volume trois fois supérieur à celui de l'Italie et qui représente le double de celui du Royaume Uni.

Si la comparaison se fait sur les différentes classes d'antidépresseurs, il apparaît une très grande variabilité d'un pays à l'autre (tableau 12).

	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Imipraminiques	Autres produits
France	28,9%	41,7%	29,3%
Allemagne	4,0%	48,6%	47,4%
Espagne	44,3%	21,1%	34,6%
Italie	23,2%	32,7%	44,1%
Royaume Uni	15,9%	48,7%	35,4%
Belgique	43,1%	26,5%	30,5%

Tableau 12 : Poids des prescriptions des différentes classes d'antidépresseurs en 1994

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine sont peu prescrits en Allemagne où les imipraminiques à eux-seuls représentent autant de prescriptions que tous les autres antidépresseurs.

En France, les imipraminiques sont aussi les plus prescrits mais en proportion plus faible et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont prescrits en bonne place.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont bien implantés en Espagne (44,3%), en Belgique (43,1%) et en Italie (23,2%), en dépit du non-remboursement de ce type de molécules dans ce dernier pays.

Dans ce paysage, l'Allemagne a une situation très particulière qui peut être expliquée par des données culturelles et des habitudes thérapeutiques différentes (forte utilisation de plantes devant les symptômes mineurs).

	1990	1991	1992	1993	1994
France	0,28	0,29	0,27	0,30	0,31
Allemagne	0,16	0,17	0,20	0,21	0,22
Espagne	0,17	0,18	0,20	0,22	0,23
Italie	0,23	0,25	0,23	0,23	0,16
Royaume Uni	0,20	0,22	0,25	0,27	0,31
Belgique	0,29	0,28	0,29	0,35	0,40

Tableau 13 : Prescriptions d'antidépresseurs par an et par personne de plus de 15 ans

En observant le nombre de prescriptions par an et par personne de plus de 15 ans (tableau 13), on peut constater une progression régulière dans tous les pays, quel que soit le niveau de départ. Cependant, c'est en Belgique qu'elle est la plus importante.

Il faut noter une baisse du nombre de prescriptions en Italie, en 1994, qui peut s'expliquer par le déremboursement au cours de cette année 1994 de certains produits.

Le taux de croissance moyen de la France ne la situe pas en tête des pays de comparaison, mais il faut dire qu'en 1990, la France était déjà de loin le premier pays en matière de prescriptions d'antidépresseurs.

Depuis quelques années, il semble se dessiner en Europe, avec la venue des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, un phénomène analogue à celui qui s'est déroulé dans les années 70 avec les benzodiazépines. La réputation de bonne tolérance somatique de ces produits n'explique pas tout. Il faudrait, au moins pour certains d'entre-eux, poser l'hypothèse que des propriétés pharmacologiques méconnues peuvent également jouer un rôle dans la fidélisation des consommateurs.

## Chapitre 3. CONTROLE DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES (2, 6, 26, 36, 46)

### 1. Aspects législatifs

#### 1.1. Situation générale

Diverses mesures ont été prises dans la plupart des pays pour contrôler la prescription et l'utilisation des psychotropes.

Elles peuvent concerner différents aspects liés à cette consommation (prescription, remboursement, délivrance).

##### 1.1.1. Au niveau de la prescription

Elle peut ne pas être limitée (Canada, Etats Unis, Allemagne, Portugal), mais, le plus souvent, elle sera limitée en durée (Suisse, Suède, France, Royaume Uni, Japon) ou limitée en quantité (Espagne) ou les deux (Italie). Parfois, elle peut être limitée selon la nature de l'indication (Autriche).

Le renouvellement est possible assez librement (Etats Unis, Finlande, Suisse, Royaume Uni, Italie) ou avec des limitations (France, Irlande, Portugal, Suède).

Le système des Références Médicales Opposables essaye d'imposer en France un canevas de prescription respectant la liberté de prescription mais prévenant les inexactitudes et les excès de prescription flagrants.

##### 1.1.2. Au niveau du remboursement

Dans la plupart des pays, les caisses de Sécurité Sociale acceptent le remboursement de ces produits. Il y a cependant quelques exceptions :

- au Royaume Uni, certaines molécules ne font pas l'objet de remboursement,

- en Italie, seules les formes injectables destinées aux urgences sont prises en charge par la collectivité.

### 1.1.3. Au niveau de la délivrance

La délivrance se fait généralement en officine ou à l'hôpital.

La majorité des fabricants de psychotropes a progressivement adopté, depuis le début des années 90, des présentations adaptées au contrôle de l'usage de ces médicaments : le nombre d'unités de prise par boîte est limité (par exemple, 7 comprimés pour HALCION®) et certains dosages ont été supprimés (en France, par exemple, la présentation de ROHYPNOL® en comprimés dosés à 2mg a été supprimée courant 1996, celle de HALCION® dosée à 0,5mg l'a été il y a quelques années).

### 1.2. Législation française

En règle générale, les psychotropes sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, avec les contraintes qui en découlent, c'est-à-dire délivrance uniquement sur prescription médicale et renouvellement possible uniquement si le prescripteur l'a expressément indiqué sur l'ordonnance.

Ne peuvent être honorées que des ordonnances datant de moins de 3 mois. Aucune prescription ne peut être faite pour une durée supérieure à 1 an.

Pour les substances vénéneuses, la quantité délivrée en une seule fois par le pharmacien ne peut pas dépasser ce qui est nécessaire pour un mois de traitement, indépendamment des conditions de remboursement qui s'appliquent à tous les médicaments présentés au remboursement.

