

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 143

LA PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS  
PSYCHOTROPES EN MEDECINE SOMATIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Rachida GUAOUGUAOU  
Née le 31 Août 1989 à Tahla (Taza)  
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Prescription – Psychotropes – Médecine somatique.

JURY

<b>Mr. M. Z. BICHRA</b> Professeur de Psychiatrie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. M. KADIRI</b> Professeur de Psychiatrie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. J. MEHSSANI</b> Professeur de Psychiatrie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. A. BOURAZZA</b> Professeur de Neurologie		
<b>Mr. R. ABILKASSEM</b> Professeur de Pédiatrie		
<b>Mr. H. KISRA</b> Professeur de Psychiatrie		



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.  
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouada  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAB Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUCI Mohamed

Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*  
Pr. TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*

Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



### AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



*DEDICACES*

*À Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI  
HASSAN II



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

À

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général*

*des Forces Armées Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE HÉRITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

À

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège.*

À

*TOUTE LA FAMILLE ROYALE*

*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelfattah LOUARAK*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Général*

*Abdelhamid HDA*

*Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Mohammed Abbar*

*Professeur d'urologie*

*Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
Khalid SAIR  
Professeur de chirurgie viscérale  
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech  
En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
Abdelouahed BAITE  
Professeur d'Anesthésie Réanimation  
Directeur de l'E.R.S.S.M  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel  
ZAHNOUN  
Commandant du groupement formation et instruction  
ERSSM  
En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A la mémoire de mes grands parents*

*Ahmed ETTAIB; Roukaya GUAOUGUAOU; Ayad  
GUAOUGUAOU*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir  
ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence,  
sa miséricorde et vous accueillir dans son vaste paradis...*

*A Ma Grand-Mère Roukaya BOU'ALEB*

*Que ce modeste travail, , soit l'expression des vœux  
que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.*

*Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

## *A Mon PAPA ALI GUAOUGUAOU*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin. Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A Ma MAMAN FATIMA ETTAIB*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*A Ma sœur Assia, Son Mari*

*Et sa Fille AMIRA*

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le bonheur et la santé.*

*A Ma sœur Fatima-Ezzahrae*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie, bonheur et réussite dans ta vie personnelle que professionnelle.*

*A Mon frère Soufiane*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité  
et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout  
puissant exhausser tous tes vœux.*

*A Mon Oncle Abdelkader ETTAIB*

*et Son épouse Marie-Thérèse*

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection  
et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie  
professionnelle et personnelle. Veuillez trouver dans ce modeste travail  
ma reconnaissance pour tous vos efforts.*

*A Mon Oncle Mohammed ET'LAIB, Son épouse,  
et Son fils Souhail*

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,  
le respect et l'estime que je vous dois. Je vous dédie en terme  
de reconnaissance pour tout l'encouragement le soutien moral financier  
et gastronomique et en témoignage de gratitude et d'attachement.*

*A ma grande famille*

*Mes tantes, Mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.  
Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude  
d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé,  
longue vie et prospérité.*

## *A MES AMIS ET COLLEGUES*

*En tête de liste Kholoud KRIMI; Mounir JAMALI; Karima SIF NASR; Manaf SABBANI; Sara SLIMANI; Benayad AOURLAH; Salim BENABDEERRAHMANE; Eric LATT; Yassine ATBIB; Hajar ZHAR; Othmane KTAMI; Hassan LAKHCHIDI. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.*

*Au Médecin Professeur Colonel*

*Aziz AOURARH*

*Je souhaite vous remercier de tout cœur du temps  
et de l'attention que vous avez bien voulu me consacrer.*

*Vous avez su m'apporter le soulagement et le soutien que j'espérais.*

*J'ai réellement apprécié de trouver auprès de vous autant  
de réconfort, alors que tant d'incertitudes planaient sur ma santé.*

*J'ai pu m'en remettre à vous en toute confiance,  
ce qui m'a beaucoup aidé et je vais beaucoup mieux.*

# *REMERCIEMENTS*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR  
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. KADIRI  
PROFESSEUR DE PSYCHIATRIE*

*Vous trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance  
tant pour m'avoir accordé votre confiance.  
votre disponibilité, votre écoute, votre gentillesse,  
votre compréhension et surtout votre extrême tolérance m'ont permis  
d'évoluer sereinement au cours de cette longue aventure.  
Je vous remercie pour ces discussions scientifiques,  
ces échanges personnels enrichissants et surtout de m'avoir aidée à  
éteindre cette énorme diode qu'est la thèse, et ce,  
toujours avec le sourire.*

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT  
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.Z. BICHA  
PROFESSEUR DE PSYCHIATRIE*

*Vous êtes un modèle pour la relation que vous entretenez avec les patients et vos étudiants. Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'en suis touchée et reconnaissante.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR J. MEHSSANI  
PROFESSEUR DE PSYCHIATRIE*

*Vous m'avez accompagné avec bienveillance lors de mes premiers pas pour réaliser ce travail. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.*

*Merci pour votre écoute, votre disponibilité et votre bonne humeur.*

*Vous m'avez sensibilisé à la problématique des prescriptions des psychotropes dans la médecine somatique.*

*Vous avez beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doutes et de stress.*

*Sans vous ce travail n'existerait pas.*

*Merci pour votre confiance.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR A. BOURAZZA  
PROFESSEUR DE Neurologie*

*Pour avoir eu l'amabilité d'accepter de juger ce travail.  
Je tiens à manifester ma reconnaissance pour votre gentillesse.  
Vous avez tous mes respects et toute mon admiration.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR Rachid ABILKASSEM  
PROFESSEUR DE Pédiatrie*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement  
porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.  
Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE MONSIEUR*

*LE PROFESSEUR Hassan KISRA*

*PROFESSEUR DE Psychiatrie*

*Je tien a vous remercier cher professeur de me faire bénéficier  
de votre expertise en acceptant de juger ce travail  
et de consacrer du temps à l'examen de ce manuscrit.*

*LISTE DES  
ABREVIATIONS*

<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>BZD</b>	: Benzodiazépines
<b>GABA</b>	: Acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>IMAO</b>	: Inhibiteurs de la monoamine oxydase
<b>IRSNa</b>	: Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
<b>ISR</b>	: Inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine
<b>P. Non Adh</b>	: Patients non adhérents
<b>P.Adh</b>	: Patients adhérents
<b>TOC</b>	: Trouble obsessionnel compulsif

*TABLE DES  
ILLUSTRATIONS*

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Historique des classifications de psychotrope proposés .....	6
<b>Tableau 2</b> : Histoire des antipsychotiques .....	8
<b>Tableau 3</b> : Histoire des antidépresseurs .....	10
<b>Tableau 4</b> : Histoire des sédatifs et des hypnotiques .....	11
<b>Tableau 5</b> : Les principaux repères historiques des stabilisateurs de l'humeur .....	12
<b>Tableau 6</b> : classification des neuroleptiques selon Deniker et Ginestetn (1970). .....	14
<b>Tableau 7</b> : Classification et pharmacocinétique des antipsychotiques .....	17
<b>Tableau 8</b> : Principaux effets secondaires observés avec les antipsychotiques.....	30
<b>Tableau 9</b> : classification et pharmacocinétique des antidépresseurs .....	40
<b>Tableau 10</b> : classification des anxiolytiques .....	62
<b>Tableau 11</b> : classification et pharmacocinétique des Benzodiazépines .....	63
<b>Tableau 12</b> : Benzodiazépines classées par ordre croissant de demi-vie d'élimination .....	65
<b>Tableau 13</b> : Les principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines.....	68
<b>Tableau14</b> : classification des hypnotiques .....	72
<b>Tableau 15</b> : Doses des dérivés des phénothiazines.....	76
<b>Tableau 16</b> : classification des thymorégulateurs .....	79
<b>Tableau 17</b> : Répartition de nombre des médecins par service au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V .....	94
<b>Tableau 18</b> : Résultats de la répartition des participants à l'étude.....	100
<b>Tableau 19</b> : Les autres motifs de prescription indiqués par quelques spécialistes.....	129
<b>Tableau 20</b> : récapitulatif des résultats obtenus dans chaque service .....	133

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : classement bipolaire des neuroleptiques selon Lambert (1963). .....	15
<b>Figure 2</b> : Répartition des prescripteurs selon le statut.....	101
<b>Figure 3</b> : Répartition des prescripteurs selon la spécialité du prescripteur .....	102
<b>Figure 4</b> : Répartition des prescripteurs selon la durée d'exercice du prescripteur .....	103
<b>Figure 5</b> : Répartition de la prescription des antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques par spécialité du prescripteur .....	104
<b>Figure 6</b> : Répartition de la prescription des antidépresseurs (ISRS) par spécialité du prescripteur .....	105
<b>Figure 7</b> : Répartition de la prescription des antidépresseurs inhibiteurs de la .recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) par spécialité du prescripteur.....	106
<b>Figure 8</b> : Répartition de la prescription des autres antidépresseurs, groupes hétérogène par spécialité des prescripteurs .....	107
<b>Figure 9</b> : Répartition de la prescription des benzodiazépines hypnotiques par spécialité du prescripteur .....	108
<b>Figure 10</b> : Répartition de la prescription des hypnotiques analogues structuraux des benzodiazépines par spécialité du prescripteur.....	109
<b>Figure 11</b> : Répartition de la prescription des autres médicaments hypnogènes par spécialité du prescripteur.....	110
<b>Figure 12</b> : Répartition de la prescription des anxiolytiques benzodiazépines par spécialité du prescripteur .....	111
<b>Figure 13</b> : Répartition de la prescription des anxiolytiques agonistes GABA par spécialité du prescripteu.....	112
<b>Figure 14</b> : Répartition de la prescription des neuroleptiques typiques par spécialité du prescripteur .....	113
<b>Figure 15</b> : Répartition de la prescription des neuroleptiques atypiques par spécialité du prescripteur .....	114
<b>Figure 16</b> : Répartition de la prescription de la carbamazépine par spécialité du prescripteur .....	115