Dans le but d'en limiter la consommation, la prescription des psychotropes à propriétés hypnotiques ou anxiolytiques a été limitée par un arrêté du 7 octobre 1991 (JO du 21 novembre 1991). Elle est limitée à :

- 4 semaines pour les hypnotiques,
- 12 semaines pour les anxiolytiques.

Des problèmes particuliers de pharmacovigilance ont conduit les pouvoirs publics à limiter à deux semaines les prescriptions de triazolam (HALCION®), ce qui a créé une troisième catégorie.



La liste des substances visées correspond à celle qui a été adoptée dans le cadre de la Convention de Vienne, relative aux échanges internationaux de stupéfiants et de psychotropes. Elle a été adaptée par suite de changements dans les indications thérapeutiques opérés en particulier pour départager certaines spécialités qui pouvaient appartenir aux deux classes.

### **I. LIMITATION A DEUX SEMAINES (INDICATION THERAPEUTIQUE INSOMNIE)**

- Triazolam                      HALCION® 0,125mg, comprimés

### **II. LIMITATION A QUATRE SEMAINES (INDICATION THERAPEUTIQUE INSOMNIE)**

- Butobarbital                      BUTOBARBITAL DIPHARMA® 200mg, suppositoires

- Clorzébate dipotassique      NOCTRAN® 10mg, comprimés sécables

- Estazolam                        NUCTALON®, comprimés

- Flunitrazépan                    NORIEL® 1mg, comprimés sécables

ROHYPNOL® 1mg, comprimés sécables

- Loprazolam                        HAVALNE®, comprimés sécables

- Lormétazépan                    NOCTAMIDE® 1mg, comprimés sécables

NOCTAMIDE® 2mg, comprimés sécables

- Méprobamate                    MEPRONIZINE®, comprimés enrobés sécables

+ Acéprométazine

- Nitrazépan                        MOGADON ROCHE® 5mg, comprimés

- Témazépan                        NORMISON® 10mg, capsules molles

NORMISON® 20mg, capsules molles

- Zopiclone                         IMOVANE® 7,5mg, comprimés pelliculés sécables

- Zolpidem                         STILNOX® 10mg, comprimés pelliculés sécables

IVADAL® 10mg, comprimés pelliculés sécables

### III. LIMITATION A DOUZE SEMAINES (INDICATION THERAPEUTIQUE ANXIETE)

- Alprazolam XANAX® 0,25mg, comprimés sécables  
XANAX® 0,5mg, comprimés sécables
- Bromazépan LEXOMIL® 6mg, comprimés quadrisécables  
ANXYREX® 6mg, comprimés quadrisécables
- Buspirone BUSPAR® 10mg, comprimés sécables
- Clobazam URBANYL® 5mg, gélules  
URBANYL® 10mg, comprimés sécables  
URBANYL® 20mg, comprimés
- Clorazébate dipotassique TRANXENE® 5mg, gélules  
TRANXENE® 10mg, gélules  
TRANXENE® 50mg, comprimés pelliculés sécables  
TRANXENE® 20mg/2ml, usage parentéral  
TRANXENE® 50mg/2,5ml, usage parentéral
- Clotiazépan VERATRAN® 5mg, comprimés sécables  
VERATRAN® 10mg, comprimés sécables
- Diazépan NOVAZAM®, comprimés  
VALIUM ROCHE® 1%, solution buvable en gouttes  
VALIUM ROCHE® 2mg, comprimés sécables  
VALIUM ROCHE® 5mg, comprimés sécables  
VALIUM ROCHE® 10mg, comprimés sécables  
VALIUM ROCHE® 10mg/2ml, solution injectable
- Etifoxine STRESAM®, gélules
- Hydroxyzine ATARAX® 25mg, comprimés pelliculés sécables  
ATARAX® 100mg, comprimés pelliculés sécables  
ATARAX® 0,2g/100ml, sirop  
ATARAX® 10mg/2ml, solution injectable
- Loflazébate d'éthyle VICTAN® 2mg, comprimés pelliculés sécables
- Lorazépan TEMESTA® 1mg, comprimés enrobés  
TEMESTA® 2,5mg, comprimés enrobés
- Méprobamate EQUANIL® 250mg, comprimés  
EQUANIL® 400mg, comprimés

	EQUANIL® 400mg/5ml, solution injectable
	MEPROBAMATE RICHARD® 200mg, comprimés
	NOVALM® 400mg, comprimés sécables
- Nordazépam	NORDAZ® 7,5mg, comprimés
	NORDAZ® 15mg, comprimés
- Oxazépam	SERESTA® 10mg, comprimés
	SERESTA® 50mg, comprimés sécables
- Prazépam	LYSANXIA® 10mg, comprimés
	LYSANXIA® 40mg, comprimés sécables
	LYSANXIA® 15mg/ml, solution buvable en gouttes

Les règles d'étiquetage ont été adaptées par un arrêté du 18 août 1992 afin de faciliter l'application lors de la délivrance. Les boîtes portent désormais la mention « Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à quatre (ou douze) semaines ».

Il va sans dire que ces dispositions doivent être scrupuleusement respectées, tant pour la protection de la santé publique que pour l'obtention du remboursement. Mais, pour l'instant, seules les caisses de Sécurité Sociale peuvent tenter un rapprochement dans les cas où les patients s'adressent à plusieurs médecins et à plusieurs officines.

Dans tous les cas, le prescripteur est tenu de revoir le patient afin d'évaluer l'efficacité du traitement et peut, s'il le juge indispensable, reconduire la prescription.

Il faut ajouter à cet arrêté du 7 octobre 1991, les Références Médicales Opposables qui sont désormais imposées aux médecins libéraux, généralistes et spécialistes.

Dans le cadre de la prescription des anxiolytiques, elles précisent :

- il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépinique ou autre),
- il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription

- doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques,
- il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées,
  - il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'anxiolytiques.