<b>Figure 17:</b> Répartition de la prescription de l'acide valproïque par spécialité du prescripteur .....	116
<b>Figure 18:</b> Répartition de la prescription de lamotrigine par spécialité du prescripteur .....	117
<b>Figure 19:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles dépressifs par spécialité du prescripteur .....	118
<b>Figure 20:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles bipolaires par spécialité du prescripteur .....	119
<b>Figure 21:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles psychotiques aigus par spécialité du prescripteur .....	120
<b>Figure 22:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour des autres troubles psychotiques chroniques par spécialité du prescripteur .....	121
<b>Figure 23:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour le trouble panique par spécialité du prescripteur .....	122
<b>Figure 24:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles phobiques par spécialité du prescripteur .....	123
<b>Figure 25:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour les autres troubles anxieux par spécialité du prescripteur .....	124
<b>Figure 26:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour les troubles de conduite alimentaire par spécialité du prescripteur .....	125
<b>Figure 27:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour un syndrome douloureux par spécialité du prescripteur .....	126
<b>Figure 28:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour l'insomnie par spécialité du prescripteur .....	127
<b>Figure 29:</b> Répartition de la prescription des psychotropes pour les agitations par spécialité du prescripteur.....	128
<b>Figure 30:</b> Répartition des médecins initiateurs d'un traitement psychotrope .....	130
<b>Figure 31:</b> L'observance thérapeutique d'un traitement psychotrope.....	130
<b>Figure 32:</b> Fréquence de prescription des psychotropes par service.....	131
<b>Figure 33:</b> Répartition de la source des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes.....	132

# *TABLE DES MATIÈRES*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	4
I. INTRODUCTION .....	5
II. HISTORIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES.....	8
II. 1 LES ANTIPSYCHOTIQUES.....	8
II. 2 LES ANTIDEPRESSEURS.....	10
II. 3 LES ANXIOLYTIQUES ET LES HYPNOTIQUES .....	11
II. 4 LES THYMOREGULATEURS .....	11
<b>CHAPITRE 1 : LES ANTIPSYCHOTIQUES</b> .....	13
I. DEFINITION .....	13
II. CLASSIFICATIONS .....	14
II.1 Classification pharmacologique.....	14
II.1.1. Classification de Deniker et Delay (1952) :	14
II.1.2. Classification de LAMBERT (1963) .....	15
II.1.3 Classification de Colonna et Petit (1978).....	15
II.2. Classification chimique .....	15
II.1. 1. Les phénothiazines et apparentés.....	16
II.1.2. Les butyrophénones et dérivés.....	16
II.1.3. Les dibenzodiazépines.....	16
II.1.4 Les Benzamides .....	16
II.1.5. Thioxanthènes.....	17
III. PHARMACOCINETIQUE .....	18
IV. MECANISME D’ACTION.....	19
V. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES .....	19
V.1. Effets Neurologiques .....	19
V.2. Effets métaboliques.....	21
V.3. Effets cardiaques.....	21
V.4. Autres.....	22
VI. INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	23

VI.1. Episodes psychotiques aigu .....	23
VI.2. Agitation aigue .....	23
VI.3. Trouble bipolaire décompensé : épisodes manque, dépressif et mixte .....	24
VI.4. Syndrome confusionnel .....	24
VI.5. Crise suicidaire.....	25
VI.6. Anxiété majeure et insomnie.....	25
VI.7. Etat de stress aigu et état de stress post-traumatique.....	26
VI.8. Analgésique et antipruritique .....	26
VI.9. Troubles psychotiques chroniques .....	27
VI.10. Trouble bipolaire .....	28
VI.11. Episode dépressif caractérisé, trouble unipolaire .....	28
VI.12. Démences et autres troubles neurodégénératifs .....	29
VI.13. Trouble de la personnalité de type borderline.....	30
VII. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES .....	33
VII.1. Médicamenteuses .....	33
VII.2. Tabac et alcool .....	33
VIII. PRINCIPALES REGLES DE PRESCRIPTION.....	34
<b>CHAPITRE 2 : LES ANTIDEPRESSEURS.....</b>	<b>35</b>
I. DEFINITION .....	35
II. CLASSIFICATION.....	35
II.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques .....	35
II.2. Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et la noradrénaline (IRSNa).....	36
II.3. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).....	36
II.4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	36
II.5. les antidépresseurs autres, groupe hétérogène.....	38
II.6. Agomélatine.....	38
III. PHARMACOCINETIQUE .....	38
III.1. Inhibiteurs du recaptage des neurotransmetteurs .....	38
III.2. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	39
IV. MECANISME D’ACTION.....	41

IV.1. L'hippocampe, un acteur dans la régulation de l'humeur .....	41
IV.2. Dépression, facteur neurotrophique et neurogenèse chez l'adulte .....	42
IV.3. Antidépresseurs de mécanisme d'action innovant .....	42
V. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES .....	43
V.1. Action sur l'humeur, ou thymoanaleptique, ou antidépressive .....	43
V.2. Action sur l'anxiété.....	44
V.3. Action de stimulation psychomotrice .....	44
V.4.Action sur le sommeil .....	44
V.5.Action antalgique.....	44
VI. INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	45
VI.1 États dépressifs.....	45
VI.1.1 État dépressif majeur .....	45
VI.1.2. Dysthymie .....	47
VI.1.3. Dépression atypique.....	47
VI. 1.4. Dépression du sujet âgé .....	48
VI.1.5. Dépression de l'enfant .....	48
VI.1.6. Dépressions saisonnières .....	49
VI.1.7. Dépressions symptomatiques d'une affection organique .....	49
VI.1.8. États dépressifs associés à une symptomatologie anxieuse .....	49
VI.1.9. États dépressifs et personnalités pathologiques .....	49
VI.1.10. Dépressions au cours des psychoses chroniques.....	50
VI.2. Autres affections psychiatriques .....	50
VI.2.1. Trouble panique et agoraphobie .....	50
VI.2.2. Anxiété généralisée.....	51
VI.2.3. Trouble obsessionnel compulsif (TOC).....	51
VI.2.4. Troubles des conduites alimentaires.....	52
VI.2.5. Psychoses chroniques .....	52
VI.2.6. Maladies psychosomatiques.....	53
VI.2.7. Troubles du sommeil .....	53
VI.2.8. Affections en pédopsychiatrie.....	53

VI.2.9. Affections neurologiques .....	54
VI.2.10. Céphalées et migraines .....	54
VI.2.11. Maladie de Parkinson et syndrome parkinsonien.....	55
VI.3. Pathologie générale .....	55
VI.3.1. Syndromes douloureux .....	55
VI.3.2. Ejaculation précoce.....	55
VI.3.3. Troubles gastro-intestinaux.....	56
VI.3.4. Syndrome prémenstruel .....	56
VII. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES .....	57
VII.1. Interactions médicamenteuses à rechercher avec des antidépresseurs tricycliques.....	57
VII.2. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (ISRS).....	57
VII.3. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (IRSNa) .....	60
VII.4. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (IMAO) .....	60
<b>CHAPITRE 3 : LES ANXIOLYTIQUES .....</b>	<b>61</b>
I. DEFINITION .....	61
II. CLASSIFICATION.....	61
II.1. Les anxiolytiques benzodiazépines.....	62
II.1.1. Benzodiazépines (BZD) .....	62
II.1.2. Classification des (BDZ) .....	62
II.1.3. Mécanisme d'action .....	63
II.1.4. Pharmacocinétique .....	64
II.1.5. Indications .....	66
II.1.6. Effets indésirables.....	66
II.1.7. contre-indications.....	67
II.1.8. Interactions pharmacologiques .....	68
II.2. Les anxiolytiques non-benzodiazépines .....	69
II.2.1. Médicaments non antidépresseurs agissant sur les récepteurs sérotoninergiques ...	69
II.2.1.1. Azapirones : Buspirone .....	69
II.2.1.2. 5-HT <sub>2</sub> -bloqueurs .....	69
II.2.1.3. 5-HT <sub>3</sub> -bloqueurs.....	69

II.2.2. Antihistaminiques .....	70
II.2.3. Carbamates : Méprobamate .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
II.2.4. Antipsychotiques.....	70
II.2.5. $\beta$ -bloquants .....	70
II.2.6. Prégabaline .....	70
II.3. Antidépresseurs comme traitement au long cours des troubles anxieux.....	71
<b>CHAPITRE 4 : LES HYPNOTIQUES</b> .....	71
I. DEFINITION .....	71
II. CLASSIFICATION.....	72
II.1. Les hypnotiques benzodiazépines.....	74
II.1. 1. Benzodiazépines (BZD) .....	74
II.1. 1.1. Benzodiazépines à demi-vie longue .....	74
II.1.1.2. Benzodiazépines à demi-vie courte.....	74
II.1.2. Cyclopyrrolones et imidazopyridines .....	74
II.1.2.1. Le zolpidem .....	75
II.2. Les hypnotiques non-benzodiazépines.....	75
II.2.1. Carbamates .....	75
II.2.2. Hydroxyzine .....	75
II.2.3. Hypnotiques dérivés des phénothiazies non neuroleptiques .....	75
II.2.3. Neuroleptiques utilisés comme hypnotiques .....	76
II.2.4. Hydrate de chloral.....	76
II.2.5. Antidépresseurs.....	76
II.2.6. $\alpha$ 2-bloqueurs .....	77
<b>CHAPITRE 5 : THYMOREGULATEURS</b> .....	78
I. DEFINITION .....	78
II. CLASSIFICATION.....	79
II.1. Lithium.....	79
II.2. Pharmacocinétique.....	79
III. MECANISME D'ACTION .....	80
III.1. Modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire .....	80

III.2 Modifications des activités enzymatiques et de l'effet des seconds messagers.....	81
III.3. Action sur les neuromédiateurs centraux.....	81
III.4 Modifications métaboliques.....	81
IV. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....	81
V. INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	82
VI. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES.....	82
VII. REGLES DE PRESCRIPTION.....	83
VIII. ANTICONVULSIVANTS.....	84
VIII. 1. Acide valproïque.....	84
VIII.2. Valpromide (Dépamide®).....	85
VIII.3. Carbamazépine (TégrétoI®).....	86
VIII.4. Lamotrigine, (Lamictal®).....	88
IX. AUTRES THYMOREGULATEURS.....	89
IX.1. Amisulpride (Solian®).....	89
IX.2. Aripiprazole (Abilify®).....	89
IX.3. Clozapine (Léponex®).....	89
IX.4. Rispéridone (Risperdal®).....	90
IX.5. Olanzapine (Zyprexa®).....	90
<b>DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>91</b>
<b>I. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>93</b>
I.1. Type de l'étude.....	93
I.2. Période de l'étude.....	93
I.3. Lieu de l'étude.....	93
I.4. Mode d'administration.....	93
I.5. Questionnaire.....	94
I.5.1. Statut du prescripteur.....	94
I.5.2. Spécialité du prescripteur.....	95
I.5.3. Durée d'exercice.....	95
I.5.4. Prescription des psychotropes.....	95
I.5.5 Motifs de prescription.....	96

I.5.6. L'initiateur du traitement .....	97
I.5.7. L'observance thérapeutique .....	97
I.5.8. Fréquence de prescription .....	97
I.5.9. Sources des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes .....	97
<b>II. RESULTATS</b> .....	<b>99</b>
II.1 Difficultés rencontrés lors de l'étude .....	99
II.1.1 Le biais de sélection : .....	99
II.1.2. Facteur temps .....	99
II.2. Statut du prescripteur .....	101
Figure 2 : Répartition des prescripteurs selon le statut .....	101
II.3. Spécialité du prescripteur .....	101
Figure 3 : Répartition des prescripteurs selon la spécialité du prescripteur .....	102
II.4. Durée d'exercice des médecins prescripteurs .....	103
Figure 4 : Répartition des prescripteurs selon la durée d'exercice du prescripteur .....	103
II.5. Prescription des psychotropes .....	103
II.5.1 Antidépresseurs .....	103
II.5.1.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques .....	103
II.5.1.2 Les antidépresseurs (ISRS) .....	105
II.5.1.3 Les antidépresseurs (IRSNa) .....	106
II.5.1.4. Les autres antidépresseurs, groupe hétérogènes .....	107
II.5.2. Hypnotiques .....	108
II.5.2.1. Hypnotiques benzodiazépines .....	108
II.5.2.2. Hypnotiques analogues structuraux des benzodiazépines .....	109
II.5.2.3. Autres médicaments hypnogènes .....	110
II.5.3. Anxiolytiques .....	111
II.5.3.1. Anxiolytiques benzodiazépines .....	111
II.5.3.2. Anxiolytiques agonistes GABA .....	112
II.5.4. Neuroleptiques .....	113
II.5.4.1. Neuroleptiques typiques .....	113
II.5.4.2 Neuroleptiques atypiques .....	114



II.5.5. Thymorégulateurs .....	115
II.5.5.1. Lithium .....	115
II.5.5.2. Carbamazépine.....	115
II.5.5.3. Acide valproïque .....	116
II.5.5.4. Lamotrigine.....	117
II.6. Motifs de prescription .....	118
II.6.1. Trouble dépressif.....	118
II.6.2. Trouble bipolaire.....	119
II.6.3. Troubles psychotiques aigus.....	120
II.6.4. Schizophrénie.....	121
II.6.5. Autres troubles psychotiques chroniques .....	121
II.6.6. Trouble panique .....	122
II.6.7. Troubles phobiques .....	123
II.6.8. Autres troubles anxieux.....	124
II.6.9. Trouble de conduite alimentaire .....	125
II.6.10. Syndrome douloureux .....	126
II.6.11 Insomnie .....	127
II.6.12. Agitations.....	128
II.6.13. Autres motifs de prescription.....	129
II.7. L'initiateur du traitement.....	130
II.8. L'observance thérapeutique.....	130
Figure 31: L'observance thérapeutique d'un traitement psychotrope.....	130
II.9. Fréquence de prescription .....	131
II.10. Sources des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes.....	132
<b>III. DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE DE TRAVAIL.....</b>	<b>137</b>
III.1 Profil du prescripteur .....	137
III.1.1 Statuts du prescripteur.....	137
III.1.2 Spécialité des prescripteurs .....	137
III.1.3 Durée d'exercice.....	138
III.2. La prescription des psychotropes .....	138

III.3. Services médicaux .....	138
III.3.1. Dermatologie .....	138
III.3.2 Oncologie, hématologie clinique .....	139
III.3.3 Médecine interne .....	140
III.3.4 Neurologie .....	140
III.3.5 Pédiatrie.....	141
III.3.6. Rhumatologie .....	142
III.3.7. Urgences.....	143
III.4. Services chirurgicaux.....	146
III.4.1. Gynéco-obstétriques .....	146
III.4.2. Urologie.....	147
III.4.3. Neurochirurgie.....	147
III.4.4. Chirurgie viscérale.....	148
III.4.5. Chirurgie cardiovasculaire .....	148
III.4.6. Ophtalmologie .....	149
III.4.7. Oto-rhino-laryngologue (ORL) .....	149
III.5. Autres spécialités .....	149
III.5.1. Chirurgie Traumato-Orthopédique .....	150
III.5.2. Chirurgie Thoracique .....	150
<b>CONCLUSION</b> .....	151
<b>RESUMES</b> .....	153
<b>ANNEXES</b> .....	156
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	161

# *INTRODUCTION*

De nos jours, la prévalence est plus en plus élevée des troubles anxieux et des troubles du sommeil, liée à certaines pathologies, à certaines conditions de vie tels que la précarité, le stress et l'échec, place les médicaments psychotropes, parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde. À ce titre, le dernier rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) sur la situation de la santé mentale dans le monde, a révélé que 4,5% de la population Marocaine souffrent de troubles dépressifs et d'anxiété.

Et donc le fait de s'interroger sur les modalités d'utilisation des médicaments psychotropes en population revient à se questionner sur la représentation des troubles mentaux chez les médecins et dans la population générale. Ces prescriptions sont en effet le reflet d'une pratique médicale, elle-même soumise aux représentations sociales et culturelles des maladies mentales. Quoi qu'il en soit, le fait qu'un nombre élevé et croissant de sujets soient exposés aux psychotropes en fait un sujet important de santé publique.

Les enquêtes sur les pratiques de prescriptions des psychotropes en général, et des classes médicamenteuses des psychotropes en particulier, sont rares dans les hôpitaux marocains.

Au cours de nos stages dans le cadre de cursus de formation aussi bien dans les pharmacies d'officines qu'au dans les pharmacies hospitalières, que nous avons constaté la prescription importante des médicaments psychotropes chez les différents praticiens.

Notre curiosité nous a poussées à nous informer dans notre entourage, parmi les amis, les collègues et les voisins, et nous nous sommes rendu compte que la consommation de ces produits était assez importante.

Cet état des choses nous a interpellées et nous avons voulu approfondir notre questionnement. C'est ainsi que l'idée de faire notre sujet de thèse sur la prescription des psychotropes en médecine somatique a germé dans notre esprit.

Notre travail, qui sera la première enquête s'intéressant à la prescription des médicaments psychotropes en médecine somatique à l'échelle de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, voire même à l'échelle nationale, est une tentative pour évaluer les attitudes des médecins autres que psychiatres, tous statuts confondus, par rapport à la prescription des médicaments psychotropes ainsi que sa fréquence en vue de proposer, éventuellement, des recommandations pour leur usage rationnel.

Une étude bibliographique de chaque psychotrope a été réalisée dans sa pharmacologie.

Dans la partie pratique, un questionnaire qui a retenu toute notre attention car les questions devaient être claires, précises et cibler toutes les facettes du problème. Ce formulaire d'enquête informative (annexe 1) a été distribué à tous les médecins de tous les services médico-chirurgicaux. Sous l'anonymat, ils ont accédé à notre demande et ils nous ont ainsi fourni la base de notre étude pratique. Les résultats sont discutés et comparés à ceux de la littérature.

*Première partie :*  
*Données bibliographiques*

## I. INTRODUCTION

L'histoire de la psychopharmacologie moderne est courte. Elle a débuté il y a presque un demi-siècle après que l'on ait montré les effets : des benzodiazépines sur l'anxiété, des barbituriques sur le sommeil, des neuroleptiques sur les symptômes psychotiques et des antidépresseurs sur les troubles dépressifs. [1]

J.DELAY (1957) a défini les psychotropes comme « L'ensemble des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger du type de cette modification. Cependant il faut en restreindre l'acceptation aux seuls corps dont l'action essentielle ou bien l'un des effets principaux s'exerce sur le psychisme »

De nombreuses substances ont des effets psychotropes mais on regroupe sous le terme « psychotropes » celles qui exercent leur effet principal sur le psychisme et les comportements. Delay et Deniker ont distingué trois types de psychotropes :

- Psychosédatifs qui freinent l'activité normale ou pathologique parmi lesquels les hypnotiques, les anxiolytiques et les neuroleptiques
- Psychostimulants qui stimulent l'activité : nooanaleptiques ou médicaments de l'éveil, thymoanaleptiques ou antidépresseurs
- Psychodysleptiques ou perturbateurs de l'activité psychique et comportementale qui n'ont pas leur place en thérapeutique : il s'agit des hallucinogènes tels que cannabis, héroïne, cocaïne, etc.