Dans le cadre de la prescription des neuroleptiques, les R.M.O. précisent :

- il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien),
- il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque d'effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques,
- il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée.

Dans le cadre de la prescription d'hypnotiques, les R.M.O. précisent :

- il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques,
- il n'y a pas lieu de prescrire des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam (HALCION®)),
- il n'y a pas lieu de prescrire un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées,

- il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'hypnotique.

Dans le cadre de la prescription d'antidépresseurs, les R.M.O. précisent :

- il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur :
  - un anxiolytique,
  - un hypnotique,
  - un thymorégulateur,
  - un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une co-prescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée,

- il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur à doses antidépressives, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif,
- il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète (période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptotique) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

Ces Références Médicales Opposables ont eu quelques conséquences : le nombre de doubles prescriptions de benzodiazépines (c'est-à-dire deux produits similaires sur une même ordonnance) a diminué de 12,4% des ordonnances en 1992 à 10,6% en 1995 et le nombre global de patients traités par benzodiazépines par les généralistes a baissé de 5%.

Les Références Médicales Opposables doivent parvenir à ce que la prescription d'un anxiolytique chez quelqu'un qui n'en a jamais consommé soit beaucoup plus réfléchie qu'elle ne l'est actuellement. En effet, les benzodiazépines sont des médicaments irremplaçables ; il ne faut donc surtout pas que ce soient elles qui soient sanctionnées, mais c'est l'utilisation qui en est faite qui doit être revue.

Il faut que la prescription ait une justification forte et il est essentiel que le prescripteur ait conscience que le médicament psychotrope n'est pas un médicament anodin et qu'il est susceptible d'engendrer une dépendance.

Un arrêté du 8 janvier 1998 a officialisé le non renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables de LYSANXIA® 40mg (prazépam).

Cette décision est motivée dans le texte de l'arrêté : « considérant que la posologie moyenne d'utilisation de la spécialité est supérieure à la posologie maximale figurant dans l'autorisation de mise sur le marché, du fait d'une proportion de 27% des prescriptions à une posologie non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, et considérant que cette spécialité connaît ainsi une hausse de consommation injustifiée » .

Selon le communiqué de presse du Secrétariat d'Etat à la Santé qui a accompagné la mesure, la prescription de LYSANXIA® 40mg à des posologies supérieures à la posologie maximale recommandée (60mg par jour) chez environ un quart des patients a pour résultat « une surconsommation qui comporte des risques pour la santé publique et se traduit par des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie » .

Le communiqué ajoute que les autres dosages forts de benzodiazépines anxiolytiques sont également examinés.

## **2. Aspects économiques**

Les études économiques sur l'anxiété, son coût et le coût de ses traitements pour la société demeurent éparses.

Il est cependant indispensable de souligner trois points essentiels :

- si les thérapeutiques de l'anxiété ont un coût, la pathologie en a un également, puisqu'elle constitue un handicap important pour le patient (incapacité totale ou partielle à travailler, recherche d'une compensation dans l'alcoolisme ou une toxicomanie). Les coûts indirects de la maladie semblent aujourd'hui supérieurs aux coûts directs,
- la chimiothérapie des troubles anxieux et du sommeil constitue pour la société une solution économique si on la compare aux thérapies non médicamenteuses plus onéreuses,

- la consommation de benzodiazépines tend à se réduire depuis une dizaine d'années. La consommation de benzodiazépines s'est accrue rapidement entre leur mise sur le marché, au début des années 60, et le milieu des années 70. Un infléchissement relatif s'est marqué ensuite.

## Chapitre 4. CONCLUSIONS (50)

### 1. Y-a-t-il surconsommation ?

Pour savoir s'il existe réellement une surconsommation de psychotropes, il faudrait connaître les besoins exacts de la population en termes sanitaires et comparer une évaluation de ces besoins théoriques avec la réalité de la consommation.

En revanche, ce que l'on peut affirmer, c'est que pour les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou comme hypnotiques (en incluant les produits apparentés), ainsi que pour les antidépresseurs, la consommation en France est la plus importante des pays d'Europe de population comparable et cela dans des rapports qui vont de 1 à 3, parfois de 1 à 4.

Ce constat ne permet pas d'affirmer qu'il y a une surconsommation par rapport aux besoins mais qu'il existe une très forte consommation par rapport aux pays de comparaison et une tendance marquée (6% par an) à la croissance de la consommation des antidépresseurs.

Qu'il existe un niveau global plus élevé en France de la consommation de tous les médicaments par rapport aux autres pays d'Europe, qu'il existe des classes thérapeutiques non psychotropes qui croissent encore plus vite que les psychotropes, ne change rien à l'affaire et montre peut être simplement qu'il n'y a pas que dans le domaine des troubles psychiques qu'il existe des dysfonctionnements favorisant ces volumes élevés de médicaments.

On peut penser qu'en France, et tout particulièrement en médecine générale, l'inscription d'un médicament psychotrope sur l'ordonnance n'indique pas forcément un diagnostic principal de trouble psychique et n'indique pas non plus forcément un diagnostic qui ne serait qu'en partie psychiatrique. La place fréquente de l'anxiolytique, souvent représenté par une benzodiazépine, en 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> position sur l'ordonnance montre que le médicament psychotrope en médecine courante serait un



médicament d'accompagnement du soin d'autres pathologies plutôt qu'un remède à une pathologie psychiatrique déterminée et diagnostiquée.

Il est donc bien difficile de savoir si la consommation de psychotropes est réellement adaptée aux besoins sanitaires.

## 2. L'avenir

Il existe une considérable extension de l'utilisation d'antidépresseurs bien tolérés au plan des effets secondaires somatiques qui ne doit pas cependant répéter l'extension de l'utilisation des benzodiazépines.