À partir des années soixante-dix il a fallu ajouter une quatrième catégorie : les psycho-isoletptiques ou thymorégulateurs qui, tels les sels de lithium, préviennent les récurrences dysthymiques. Le tableau 1 regroupe un certain nombre de classifications connues.

**Tableau 1 : Historique des classifications de psychotrope proposés**

psychotomimétiques	Psychodysléptiques	Médicaments stimulants Anciens <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphétamine</li> <li>• Méthylamphétamine</li> </ul> Récents <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthylphénidate</li> <li>• Iproniazide</li> <li>• Azacyclonol</li> </ul>
<b>Labhardt (1959-1965)</b>	<b>Launay (1961)</b>	<b>Arnold &amp; Hoff (1962)</b>
<b>Psycholéptiques</b> Hypnotiques Tranquillisants Neuroléptiques <b>Psychoanaleptiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymoléptiques</li> <li>• Thymériques</li> </ul> Psychotoniques <b>Psychodysléptiques</b>	Régulateurs de l'anxiété et de l'éréthisme neuro-végétatifs Psychorégulateurs de l'éréthisme de la pensée et de l'automatisme. Psychomoteurs Antihallucinatoires et antidélirants. Médications antidépressives <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abattement de la personnalité</li> <li>• Anxiété, émotivité.</li> </ul> Médications des cénestopathies et des syndromes de dépersonnalisation Régulateurs de l'initiative psychomotrice et anticataleptique Régulateurs des troubles de la conscience Médications du sommeil	Narcotiques Sédatifs Tranquillisants Neuroléptiques Antidépresseurs <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imipramine</li> <li>• Hydrazines</li> </ul> Stimulants psycho-stimulants Phantastika
<b>Brisset &amp; Richard(1962)</b>	<b>Ey (1962)</b>	<b>Kraines (1963)</b>
<b>Hypnotiques</b> <b>Neuroléptiques</b> <b>Sédatifs ou tranquillisants</b> <b>Morphiniques</b> Opium, morphine et dérivés, dérivés synthétiques <b>Antidépresseurs</b> IMAO Imipramine <b>Autres médications neuro-psychotropes</b>	<b>Neuro- et psychodépresseurs</b> Sédatifs traditionnels Alcaloïdes antispasmodiques Antiparkinsoniens synthétiques Hypnotiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbituriques</li> <li>• bromures</li> <li>• chloral</li> </ul> Anticonvulsivants Curarisants Neuroléptiques	<b>Sédatifs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bromures</li> <li>• Barbituriques</li> <li>• Ectylurée</li> <li>• Gluthétimide</li> </ul> <b>Phénothiazines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazines</li> <li>• Fluphénazine</li> <li>• Perphénazine</li> <li>• Prochlorprémazine</li> <li>• Prométhazine</li> </ul>

<p>Modificateurs du système nerveux autonome</p> <p>Amphétamines et leurs substituts</p> <p>Autres psychotoniques</p> <p>Ganglioplégiques</p> <p>Curarisants de synthèse</p> <p>Centrophénoxine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazine</li> <li>• Résépine et résépiniques</li> <li>• Phénothiazines majeures</li> <li>• Butyrophénones</li> <li>• Autres phénothiazines</li> <li>• Autres butyrophénones</li> <li>• Neuroleptiques qui font la transition avec les tranquillisants</li> </ul> <p><b>Tranquillisants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relaxants</li> <li>• Dérivés des hypnotiques carbinols</li> <li>• Dérivés du benzhydrol</li> <li>• Tranquillisants anticholinergiques</li> <li>• Sulfones halogénées</li> </ul> <p><b>Psycho-analeptiques et antidépresseurs</b></p> <p>Antidépresseurs ou thymo-analeptiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs de la MAO</li> <li>• Imipéamine</li> <li>• Triméproprimine</li> </ul> <p>Stimulants de la vigilance</p> <p>Psychotoniques dérivés du benzhydrol</p> <p>Analeptiques simples du système nerveux</p> <p>Toniques nervins classiques</p> <p><b>Psychotomimétiques ou psychodysléptiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trifluopérazine</li> </ul> <p>Résépine</p> <p>Inhibiteurs polysynaptiques</p> <p>Psycho-énergisateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphétamines</li> <li>• Inhibiteurs de la MAO</li> <li>• Autres antidépresseurs</li> <li>• Autres stimulants</li> </ul> <p>Myorelaxants</p> <p>Antispasmodiques viscéraux et antisécrétoires</p>
<b>Haase (1966)</b>	<b>Leed &amp; Levine (1970)</b>	<b>Lambert (1979)</b>
<p>Hypnotiques</p> <p>Tranquillisants</p> <p>Neuroleptiques</p> <p>Antidépresseurs</p> <p>Stimulants</p> <p>Psychotika</p>	<p>Hypnotiques</p> <p>Tranquillisants</p> <p>Neuroleptiques</p> <p>Antidépresseurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tricycliques</li> <li>• IMAO</li> </ul> <p>Psychotomimétiques</p>	<p><b>Psychotropes syndromiques</b></p> <p>Antipsychotiques (neuroleptiques)</p> <p>Antidépresseurs</p> <p>Thymorégulateurs</p> <p>Médications de l'alcoolisme</p> <p><b>Psychotropes symptomatiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypnotiques</li> <li>• Anxiolytiques</li> <li>• Anticarbactériels</li> </ul> <p>Stimulants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychotoniques</li> <li>• Nooanaleptiques</li> </ul>

## II. HISTORIQUE

### II.1 LES ANTIPSYCHOTIQUES

C'est en 1952 que les psychiatres français, Jean Delay et Pierre Deniker, mettent en évidence les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine, ouvrant la voie au développement d'une nouvelle classe de psychotropes, initialement dénommés « neuroleptiques », compte tenu des effets secondaires neurologiques des premières molécules. [2]. Cette découverte marquera une étape essentielle dans la prise en charge des patients souffrant de troubles psychotiques car les traitements antérieurs étaient avant tout à visée sédatrice. [3]. Cette classe médicamenteuse s'est ensuite considérablement enrichies et on préfère aujourd'hui utiliser le terme « d'antipsychotique » en référence à leur action thérapeutique ; les molécules plus récentes ont en effet des mécanismes d'action différents et présentent moins d'effets secondaires extrapyramidaux [4].

**Tableau 2 : Histoire des antipsychotiques [5] [6] [7] [8]**

<b>Antiquité</b>	La plante <i>Rauwolfia serpentina</i> , contenant de la réserpine, est utilisée pour apaiser les « troubles de l'âme » et pour combattre l'insomnie.
<b>1845</b>	Le terme « psychose » est utilisé pour la première fois par le médecin autrichien Von Feuchtersleben.
<b>1900</b>	En Allemagne, Kraepelin fonde le premier laboratoire de psychopharmacologie, dans lequel il évalue le pouvoir thérapeutique des psychotropes chez l'humain.
<b>1911</b>	Bleuler décrit les quatre A comme symptômes primaires de la schizophrénie : ambivalence, affect déprimé, associations d'idées perturbées et autisme.
<b>1931</b>	Sen et Bose publient le premier rapport sur l'usage de la réserpine dans le traitement de l'insanité.
<b>1933</b>	Sakel se sert du choc insulinique (coma hypoglycémique résultant d'une chute du taux de sucre dans le sang) pour traiter la schizophrénie.
<b>1934</b>	Von Meduna met à profit les convulsions provoquées par le cardiazol pour traiter la schizophrénie.

<b>1937</b>	Cerletti et Bini introduisent l'électrochoc pour traiter les psychoses. Le passage d'un bref courant électrique dans le cerveau permet de déclencher une crise convulsive, suivie parfois d'une amnésie (perte de mémoire) qui soulage certains patients.
<b>1950</b>	Charpentier synthétise la chlorpromazine, un antipsychotique de la classe des phénothiazines.
<b>1952</b>	La chlorpromazine est utilisée par Laborit pour traiter les patients souffrant de manie puis par Delay et Deniker en psychiatrie. C'est le début de la psychopharmacologie moderne.
<b>1958</b>	Janssen découvre les propriétés antipsychotiques de l'halopéridol, une butyrophénone dont la structure chimique est complètement différente de celle de la chlorpromazine.
<b>1959</b>	Le chlorprothixène est le premier antipsychotique de type thioxanthène à être commercialisé.
<b>Années 1960</b>	Expansion rapide de la recherche en psychopharmacologie et naissance de diverses théories sur les mécanismes d'action des psychotropes. L'efficacité clinique de plusieurs psychotropes est fermement établie pendant cette décennie.
<b>1960-2002</b>	L'élucidation du rôle des amines biogènes et de leurs récepteurs centraux aide grandement à comprendre les causes des maladies mentales. La mise au point de nouveaux médicaments antipsychotiques, notamment les antipsychotiques atypiques, a un impact considérable dans la pratique de la psychiatrie.
<b>2002</b>	La cartographie du génome humain ouvre la voie à l'étude approfondie des aspects génétiques des psychoses.

## II.2 LES ANTIDEPRESSEURS

Le premier antidépresseur, l'imipramine, fut synthétisé dans l'espoir de donner naissance à une autre catégorie chimique de neuroleptiques. Alors que son action réductrice des psychoses ne s'avérait pratiquement nulle, les travaux de Kuhn [9] montraient en 1957 l'efficacité de cette molécule dans le traitement des mélancolies et concluaient à son activité antidépressive. La classe des antidépresseurs tricycliques était née. Par la suite, les travaux de Glowinski et Axelrod [10] ainsi que ceux de Carlsson [11] montraient que les antidépresseurs empêchent la recapture de monoamine sécrétée par les neurones. La théorie monoaminergique des antidépresseurs allait se développer [16].

**Tableau 3 : Histoire des antidépresseurs [7] [12]**

<b>1984</b>	Freud recommande l'emploi de la cocaïne pour soulager la dépression.
<b>1900</b>	En Allemagne, Kraepelin fonde le premier laboratoire de psychopharmacologie et il y évalue le potentiel thérapeutique de divers psychotropes chez l'humain.
<b>1973</b>	Cerletti et Bini introduisent l'électrochoc pour traiter les dépressions. Le passage d'un bref courant électrique dans le cerveau permet de déclencher une crise convulsive, suivie d'une amnésie (perte de mémoire)
<b>1952</b>	Zeller constate que l'iproniazide, un agent antituberculeux qui améliore l'humeur des patients atteints de tuberculose, est un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO).
<b>1958</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kline démontre des effets antidépresseurs de l'iproniazide.</li><li>• Kuhn établit l'efficacité de l'imipramine dans le traitement de la dépression.</li></ul>
<b>1960</b>	Expansion rapide de la recherche en psychopharmacologie et formulation de diverses théories sur les mécanismes d'action des psychotropes. L'efficacité clinique de plusieurs antidépresseurs est établie durant cette décennie.
<b>1987</b>	Introduction de la fluoxétine, le premier inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS)
<b>1990-2002</b>	La mise au point de nouveaux médicaments antidépresseurs moins toxiques ouvre de nouveaux horizons dans le traitement de la dépression.

## II.3 LES ANXIOLYTIQUES ET DES HYPNOTIQUES

Durant l'époque allant de la mise sur le marché du phénobarbital en 1912 à l'avènement des benzodiazépines au début des années 1960, les barbituriques ont été les sédatifs-hypnotiques les plus utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie. L'introduction des benzodiazépines, plus sécuritaire, a conduit au remplacement progressif des barbituriques et, aujourd'hui, ces derniers ne sont que très rarement prescrit, tandis que les benzodiazépines constituent les psychotropes les plus utilisés dans le monde.

Les principaux jalons de l'histoire des sédatifs et des hypnotiques sont indiqués au tableau 4.

**Tableau 4 : Histoire des sédatifs et des hypnotiques [12] [13]**

<b>Antiquité</b>	Les boissons alcooliques et les potions contenant de l'opium, du haschisch et diverses herbes sont utilisées pour apaiser l'esprit et pour provoquer le sommeil
<b>1853</b>	Le bromure est le premier agent administré spécialement comme sédatif, puis comme hypnotique. Suivront l'hydrate de chloral, le paraldéhyde, l'uréthane et le sulfonal.
<b>1864</b>	Von Bayer synthétise l'acide barbiturique dont dériveront plus tard les barbituriques.
<b>1903</b>	Fisher et Von Mering proposent en thérapeutique le barbital ou acide diéthylbarbiturique qui est le premier barbiturique introduit sur le marché.
<b>1912</b>	Mise sur le marché du phénobarbital.
<b>1912-1960</b>	Plus de 2500 barbituriques sont synthétisés et étudiés. Une cinquantaine d'entre eux sont commercialisés. Cependant les médecins constatent que ces puissants sédatifs-hypnotiques sont toxicomanogènes et présentent un risque élevé d'intoxication mortelle (Volontaire ou accidentelle).
<b>Années 1950</b>	Introduction de méprobamate.
<b>1957</b>	Sternbatch synthétise le chlorodiazépoxyde
<b>1960</b>	Mise sur le marché du chlorodiazépoxyde (Librium <sup>®</sup> ), la première benzodiazépine.
<b>1963</b>	Mise sur le marché du diazépam (Valium <sup>®</sup> ), la deuxième benzodiazépine.
<b>1960-2002</b>	Plus de 3000 benzodiazépines sont synthétisés. Environ 35 d'entre elles sont commercialisées dans le monde.

## II.4 LES THYMOREGULATEURS

Les principaux repères historiques des stabilisateurs de l'humeur sont résumés au tableau 5.

**Tableau 5 : Les principaux repères historiques des stabilisateurs de l'humeur [7] [8] [9] [14].**

<b>Antiquité</b>	La réserpine, extraite de la plante <i>Rauwolfia serpentina</i> , est utilisée pour apaiser les « troubles de l'âme » et pour combattre l'insomnie
<b>1900</b>	Kraepelin fonde le premier laboratoire de psychopharmacologie en Allemagne et évalue le potentiel thérapeutique des psychotropes chez l'humain.
<b>1949</b>	Cade découvre les propriétés antimaniaques du lithium.
<b>1954</b>	Schou confirme l'efficacité du lithium dans la traitement de la manie et dans les rechutes maniaco-dépressives.
<b>1970</b>	Début d'utilisation en psychiatrie des sels de lithium aux Etats-Unis.
<b>1990-2002</b>	L'efficacité limitée et les effets indésirables du lithium incitent à chercher d'autres thérapies. La carbamazépine et l'acide valproïque sont à ce jour les meilleures alternatives pour traiter le trouble affectif bipolaire.

# CHAPITRE 1 : LES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques se caractérisent par une puissante activité thérapeutique dans les troubles psychotiques. Les troubles psychotiques chroniques, dont la schizophrénie est la plus fréquente, sont caractérisés par la survenue chez l'adulte jeune de symptômes dits positifs, regroupant les hallucinations et le délire, de symptômes négatifs comme l'apragmatisme, la pauvreté du langage ou le retrait social, et de symptômes de désorganisation, correspondant à une perte de l'unité et de la cohérence des pensées, du discours, des affects ou du comportement [15].

## I. DEFINITION

Les antipsychotiques ont été définis par Delay et Deniker selon les cinq critères suivants :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale : neutralité émotionnelle hypokinésie ; action sédative ; action « angolytique » (action sur l'anxiété psychotique de morcellement).
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation : action thymoleptique antimaniaque ; action agressolytique ;
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : antihallucinoïde; antidélirant ; action désinhibitrice (anti-autistique de Bobon).
- Production de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs.
- Effets sous-corticaux dominants.

Ces médicaments se caractérisent par une puissante activité thérapeutique dans les psychoses et par leur aptitude à produire une symptomatologie neurologique : extrapyramidale et neuroendocrinienne. [16].

## II. CLASSIFICATIONS

On distingue deux grandes familles d'antipsychotiques : celle des antipsychotiques de première génération, et celle plus récente, des antipsychotiques de seconde génération (dits « atypiques ») développée durant les années 1990. Les seconds se différencient des premiers par des mécanismes d'action distincts ainsi que par un meilleur profil de tolérance neurologique, entraînant en particulier moins de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives [17].

### II.1 Classification pharmacologique

#### II.1.1. Classification de Deniker et Delay (1952) :

Delay et Deniker, ont privilégié les effets immédiats, ont entrepris de distinguer et de classer les différents types de neuroleptiques entre eux. A l'inverse, les auteurs américains, considérant que tous les neuroleptiques avaient une action similaire au long cours, ont créé le concept d'équivalente chlorpromazine.

Deniker et Ginestet, en 1970 (tableau.6), ont proposé un troisième axe dit désinhibiteur comparable à ce que Bobon et collaborateurs, en 1972, ont nommé effet anti-autistique dans leur classification en étoile à six branches. Celle-ci considère les quatre actions thérapeutiques principales des neuroleptiques et les deux principaux troubles secondaires qu'ils engendrent.

**Tableau 6 : classification des neuroleptiques selon Deniker et Ginestetn (1970).**

Classification	Principaux représentants	Effets secondaires
Neuroleptiques sédatifs	Nozinan® Réserpine® Largactil® Tercian®	Effets végétatifs dominants : Hypotension
Neuroleptiques moyens	Etumine® Neuleptil® Orap®	
Neuroleptiques polyvalents	Haldol® Moditen® Majeptil®	Effets akinéto-hypertoniques dominants
Neuroleptiques désinhibiteurs	Témentil® Terfluzine® Tripéridol® Trilifan® Dogmatil® Piportil® Prazinil®	Effets hyperkinétiques dominants

### II.1.2. Classification de LAMBERT (1963)

Lambert, en 1963, a tenté de séparer les neuroleptiques sédatifs aux effets végétatifs prédominants, des neuroleptiques incisifs, surtout actifs sur les hallucinations et le délire au prix de manifestations extrapyramidales importantes (figure.1).

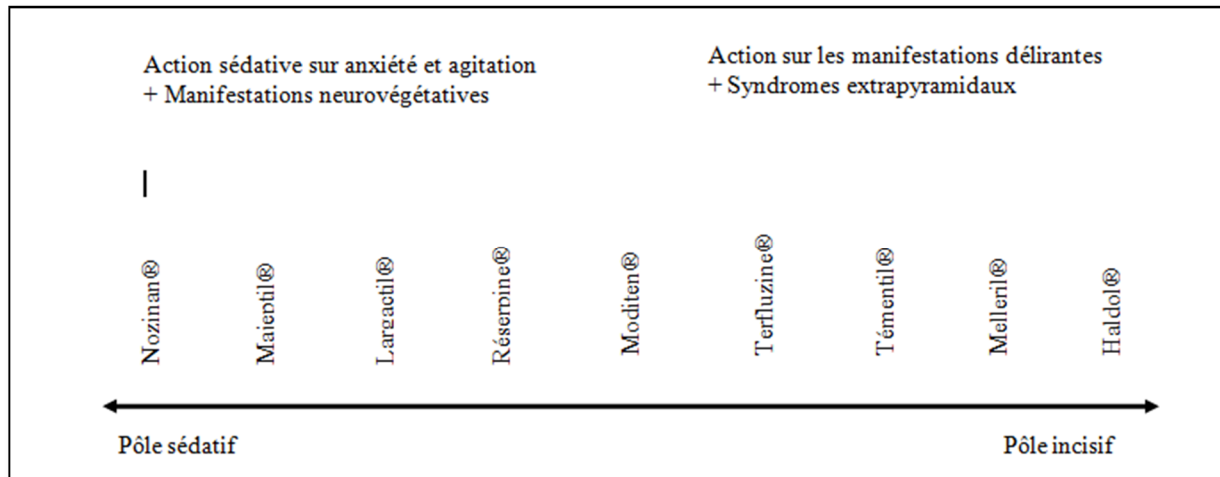


Figure1 : classement bipolaire des neuroleptiques selon Lambert (1963).