L'apparition de molécules bien supportées physiquement et douées de propriétés psychostimulantes, comme le sont beaucoup d'inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, correspond parfaitement aux besoins d'une tranche de population qui éprouve la nécessité de ressentir un dopage psychique et physique afin de maintenir les performances qu'exigent maintenant les contraintes de la vie sociale et professionnelle.

Les questions qui se posent pour demain concernent l'extension de l'administration de psychotropes à des champs nouveaux de population (par exemple, la RITALINE® pour les enfants hyperactifs), car la logique industrielle conduit à augmenter indéfiniment ses parts de marché.

Cependant, il faut souligner qu'en France, les industriels de la pharmacie sont dans une situation de paradoxe liée à leurs conditions d'exercice.

D'une part, en tant qu'industriels, ils devraient être fiers de l'augmentation de leurs ventes et de leurs chiffres d'affaires comme tous les industriels. D'autre part, en tant que bénéficiaires de l'argent du système de santé, ils doivent faire le gros dos et minimiser leurs performances face aux bailleurs de fond.

Encensés par le Ministère de l'Industrie, surtout pour l'exportation, ils le sont moins par le Ministère de la Santé dès que l'on s'intéresse aux dépenses ou aux risques de santé publique.

Cependant, peut-il exister des compromis qui tiennent compte des légitimes aspirations des industriels à être performants et des nécessités de santé publique qui ne peuvent s'accomoder d'une augmentation sans cesse croissante de médicaments psychotropes ?

**CONCLUSION**

Comme l'ensemble des médicaments, les psychotropes sont l'objet, actuellement, de la part des Pouvoirs Publics et des médias, d'une accusation de « surconsommation », et surtout les anxiolytiques et les hypnotiques.

L'effort des Pouvoirs Publics en matière de maîtrise du coût de la santé par l'instauration notamment des Références Médicales Opposables, est contre-balancé par les actions promotionnelles des fabricants de ces produits auprès, notamment, des médecins généralistes.

Ces derniers, face aux difficultés de leurs patients, provoquent un glissement vers une médicalisation de problèmes avant tout sociaux.

Les psychotropes sont, peut-être, prescrits de façon trop laxiste. Cependant, sans ces médicaments, beaucoup de malades, les déprimés et les anxieux notamment, continueraient de souffrir et de faire souffrir leurs proches.

**BIBLIOGRAPHIE**

ARTICLES ET PERIODIQUES
-------------------------

1. ACTUALITES INNOVATION MEDECINE  
Comment fonctionne un antidépresseur IRSNA : le milnacipran  
Supplément n°45, 1997, 83-85.
  
2. ANONYME  
LYSANXIA® 40mg déremboursé  
La Revue Prescrire, Tome 18, n°182, 1998, 196.
  
3. BOUGEROL T., LANCON C., LLORCA P.M.  
Anxiolytiques  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie, 37-860B50, 1997, 17p.
  
4. BOUVET DE LA MAISONNEUVE O.  
Tranquillisants  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique, 25-420C30, 1991- 6p.
  
5. BRION N., KOLLENBACH K., VAROQUAUX O.  
Les benzodiazépines et apparentés  
Le Moniteur Internat, Tome 6 : Les médicaments, 1996, 273-293.
  
6. COLBOC O.  
Les prescriptions de psychotropes en ville  
Le Pharmacien de France, n°7, 1998, 18-21.
  
7. COMITE de REDACTION de la SOCIETE de PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE  
Antidépresseurs : les anciens et les modernes  
Le Moniteur des pharmacies, n°2170, 1996, 56-58.

8. DANTCHEV N., ALLIAIRE J.F.  
Psychopharmacologie : généralités  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique, 25-420B10, 1993- 2p.
9. GEKIERE C., GINESTET D.  
Hypnotiques  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique, 25-420C50, Novembre 1990- 8p.
10. GERIN L.  
Médicaments psychotropes  
Les cahiers pratiques du Moniteur, le Moniteur des pharmacies, n°2194, 1996, 35-45.
11. GERIN L.  
Les insomnies : de la phyto aux hypnotiques  
Cahier thérapratique, Le Moniteur des Pharmacies, n°2157, 1996, 8p.
12. GINESTET D., KAPSAMBELIS V.  
Neuroleptiques  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique, 25-420B30, 1988, 20p.
13. JOBET I., BEAUVÉRIE P., VANELLE JM.  
Psychotropes  
Lyon pharmaceutique, 45, 5, 1994, 303-318.
14. LEGRAIN M., LECOMTE T.  
La consommation des psychotropes en France et dans quelques pays européens  
Annales Pharmaceutiques Françaises, 56, n°2, 1998, 67-75.
15. LEGRAIN M., LECOMTE T.  
La consommation des psychotropes en France et dans quelques pays européens  
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 181, n°6, 1997.

16. LOO H., POIRIER M.F., KREBS M.O., HARTMANN F., GALINOXSKI A.,  
CHAUCHOT F., OLIE J.P.  
Antidépresseurs  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique, 25-420B50, 1996, 14p.
17. MAFHOUDI M., GRUNSPAN A.  
Antidépresseurs : principes et règles d'utilisation  
Impact internat, Tome n°9, 1996, 309-313.
18. MARUANI G.  
in Réflexions sur la prescription des psychotropes : le bonheur en pilule, en ville ou à  
l'hôpital  
Les conférences médicales de la CNAMTS, 1996, 9-11.
19. OLIE JP., GALLARDA T., PELISSOLO A.  
La consommation des antidépresseurs : usage ou abus ?  
Les Entretiens de Bichat, Thérapeutique et tables rondes, 1996, 295-308.
20. PICOT M.C., ABBAR M., CHEVALIER A., CHASTANG J.F., LUCE D.,  
BONENFANT S.  
Consommation de psychotropes et facteurs associés. Etude en milieu professionnel  
L'encéphale, XXII, 1996, 403-408.
21. RICHARD D., SENON J.L.  
Les neuroleptiques  
Le Moniteur Internat, Tome 6 : Les médicaments, 1996, 239-271.
22. RICHARD D., SENON J.L.  
Les antidépresseurs  
Le Moniteur Internat, Tome 6 : Les médicaments, 1996, 335-361.
23. SAUVAGET F., LEJONC J.L.  
Anxiolytiques : principes et règles d'utilisation  
Impact Internat, Thérapeutique, Tome 9, 1996, 301-305.