### II.1.3 Classification de Colonna et Petit (1978)

- **Les neuroleptiques monopolaires** : toujours sédatifs (sédation proportionnelle à la posologie), à effets neurovégétatifs prédominants (Nozinan®, Largactil®, Tercian®)
- **Les neuroleptiques bipolaires** : possédant un effet stimulant puis désinhibiteur à faibles doses et un effet réducteur et sédatif à plus fortes doses [18].

## II.2. Classification chimique

Les antipsychotiques peuvent être classés selon leur structure chimique. On obtient ainsi quatre grandes classes distincts de médicaments antipsychotiques (Tableau 6).

### **II.1. 1. Les phénothiazines et apparentés**

Le prototype des phénothiazines est la chlorpromazine (Largactil®). Elles sont les plus anciennes et comprennent diverses substances. On distingue trois groupes : les dérivés aliphatiques, les pipéridines et les pipérazines. La puissance antipsychotique varie considérablement d'un produit à l'autre. Les antipsychotiques les moins puissants (ex : chlorpromazine, Levomépromazine) produisent une sédation marquée. Par contre, les antipsychotiques les plus puissants, c'est-à-dire ceux qui sont efficaces à plus faibles doses (ex : fluphénazine), ont tendance à provoquer moins de sédation et d'effets sur le système nerveux autonome. Ils présentent toutefois un risque plus élevé de réactions extrapyramidales [8].

### **II.1.2. Les butyrophénones et dérivés**

Le chef de file est l'halopéridol (Haldol®). Molécule de référence dans le traitement des états schizophréniques aigus et chroniques, ses propriétés hallucinolytiques semblent particulièrement importantes [19].

### **II.1.3. Les dibenzodiazépines**

La clozapine (Lepenox®), développée et commercialisée dans les années 1970 dans le traitement de la schizophrénie, a été retirée du marché compte tenu de la survenue d'accidents à type d'agranulocytose, avant d'être réintroduite après réévaluation, en raison de ses effets particulièrement efficaces. Outre la clozapine, la classe des antipsychotiques atypiques comprend la rispéridone, l'olanzapine, et des molécules (sertindole, ziprasidone, zotépine, palipéridone). Depuis le début des années 2000, une nouvelle classe d'antipsychotiques, que l'on pourrait considérer comme une troisième génération, émerge avec la mise sur le marché de l'aripiprazole, représentant des agonistes dopaminergiques partiels [20].

### **II.1.4 Les Benzamides**

Le sulpiride (Dogmatil®), premier produit de la famille des benzamides, il est actuellement remplacé par l'amisulpride (Solian®) dans les prescriptions quotidiennes. Ces produits développent une action antiémétique supérieure à celle de la chlorpromazine.

## II.1.5. Thioxanthènes

Chef de file flupentixol (Fluanxol®), cette molécule se caractérise traditionnellement, outre son effet antiproductif comparable aux molécules précédentes, par une action de régulation de l'humeur. À doses importantes, (> 100 mg/jour), la molécule apparaît rapidement mal tolérée par les patients [21].

**Tableau 7: Classification et pharmacocinétique des antipsychotiques [8] [22] [23] [24]**

Famille	Molécule (DCI)	Nom de spécialité	Voies d'administration	Doses adultes (mg/jour)	Métabolisme
Phénothiazines	Chlorpromazine	Largactil®	Orale, rectale, injectable	<b>50-1000</b>	Hépatique
	Perphenidazine	Trilifan®	Orale, injectable	<b>5-64</b>	
	Levomépromazine	Nozinan®	orale	<b>25-100</b>	
	Cyamémazine	Tercian®	Orale injectable	<b>25-100</b>	
Butyrophénones	Halopéridol	Haldol®	Orale, Injectable	<b>2.5-100</b>	
Benzamides	Sulpride	Dogmatil®	Orale	<b>50-500</b>	
Butylpipéridine	Pimozide	Orap®	Orale	<b>2-20</b>	
Dibenzodiazépine	Clozapine	Leponex®	Orale	<b>12.5-900</b>	
Dibenzothiazépine	Quétiapine	Xeroquel ®	Orale	<b>50-600</b>	
Benzothiazépine	Ziprasidone	Zeldox®	Orale	<b>20-80</b>	
Thiénobenzodiazépine	Olanzapine	Zyprexa®	Orale	<b>5-20</b>	
Benzothiazépine	Aripiprazole	Abilify®	Orale	<b>5-1000</b>	

### III. PHARMACOCINETIQUE

La voie d'administration des antipsychotiques peut être orale (comprimés orodispersibles ou non et solution buvable), ou parentérale, le plus souvent intramusculaire. L'absorption lors d'une administration parentérale est plus rapide, avec un pic plasmatique plus précoce et plus important, d'où l'intérêt de cette voie dans certaines situations cliniques aiguës [25]. En cas de difficulté d'ingestion des comprimés ou de doute sur l'observance, les solutions buvables peuvent être utiles. Elles sont disponibles pour les molécules suivantes : cyamémazine, chlorpromazine, loxapine, halopéridol, rispéridone et aripiprazole.

Il existe également des formes injectables « retard » ou « à action prolongée », qui permettent de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique de principe actif pendant plusieurs jours (formes dites « semi-prolongées ») ou plusieurs semaines. L'intérêt est de garantir l'observance et de permettre un meilleur contrôle des troubles en diminuant le risque de rechute.

Ces traitements sont indiqués chez les patients présentant un trouble psychiatrique d'évolution chronique nécessitant un traitement au long cours, notamment un trouble schizophrénique [26].

En fonction de la demi-vie du produit, l'injection a lieu toutes les 2 à 4 semaines, ce qui permet une évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement. En cas de retard à l'injection, le patient est en situation de sous-dosage et le risque de rechute est augmenté. Les formes « retard » existent pour différentes molécules de première et de seconde génération. Une forme injectable semi-prolongée existe pour le zuclopenthixol, il s'agit d'une injection intramusculaire permettant de maintenir l'action du produit pendant 48 à 72 heures [27]. Le catabolisme des antipsychotiques est hépatique, et implique des isoenzymes du cytochrome p450 [28]. Leur élimination est principalement urinaire.

## **IV. MECANISME D'ACTION**

Le principal mécanisme d'action des antipsychotiques est un blocage des récepteurs dopaminergiques centraux, principalement D2 [29]. Ils exercent également une action sur l'ensemble des voies monoaminergiques, ce qui rend compte de leurs propriétés pharmacologiques comme de leurs effets indésirables. Chaque antipsychotique présente des spécificités d'action et un profil de tolérance propre en fonction de son degré d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, de son pourcentage d'occupation et de sa vitesse de dissociation de ces récepteurs, ainsi que de son action sur les autres voies monoaminergiques [30].

## **V. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **V.1. Effets Neurologiques**

Les principaux effets secondaires neurologiques des antipsychotiques sont le syndrome extrapyramidal (tremblement de repos, hypertonie, akinésie), les dystonies (contractions musculaires involontaires), les akathisies (impatiences, besoin irrépressible d'agitation des jambes) et les dyskinésies (mouvements athétochoréiques, le plus souvent bucco-faciaux). Ces effets indésirables sont la première cause d'interruption des antipsychotiques. Ils sont dose-dépendants et majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement. Les antipsychotiques de seconde génération sont moins pourvoyeurs d'effets neurologiques invalidants [31].

Le syndrome extrapyramidal est lié au blocage dopaminergique de la région nigrostriée. Si des symptômes extrapyramidaux apparaissent, une diminution de posologie peut suffire à les amender [31]. Lorsque cette diminution ne permet pas d'améliorer les effets extrapyramidaux ou si les symptômes psychotiques réapparaissent, des correcteurs anticholinergiques comme la tropatépine peuvent être prescrits. À noter qu'en ce qui concerne le syndrome extrapyramidal, la clozapine et la quétiapine sont les antipsychotiques les mieux tolérés [31].

Devant une akathisie particulièrement fréquente en cas d'association d'antipsychotiques de seconde génération [28] les benzodiazépines ou encore un traitement bloquant non cardiosélectif pourront être proposés en traitement adjuvant, en dehors du cadre de l'AMM [32]. Si l'akathisie persiste, un changement de molécule devra être envisagé.

Les dyskinésies peuvent apparaître dès les premières prises, elles sont alors dites précoces. Elles sont tardives lorsqu'elles surviennent après plusieurs mois de traitement, ce qui peut survenir même à faible dose. Les dyskinésies tardives, contrairement aux dyskinésies précoces, ne sont que partiellement réversibles à l'arrêt du traitement [33]. Un antécédent de syndrome extrapyramidal iatrogène, un diabète de type 2, un antécédent de traumatisme crânien ou encore une dose cumulée élevée d'antipsychotiques sont des facteurs de risque de dyskinésies tardives [34]. Lorsqu'elles surviennent, il n'existe aucune recommandation claire quant à leur prise en charge.