## 24. SAUVAGET F., LEJONC J.L.

Neuroleptiques : principes et règles d'utilisation

Impact Internat, Thérapeutique, Tome 9, 1996, 291-297.

## 25. SPADONE C., BOUVET DE LA MAISONNEUVE O., OLIE J.P.

Limitation de la durée maximale de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques

Instantanés médicaux, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie, 37999,1993, 43-46.

## 26. ZARIFIAN E.

in Réflexions sur la prescription des psychotropes. Le bonheur en pilule, en ville ou à l'hôpital

Les Conférences médicales de la CNAMTS, 1996, 5-8.

OUVRAGES
----------

## 27. AGENCE DU MEDICAMENT

Fiches de transparence

Comité Français pour l'Education pour la Santé, (Saint Denis), Octobre 1996, 231p

## 28. ANDEM

Références Médicales Opposables Généralistes

Services Techniques de la CNAMTS, (Paris), 1997, 62p.

## 29. BLAYAC J.P., BILLIARD M., PETIT P.

Hypnotiques, 1107-1126

in GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scientifique française, (Paris), 2<sup>e</sup> édition, 2352p.



30. BOULENGER J.P., ZARIFIAN E.  
Anxiolytiques, 1233-1248  
in GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique : bases de la  
thérapeutique, Expansion scientifique française, (Paris), 2<sup>e</sup> édition, 2352p.
31. COHEN Y.  
Abrégé de pharmacologie  
Editions Masson, (Paris), Juillet 1997, 466p.
32. COLONNA L.  
Antidépresseurs, 29-43  
in GINESTET D., KAPSAMBELIS V., Thérapeutique médicamenteuses des troubles  
psychiatriques de l'adulte, Médecine et sciences Flammarion, (Paris), 1996, 402p.
33. COLONNA L., COSTENTIN J., LEMOINE J.M.  
Antidépresseurs, 1249-1263  
in GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique : bases de la  
thérapeutique, Expansion scientifique française, (Paris), 2<sup>e</sup> édition, 2352p.
34. COLONNA L., ZANN M.  
Diagnostic et traitements des états dépressifs, 150-168  
in GINESTET D., KAPSAMBELIS V., Thérapeutique médicamenteuse des troubles  
psychiatriques de l'adulte, Médecine et Sciences Flammarion, (Paris), 1996, 402p.
35. COSTENTIN J.  
Les médicaments du cerveau  
Editions Odile Jacob Sciences, (Paris), 1993, 335p.
36. DOROSZ P.  
Guide pratique des médicaments  
Editions Maloine, (Paris), 17<sup>e</sup> édition, Novembre 1996, 1661p.

## 37. FENDER P.

Enquête Nationale sur la Pharmacie en Mai 1993  
CNAMTS, mission ESP/RIM, (Paris), Janvier 1996, 122p.

## 38. GINESTET D.

Guide du bon usage des psychotropes  
Doin Editions, (Paris), 1997, 182p.

## 39. GINESTET D., KAPSAMBELIS V., BRION N.

Neuroleptiques, 1209-1232  
in GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique : bases de la  
thérapeutique, Expansion scientifique française, 2<sup>e</sup> édition, 2352p.

## 40. GINESTET D., KAPSAMBELIS V.

Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte  
Médecine Sciences Flammarion, (Paris), 1996, 402p.

## 41. GUIDE NATIONAL DE PRESCRIPTION

Editions du Vidal, (Paris), 1998, 1583p.

## 42. KAPLAN H.I., SADOCK B.J.

Médicaments en psychiatrie  
Editions Pradel, (Paris), 1997, 474p.

## 43. LEGRAIN M. ET Coll.

Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et des tranquillisants en  
France  
SNIP, (Paris), Novembre 1990, 145p.

## 44. LOO H., GALLARDA T.

La maladie dépressive  
Dominos, Editions Flammarion, (Paris), n°137, 1997, 127p.

45. MOULIN M.  
Pharmacologie  
Abrégés Masson, (Paris), 1998, 708p.
46. SENON J.L., RICHARD D.  
Les tranquillisants et les hypnotiques  
Que sais-je ?, Editions Presses Universitaires, (Paris), Août 1997, 125p.
47. SENON J.L., SECHTER D., RICHARD D.  
Mémento de thérapeutique psychiatrique  
Editions Hermann, (Paris), 1996, 290p.
48. TALBERT M., WILLOQUET G.  
Guide de pharmaco  
Editions Lamarre, (Paris), 1997, 481p.
49. VIDAL Dictionnaire  
Editions du Vidal, (Paris), 1998, 2080p.
50. ZARIFIAN E.  
Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes  
en France  
Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, (Paris), Mars 1996, 274p.

**TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b> .....	p 16
---------------------------	------

## **PREMIERE PARTIE : LES DIFFERENTES CLASSES**

<b><u>DE PSYCHOTROPES</u></b> .....	p 18
-------------------------------------	------

<b><u>CHAPITRE 1. Classification des psychotropes</u></b> .....	p 19
---	------

1. Classification classique de Delay et Deniker .....	p 19
---	------

1.1. Les psycholeptiques .....	p 19
--------------------------------	------

1.2. Les psychoanaleptiques .....	p 19
-----------------------------------	------

1.3. Les psychodysleptiques .....	p 19
-----------------------------------	------

2. Classification pratique .....	p 20
----------------------------------	------

2.1. Les neuroleptiques .....	p 20
-------------------------------	------

2.2. Les tranquillisants et hypnotiques .....	p 20
---	------

2.3. Les antidépresseurs .....	p 20
--------------------------------	------

2.4. Les thymorégulateurs .....	p 21
---------------------------------	------

3. Classification pharmacologique .....	p 21
---	------

4. Règles générales de prescription .....	p 22
---	------

<b><u>Chapitre 2. LES NEUROLEPTIQUES</u></b> .....	p 23
--	------

1. Historique .....	p 23
---------------------	------

2. Chimie, biochimie et pharmacologie des neuroleptiques.....	p 24
---	------

3. Effets thérapeutiques des neuroleptiques .....	p 26
---	------

3.1. Triade thérapeutique .....	p 26
---------------------------------	------

3.1.1. Action sédatrice .....	p 26
-------------------------------	------

3.1.2. Action désinhibitrice ou psychostimulante .....	p 27
3.1.3. Action antipsychotique ou réductrice .....	p 27
3.2. Classification clinique .....	p 27
3.2.1. Classification de DENIKER et GINESTET (1972) .	p 27
3.2.2. « L'étoile de Liège » de BOBON (1966) .....	p 29
4. Classification des neuroleptiques .....	p 30
4.1. Phénothiazines .....	p 30
4.2. Butyrophénones et apparentés.....	p 30
4.3. Thioxanthènes .....	p 31
4.4. Benzamides .....	p 31
4.5. Autres structures .....	p 31
4.5.1. Tricycliques .....	p 31
4.5.2. Bicycliques .....	p 31
5. Indications des neuroleptiques .....	p 32
5.1. Psychoses aiguës.....	p 32
5.2. Psychoses chroniques .....	p 32
5.3. Névroses .....	p 32
5.4. En neurologie et dans les affections neuropsychiatriques .....	p 33
5.5. En médecine générale .....	p 33
5.6. En association avec d'autres psychotropes.....	p 34
6. Effets secondaires des neuroleptiques .....	p 34
6.1. Effets secondaires neurologiques .....	p 34
6.1.1. Dyskinésies aiguës .....	p 34
6.1.2. Syndrome parkinsonien .....	p 35
6.1.3. Syndrome hyperkinétique .....	p 35

6.1.4. Dyskinésies tardives .....	p 35
6.2. Effets secondaires neurovégétatifs .....	p 35
6.2.1. Effets cardiovasculaires .....	p 35
6.2.2. Effets sur la régulation thermique .....	p 36
6.2.3. Syndrome malin des neuroleptiques .....	p 36
6.3. Effets secondaires digestifs .....	p 36
6.4. Effets secondaires métaboliques et endocriniens .....	p 37
6.5. Effets secondaires psychiques .....	p 37
6.5.1. Indifférence affective .....	p 37
6.5.2. Réactivations anxieuses .....	p 38
6.5.3. Etats dépressifs .....	p 38
6.5.4. Etats confusionnels .....	p 38
7. Contre-indications des neuroleptiques .....	p 39
7.1. Phénothiazines .....	p 39
7.2. Butyrophénones .....	p 39
7.3. Benzamides .....	p 39
7.4. Clozapine .....	p 39
7.5. Thioxanthènes .....	p 40
7.6. Autres structures .....	p 40
8. Interactions médicamenteuses .....	p 40
9. Quel neuroleptique choisir ? .....	p 41
9.1. Neuroleptiques sédatifs .....	p 41
9.2. Neuroleptiques antihallucinatoires et antidélirants .....	p 41
9.3. Neuroleptiques dits désinhibiteurs .....	p 42
10. Perspectives de recherche .....	p 42

<b><u>Chapitre 3. LES ANXIOLYTIQUES</u></b> .....	p 43
1. Rappels concernant l'anxiété .....	p 44
2. Les anxiolytiques benzodiazépiniques .....	p 44
2.1. Mode d'action .....	p 45
2.2. Classification des benzodiazépines anxiolytiques .....	p 45
2.2.1. Benzodiazépines à demi-vie courte et intermédiaire..	p 45
2.2.2. Benzodiazépines à demi-vie longue .....	p 46
2.3. Indications thérapeutiques .....	p 46
2.3.1. Anxiété généralisée (névrose d'angoisse) et anxiété réactionnelle .....	p 46
2.3.2. Troubles paniques .....	p 46
2.3.3. Troubles du sommeil .....	p 46
2.3.4. Alcoolisme .....	p 47
2.3.5. En dehors de la psychiatrie .....	p 47
2.4. Effets secondaires .....	p 47
2.4.1. Effets sédatifs .....	p 47
2.4.2. Troubles de l'attention .....	p 47
2.4.3. Troubles de la mémoire .....	p 48
2.4.4. Réactions paradoxales .....	p 48
2.4.5. Troubles somatiques .....	p 48
2.5. Intoxications et surdosage .....	p 48
2.6. Dépendance et abus .....	p 49
2.7. Contre-indications .....	p 50
2.8. Interactions médicamenteuses.....	p 50