Si le patient est traité par antipsychotique de première génération, on pourra arrêter l'antipsychotique au bénéfice d'un antipsychotique de seconde génération [35]. Une revue récente propose l'utilisation de la clozapine dans ce contexte [36]. On évitera les traitements anticholinergiques qui peuvent aggraver la symptomatologie [37]. Par ailleurs, les antipsychotiques abaissent le seuil épileptogène, la clozapine étant la molécule la plus épileptogène [38].

En cas de convulsion imputable au traitement antipsychotique, il n'existe pas de recommandations précises : on pourra diminuer ou remplacer la molécule en cause ou associer l'antipsychotique à un anticonvulsivant. On contrôlera l'absence de persistance d'un foyer épileptogène par EEG au décours du réajustement thérapeutique. La carbamazépine ne doit pas être utilisée en association avec la clozapine en raison du risque augmenté d'agranulocytose.

## **V.2. Effets métaboliques**

Les effets indésirables métaboliques des antipsychotiques sont fréquents et ils sont à l'origine d'une mauvaise observance et d'une morbi-mortalité accrue [39]. Il peut s'agir d'une prise de poids pouvant aller jusqu'à une obésité, d'une dyslipidémie, d'une insulino-résistance et parfois d'un diabète de type 2, ou d'une hypertension artérielle.

Le syndrome métabolique est quant à lui défini par une obésité abdominale associée à la présence d'au moins deux facteurs parmi l'hypertriglycéridémie, le faible taux de cholestérol HDL, l'hypertension artérielle ou l'hyperglycémie [40].

Les molécules engendrant le plus d'anomalies métaboliques sont la clozapine et l'olanzapine, puis la rispéridone, l'amisulpride et la quétiapine. L'aripiprazole semble être l'antipsychotique le mieux toléré sur le plan métabolique [41].

La prévention de ces anomalies est essentielle et fait l'objet de recommandations [43,56] incluant le contenu du bilan pré- thérapeutique clinique et paraclinique à réaliser et les modalités de surveillance régulière du traitement [42].

Les hommes qui présentent un surpoids à l'instauration du traitement sont plus à risque de syndrome métabolique après l'introduction du traitement et nécessitent donc une surveillance accrue [43]. Lorsque le syndrome métabolique est présent, sa prise en charge comprend des règles hygiéno-diététiques (dont l'arrêt du tabac et de l'alcool le cas échéant) et, si nécessaire, un traitement médicamenteux ciblé sur les facteurs de risque cardiovasculaire présents. Un changement de molécule peut également être discuté en fonction de la balance bénéfice/risque [41].

## **V.3. Effets cardiaques**

Tous les antipsychotiques, de première et de seconde génération, exposent au risque de trouble du rythme cardiaque grave (torsade de pointe, fibrillation ventriculaire) du fait de l'allongement de l'intervalle QT. L'allongement du QT est dose-dépendant, majoré par la co-prescription de plusieurs antipsychotiques et il est plus important en cas d'administration par voie intraveineuse [44].

Les antipsychotiques de seconde génération sont à risque plus élevé [44], bien que l'aripiprazole et la quétiapine semblent les mieux tolérées de ce point de vue.

Les antipsychotiques favorisent également les complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs), cette relation étant médiée, au moins partiellement, par le syndrome métabolique [45].

Par ailleurs, une hypotension orthostatique est fréquente, principalement avec les antipsychotiques de première génération et la clozapine [46]. Il convient de prévenir le patient de cet effet indésirable afin d'éviter tout risque de chute, en particulier dans le contexte de réveils nocturnes chez le sujet âgé. Enfin, des cas de myocardite ou de cardiomyopathie sont décrits non seulement avec la clozapine mais aussi avec la rispéridone, la chlorpromazine et l'halopéridol [47].

#### **V.4. Autres**

Les antipsychotiques, et en particulier les phénothiazines, sont photo-sensibilisants. Il est important d'en informer les patients et de proposer des mesures simples de prévention telles qu'éviter l'exposition au soleil et utiliser une crème de protection solaire.

Par ailleurs, d'autres réactions dermatologiques telles qu'une hyperpigmentation, des éruptions cutanées ou encore des cas d'alopecie ont été décrites [48].

Un traitement antipsychotique au long cours, particulièrement les phénothiazines à doses élevées, peut induire des troubles ophtalmologiques tels que des rétinopathies, des troubles de l'accommodation, des œdèmes de la cornée et une cataracte [55]. Ainsi, il est recommandé un suivi ophtalmologique tous les deux ans après dix ans de traitement [11]. Enfin, dans les jours suivants l'initiation d'un antipsychotique, une élévation transitoire des transaminases est possible [19].

## **VI. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

Les antipsychotiques sont indiqués pour le traitement à court et à long terme des psychoses aiguës et chroniques d'origines diverses. Ils sont très utilisés pour traiter la schizophrénie et leur efficacité est bien établie.

### **VI.1. Episodes psychotiques aigu**

Devant un épisode psychotique aigu, l'objectif est d'apaiser rapidement les symptômes productifs, ainsi que l'anxiété et la désorganisation, qui mettent en danger le patient et son entourage en favorisant notamment les passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs.

Les recommandations internationales préconisent en première intention l'introduction d'un antipsychotique de seconde génération du fait d'un meilleur profil de tolérance [49].

En cas de persistance des symptômes, il faudra en premier lieu s'assurer de l'observance, puis adapter la posologie en surveillant étroitement l'efficacité et la tolérance du traitement. Le recours au dosage des concentrations plasmatiques s'avère parfois utile.

Si, malgré ces mesures, la réponse reste insuffisante après 4 à 8 semaines de traitement, l'antipsychotique initial sera remplacé par un autre qui pourra être de première ou de seconde génération [49].

Afin de limiter le risque de rechute, le traitement devra être poursuivi un à deux ans après la rémission d'un premier épisode, et jusqu'à cinq en cas de récurrence [16].

### **VI.2. Agitation aiguë**

En cas d'agitation, les antipsychotiques peuvent être indiqués, à visée symptomatique, grâce à leurs propriétés sédatives et inhibitrices [16].

Seules des formes injectables ont l'AMM dans cette indication. Ainsi la cyamémazine et la chlorpromazine sont préconisées en cas d'agitation dans un contexte de trouble psychotique aigu ou chronique [16].

Cependant, les recommandations internationales préconisent l'usage d'antipsychotiques de seconde génération en raison de leur meilleure tolérance, comme l'olanzapine ou la rispéridone, mais en France ces molécules n'ont pas l'AMM dans cette indication [19].

De même, l'administration du traitement par voie orale et à dose minimale efficace doit être préférée à l'injection intramusculaire en l'absence de refus du traitement par voie orale [50].

Le traitement de l'agitation peut également consister en une bithérapie, les antipsychotiques pouvant être proposés en association aux benzodiazépines, ces dernières ayant l'AMM dans cette indication. Dans ce cas, une surveillance clinique plus rapprochée sera nécessaire.

### **VI.3. Trouble bipolaire décompensé : épisodes maniaque, dépressif et mixte**

La rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine ont l'AMM à visée curative dans le traitement de l'épisode maniaque. Ils sont indiqués en monothérapie, ou en association au lithium ou au valproate, pour permettre une meilleure efficacité et un délai d'action plus court.

Concernant le traitement de l'épisode maniaque, les antipsychotiques de seconde génération sont d'une efficacité comparable aux traitements de référence, à savoir le lithium ou les sels de valproate [51].

La littérature relève une certaine efficacité des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement des états mixtes [52] ainsi que dans celui des décompensations bipolaires avec éléments psychotiques associés [22], alors qu'il n'existe pas d'AMM dans ces indications.

### **VI.4. Syndrome confusionnel**

Malgré l'absence d'AMM en France dans cette indication, les recommandations internationales suggèrent l'usage de certains antipsychotiques dans le traitement symptomatique du syndrome confusionnel [26].

Ainsi l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine ou encore la quétiapine à faible posologie peuvent permettre d'améliorer les symptômes délirants et/ou hallucinatoires associés à la composante onirique de la confusion, ainsi que les symptômes anxieux et les troubles du comportement [53]. Ce traitement symptomatique ne doit en aucun cas faire surseoir à la recherche de l'étiologie de la confusion, celle-ci traduisant toujours une souffrance cérébrale aiguë, ni se substituer aux mesures non médicamenteuses qui doivent être mises en place conjointement.

S'agissant d'une prescription hors AMM, l'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être explicitée dans le dossier médical et la prescription sera faite à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible [54].

### **VI.5. Crise suicidaire**

Les benzodiazépines, du fait de leurs propriétés anxiolytiques, sont largement prescrites en cas de crise suicidaire, alors qu'on sait que leurs propriétés désinhibitrices peuvent favoriser un passage à l'acte lorsqu'elles ne sont pas prescrites à doses sédatives, ce qui est souvent le cas pour éviter le risque de dépression respiratoire associée [55].

Bien qu'ayant des propriétés sédatives et anxiolytiques, aucun antipsychotique n'a l'AMM dans cette indication. Cependant, les recommandations de la HAS évoquent la possibilité d'utiliser les antipsychotiques de seconde génération dans ce contexte [56].

Ainsi, lorsque la crise suicidaire est associée à une agitation ou à une anxiété marquée, un traitement inhibiteur et anti-impulsif par antipsychotique aura pour objectif de limiter les risques de passage à l'acte, dans le cadre d'une surveillance adaptée et d'une prise en charge globale et multidisciplinaire [55].