3. Les carbamates .....	p 51
4. Les antihistaminiques .....	p 52
5. La buspirone .....	p 52
6. Autres médicaments.....	p 53
7. Comment prescrire les anxiolytiques ? .....	p 54
<b><u>Chapitre 4. LES HYPNOTIQUES</u></b> .....	p 56
1. Rappels physiologiques sur le sommeil .....	p 56
2. Classification des hypnotiques .....	p 57
2.1. Benzodiazépines et apparentés .....	p 58
2.2. Hypnotiques barbituriques .....	p 58
2.3. Antihistaminiques .....	p 58
3. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action .....	p 58
3.1. Benzodiazépines et apparentés .....	p 58
3.2. Barbituriques .....	p 59
3.3. Antihistaminiques .....	p 60
4. Stratégies thérapeutiques en fonction du type d'insomnie.....	p 60
4.1. Insomnies occasionnelles .....	p 61
4.2. Insomnies pharmacologiques .....	p 62
4.3. Insomnies chroniques .....	p 62
5. Effets secondaires .....	p 62
5.1. Benzodiazépines et apparentés .....	p 62
5.2. Barbituriques .....	p 63
5.3. Antihistaminiques .....	p 63

6. Contre-indications et précautions d'emploi .....	p 64
6.1. Contre-indications générales .....	p 64
6.2. Contre-indications ponctuelles .....	p 64
6.3. Contre-indications liées à la classe chimique utilisée.....	p 65
6.3.1. Benzodiazépines et apparentés .....	p 65
6.3.2. Barbituriques .....	p 65
6.3.3. Antihistaminiques .....	p 65
7. Interactions médicamenteuses .....	p 65
7.1. Benzodiazépines et apparentés .....	p 65
7.2. Barbituriques .....	p 66
7.3. Antihistaminiques .....	p 66
8. Principes généraux du traitement de l'insomnie .....	p 66
<b><u>Chapitre 5. LES ANTIDEPRESSEURS</u></b> .....	p 69
1. Historique .....	p 69
2. Rappels physiopathologiques sur la dépression .....	p 70
2.1. L'humeur dépressive .....	p 71
2.2. Le ralentissement psychomoteur .....	p 71
2.3. L'anxiété .....	p 72
2.4. Les troubles somatiques .....	p 72
3. Classification des antidépresseurs .....	p 72
3.1. Dérivés imipraminiques .....	p 73
3.2. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) .....	p 73

3.3.	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine..	p 74
3.4.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline .....	p 74
3.5.	Autres antidépresseurs .....	p 74
4.	Mode d'action des antidépresseurs .....	p 75
4.1.	Dérivés imipraminiques .....	p 75
4.2.	IMAO .....	p 75
4.3.	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine..	p 76
4.4.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline .....	p 76
4.5.	Autres antidépresseurs .....	p 77
4.5.1.	Viloxazine (VIVALAN®) .....	p 77
4.5.2.	Miansérine (ATHYMIL®) .....	p 77
4.5.3.	Amineptine (SURVECTOR®).....	p 77
4.5.4.	Médifoxamine (CLEDIAL®) .....	p 77
4.5.5.	Tianeptine (STABLON®) .....	p 77
4.5.6.	Oxaflozane (CONFLICTAN®) .....	p 78
5.	Indications des antidépresseurs .....	p 78
5.1.	Indications psychiatriques .....	p 78
5.2.	Autres indications non psychiatriques .....	p 78
6.	Effets indésirables des antidépresseurs .....	p 79
6.1.	Effets indésirables communs à tous les antidépresseurs..	p 79
6.1.1.	Levée d'inhibition et passage à l'acte suicidaire.....	p 79
6.1.2.	Anxiété et les troubles du sommeil .....	p 80
6.1.3.	Confusion mentale .....	p 80

6.2.	Effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques..	p 80
6.2.1.	Effets anticholinergiques .....	p 80
6.2.1.1.	Effets anticholinergiques centraux.....	p 80
6.2.1.2.	Effets anticholinergiques périphériques.....	p 81
6.2.2.	Effets adrénolytiques .....	p 82
6.2.2.1.	Effets adrénolytiques centraux .....	p 82
6.2.2.2.	Effets adrénolytiques périphériques .....	p 82
6.2.3.	Effets neurologiques .....	p 83
6.2.3.1.	Tremblements et dysarthries.....	p 83
6.2.3.2.	Epilepsie .....	p 83
6.2.4.	Effets neurovégétatifs .....	p 84
6.2.4.1.	Sueurs nocturnes .....	p 84
6.2.4.2.	Troubles sexuels .....	p 84
6.2.4.3.	Troubles cardiaques .....	p 84
6.2.5.	Effets métaboliques .....	p 85
6.2.5.1.	Prise de poids .....	p 85
6.2.5.2.	Avitaminoses B .....	p 85
6.3.	Effets indésirables des antidépresseurs IMAO .....	p 86
6.3.1.	IMAO non sélectifs .....	p 86
6.3.2.	IMAO sélectifs .....	p 86
6.4.	Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine .....	p 87
6.5.	Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	p 87
6.6.	Effets indésirables des autres antidépresseurs .....	p 88
6.6.1.	Miansérine (ATHYMIL®) .....	p 88
6.6.2.	Médifoxamine (CLEDIAL®) .....	p 88
6.6.3.	Tianeptine (STABLON®) .....	p 88
6.6.4.	Amineptine (SURVECTOR®).....	p 88
6.6.5.	Viloxazine (VIVALAN®) .....	p 89

6.6.6. Oxaflozane (CONFLICTAN®)	.....	p 89
7. Contre-indications et précautions d'emploi des antidépresseurs		p 89
7.1. Antidépresseurs imipraminiques	.....	p 89
7.2. Antidépresseurs IMAO	.....	p 90
7.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture sérotonine et antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	.....	p 90
7.4. Autres antidépresseurs	.....	p 91
7.4.1. Amineptine (SURVECTOR®)	.....	p 91
7.4.2. Médifoxamine (CLEDIAL®)	.....	p 91
7.4.3. Miansérine (ATHYMIL®)	.....	p 91
7.4.4. Oxaflozane (CONFLICTAN®)	.....	p 91
7.4.5. Tianeptine (STABLON®)	.....	p 91
7.4.6. Viloxazine (VIVALAN®)	.....	p 92
8. Interactions médicamenteuses des antidépresseurs	.....	p 92
8.1. Antidépresseurs imipraminiques	.....	p 92
8.1.1. Neuroleptiques	.....	p 92
8.1.2. Benzodiazépines	.....	p 92
8.1.3. Anticholinergiques	.....	p 92
8.1.4. Alcool et tabac	.....	p 93
8.2. Antidépresseurs IMAO	.....	p 93
8.2.1. Imipraminiques	.....	p 93
8.2.2. Sérotoninergiques	.....	p 93
8.2.3. Sympathomimétiques	.....	p 93
8.3. Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine	.....	p 94

8.4. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline .....	p 94
8.5. Antidépresseurs non imipraminiques et non IMAO.....	p 94
9. Quel antidépresseur choisir ? .....	p 95
9.1. Choix d'un antidépresseur imipraminique .....	p 96
9.2. Choix d'un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la recapture et de la noradrénaline .....	p 96
9.3. Choix d'un antidépresseur IMAO .....	p 96
9.4. Choix d'un autre antidépresseur .....	p 96

## **DEUXIEME PARTIE : LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES EN FRANCE** .....

p 98

### **Chapitre 1. ASPECTS PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET ECONOMIQUES DE LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES EN FRANCE** .....

p 100

1. Caractéristiques générales du marché des médicaments en France .....	p 101
2. Caractéristiques générales du marché des médicaments psychotropes en France .....	p 103
3. Considérations générales sur la consommation des médicaments psychotropes .....	p 105
3.1. Les spécificités de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques (C. SERMET, CREDES. 1995) .....	p 105

3.1.1. Enquête sur la santé et les soins médicaux en 1991-1992 .....	p 105
3.1.2. Les consommateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques et les motifs de consommation .....	p 106
3.2. La consommation régulière de psychotropes .....	p 108
3.3. Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France (Rapport Legrain) .....	p 109
3.3.1. Du côté des prescripteurs .....	p 109
3.3.2. Du côté des consommateurs .....	p 110
3.4. Etude d'Olivier Colboc (Pharmacien à Fécamp) .....	p 111
3.5. Les psychotropes et l'ordonnance .....	p 113
4. Panorama général de la consommation de médicaments psychotropes en Europe .....	p 113

## **Chapitre 2. ASPECTS QUALITATIFS ET QUANTITATIFS DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES SELON LES CLASSES THERAPEUTIQUES** .....

1. Les anxiolytiques .....	p 116
1.1. Caractéristiques concernant la France .....	p 116
1.2. Comparaison entre la France et certains pays européens	p 117
2. Les hypnotiques .....	p 118
2.1. La situation en France .....	p 118
2.2. Comparaison entre la France et certains pays européens	p 118
3. Les neuroleptiques .....	p 120

3.1. La situation en France .....	p 120
3.2. Comparaison entre la France et certains pays européens .....	p 121
4. Les antidépresseurs .....	p 122
4.1. La situation en France .....	p 122
4.2. Comparaison entre la France et certains pays européens .....	p 123

### **Chapitre 3. CONTROLE DE LA PRESCRIPTION**

#### **DES PSYCHOTROPES**..... p 126

#### 1. Aspects législatifs .....

##### 1.1. Situation générale .....

1.1.1. Au niveau de la prescription .....

1.1.2. Au niveau du remboursement .....

1.1.3. Au niveau de la délivrance .....

##### 1.2. Législation française .....

#### 2. Aspects économiques .....

### **Chapitre 4. CONCLUSIONS**..... p 135

1. Y-a-t-il surconsommation ? .....

2. L'avenir .....

### **CONCLUSION** .....



BON A IMPRIMER N° 18

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

CROGUENNEC (Arnaud). — Etude des médicaments psychotropes et de leur consommation en France. — 159 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1998).

---

**RESUME :**

Dans tous les pays, et en France particulièrement, la consommation de médicaments psychotropes est devenue un problème considéré comme préoccupant en matière de santé publique.

Ceci est surtout le cas pour les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs dont l'utilisation s'est fortement banalisée.

Ainsi, plus de 11 % des adultes prennent régulièrement (au moins une fois par semaine et depuis au moins six mois) un médicament psychotrope.

De 1990 à 1994, les consommations d'anxiolytiques et d'hypnotiques sont restées stables. Cependant, l'évolution totale de la classe des psychotropes est due à l'augmentation des ventes d'antidépresseurs (+ 5,63 % par an en moyenne sur cinq ans). De même, la dépense générée par l'augmentation de la prescription d'antidépresseurs représente une hausse régulière de près de 10 % par an pendant cette même période.

Cependant, même si la consommation des médicaments psychotropes est importante, il ne faut pas oublier que ces médicaments ont permis de transformer radicalement le devenir des malades et d'améliorer la qualité des soins en médecine générale.

C'est la raison pour laquelle il faut réglementer la prescription de ces médicaments afin qu'ils soient utilisés spécifiquement en fonction de symptômes bien déterminés.

---

**MOTS-CLES :**

- Consommation.
  - Psychotrope.
  - Anxiolytique.
  - Neuroleptique.
  - Hypnotique.
  - Antidépresseur.
- 

---

**JURY :** Président : M. le Professeur Jacques BUXERAUD.  
Juges : M. Francis COMBY, Maître de Conférences.  
M. Christian DUBARRY, Docteur en Pharmacie.  
M. Yves NOUAILLE, Docteur en Médecine.

---