### **VI.6. Anxiété majeure et insomnie**

En cas d'anxiété majeure ou d'insomnie résistante aux benzodiazépines ou apparentés, certains antipsychotiques peuvent être utilisés [57].

Seuls la cyamémazine et l'halopéridol ont l'AMM dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte, en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

En cas d'insomnie transitoire ou occasionnelle, seule l'alimémazine bénéficie d'une AMM.

Bien qu'il n'existe que quelques rares cas décrits dans la littérature de dépendance aux antipsychotiques [32], il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription au long cours dans ces indications compte tenu de leurs effets indésirables en cas d'exposition prolongée (en particulier le risque de dyskinésies tardives ou de syndrome métabolique) [58].

### **VI.7. Etat de stress aigu et état de stress post-traumatique**

La prise en charge des états de stress aigu repose principalement sur des techniques de psychothérapie et les psychotropes doivent être évités [59].

Cependant, on peut être amené à prescrire un traitement médicamenteux si cet état se complique d'idées suicidaires, d'agitation ou encore d'une insomnie sévère.

Les benzodiazépines sont à éviter, car elles risquent de favoriser l'encodage mnésique du traumatisme, et pourraient donc à ce titre favoriser l'émergence d'un état de stress post-traumatique [60].

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, on privilégiera plutôt l'emploi de l'hydroxyzine pour améliorer les manifestations aiguës d'anxiété [60].

Concernant l'état de stress post-traumatique, les antipsychotiques n'ont le plus souvent pas leur place, le traitement reposant sur les antidépresseurs et les techniques de psychothérapie [61].

### **VI.8. Analgésique et antipruritique**

Deux antipsychotiques, le pimozide (Orap<sup>®</sup>) et la lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>), sont parfois utiles comme adjuvants dans le traitement de certaines douleurs causées par le cancer [62].

D'autres parts, certaines phénothiazines se sont révélées efficaces pour soulager les prurits [23].

## VI.9. Troubles psychotiques chroniques

Les troubles psychotiques chroniques recouvrent la schizophrénie et les autres troubles délirants persistants. Les symptômes dits « positifs », délire et hallucinations, sont liés à une hyperactivité dopaminergique sous-corticale. Dans la schizophrénie, il existe également des symptômes dits « négatifs » tels l'isolement et le repli sur soi en lien avec une hypoactivité dopaminergique frontale et préfrontale, ainsi que des symptômes de désorganisation [63].

Par leur action antagoniste dopaminergique, les antipsychotiques permettent une réduction des symptômes positifs (action antiproductive). Cependant, ils peuvent majorer l'hypodopaminergie frontale et préfrontale et donc les symptômes négatifs [63].

Seul l'amisulpride a une AMM spécifique pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Dans ce contexte, on privilégiera des posologies faibles entre 50 et 300 mg par jour [64].

Chez les patients présentant des troubles psychotiques chroniques (schizophrénie ou autre délire chronique persistant), le traitement antipsychotique doit être maintenu au long cours. Les réajustements thérapeutiques (adaptation posologique, changement de molécule, association) visent à améliorer l'efficacité, mais aussi la tolérance, et donc l'observance [41].

Plus des deux tiers des patients présentant un trouble psychotique ont une mauvaise observance de leur traitement, principalement en raison de leurs effets indésirables [65].

La prise en charge doit par conséquent inclure une information détaillée concernant les effets secondaires et indésirables, à destination du patient, voire de son entourage familial, ainsi qu'un repérage précoce des effets secondaires et une éducation thérapeutique destinée à favoriser l'observance [43].

Dans les formes résistantes de schizophrénie (c.-à-d. deux échecs de traitements antipsychotiques bien conduits dont au moins un antipsychotique de seconde génération), la prescription de clozapine peut être proposée. Il s'agit d'un traitement dont l'efficacité a été montrée supérieure à celle des autres antipsychotiques [66].

Une surveillance du taux sanguin de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles doit donc être réalisée toutes les semaines pendant cette première période de 6 mois, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement [67].

Le patient devra être informé de ce risque et sensibilisé au repérage des signes cliniques associés. L'arrêt immédiat de la clozapine est impératif si le nombre de leucocytes est inférieur à 3000/mm<sup>3</sup> ou si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm<sup>3</sup>. Il existe également un risque accru de myocardite chez les patients traités par clozapine.

## **VI.10. Trouble bipolaire**

Les antipsychotiques les plus fréquemment prescrits sont la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine. Ces antipsychotiques de seconde génération ont l'avantage d'être mieux tolérés au long cours que le lithium [68].

Les antipsychotiques de seconde génération ont également démontré une efficacité dans la prévention des rechutes dans le trouble bipolaire, en monothérapie ou en association avec un autre thymorégulateur, en particulier lorsque l'antipsychotique a été efficace lors d'une décompensation aiguë [69].

Ainsi, l'olanzapine et l'aripiprazole ont l'AMM dans la prévention des rechutes maniaques lorsque le traitement a été efficace sur l'épisode maniaque, et la quétiapine à l'AMM comme traitement préventif de la rechute maniaque ou dépressive si le traitement a été efficace sur la décompensation maniaque ou dépressive.

Comme dans le traitement des troubles psychotiques chroniques, la prescription au long cours d'antipsychotiques impose une surveillance régulière de la tolérance en suivant les recommandations les plus récentes.

## **VI.11. Episode dépressif caractérisé, trouble unipolaire**

En cas d'épisode dépressif caractérisé en dehors du contexte de la bipolarité, les antipsychotiques sont indiqués en adjonction du traitement antidépresseur s'il existe des symptômes psychotiques ou un risque suicidaire élevé [70].

De plus, en cas d'épisode dépressif résistant ou sévère, la potentialisation de l'antidépresseur par un antipsychotique atypique pourrait s'avérer efficace [71].

La quétiapine et la cyamémazine ont l'AMM en France dans cette indication, toujours en association avec un antidépresseur, et pour une durée courte [4].

## **VI.12. Démences et autres troubles neurodégénératifs**

Au cours de l'évolution des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, il est fréquent que des troubles du comportement ou des symptômes psychotiques surviennent [72].

La prescription d'antipsychotiques peut alors être discutée. Leur usage doit respecter certaines règles (monothérapie, faible posologie et courte durée de prescription), en raison de leurs effets secondaires, en particulier extrapyramidaux et du risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de surmortalité associée [73].

La rispéridone à doses modérées (de 0,5 à 4 mg/j pour les études citées dans l'AMM) et pour une durée de 6 semaines maximum, a l'AMM dans le traitement de l'agressivité résistante à une prise en charge non pharmacologique dans le cadre d'une démence de type Alzheimer.

En outre, l'utilisation d'antipsychotiques pour amender une symptomatologie psychotique dans ce contexte démentiel n'est préconisée par la HAS qu'en cas de symptômes psychotiques persistants malgré une intervention non médicamenteuse ou en cas de risque auto ou hétéro-agressif [74].

La maladie de Parkinson est traitée par des molécules agonistes dopaminergiques pouvant occasionner ou majorer des symptômes psychotiques [75].

Ainsi, s'ils apparaissent, il faudra en premier lieu tenter de réduire la posologie du traitement dopaminergique. Si la symptomatologie persiste, la clozapine à faible dose (inférieure à 100 mg/j) a l'AMM dans cette indication du fait de sa bonne tolérance neurologique.

## VI.13. Trouble de la personnalité de type borderline

Les patients présentant un trouble de la personnalité borderline, peuvent nécessiter un traitement médicamenteux en complément de la psychothérapie. Les prescriptions d'antipsychotiques, hors AMM dans cette indication, sont fréquentes [14] et peuvent se révéler efficaces [76].

Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de faibles doses d'antipsychotiques de seconde génération, tels que l'olanzapine ou la quétiapine, en cas d'instabilité affective, d'impulsivité marquée ou de passages à l'acte auto-agressifs [54].

La loxapine a par ailleurs l'AMM dans l'agitation, l'agressivité et l'anxiété associées à un trouble de la personnalité antisociale.

## VII. Effets secondaires

Les principaux effets secondaires observés avec les antipsychotiques sont résumés au tableau 8.

**Tableau 8 : Principaux effets secondaires observés avec les antipsychotiques [8] [22] [23]**

Réactions indésirables	Début d'apparition	Principaux médicaments impliqués	Traitement
Système nerveux central			
Sédation	Premiers jours	Phénotiazines, dropéridol, zuclopenthixol, clazapine et olanzapine	
Effets extrapyramidaux :  Dystonie aiguë Syndrome parkinsonien Akathisie  Tremblement périoral Dyskinésies tardive Convulsions	1 à 5 jours 5 à 30 jours 5 à 60 jours  Quelques mois à quelques années  Quelques mois à quelques années	La plupart des antipsychotiques (moins fréquents avec la clozapine, la quétiapine, l'olanzapine et la rispéridone)	Antiparkinsoniens  Antiparkinsoniens

		(très rare avec la clozapine)  Phénothiazines clozapine	Réduction de la dose ou changement de médicaments benzodiazépines propranolol Antiparkinsoniens Antiparkinsoniens Pas de traitement satisfaisant. La prévention est fondamentale
Système nerveux autonome			
Sécheresse de la bouche Congestion nasale Vision brouillée Tachycardie Constipation Rétention urinaire Inhibition de l'éjaculation	Premiers jours	Phénothiazines	Traitement symptomatique
Système cardiovasculaire			
Arythmies cardiaques Anomalies à l'ECG Hypotension orthostatiques	Premiers jours	Phénothiazines clozapine	Prévention : surveiller les fonctions cardiovasculaires
Système endocrinien			
<b>Femme :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Engorgement des seins</li> <li>• Galactorrhée</li> <li>• Irrégularités menstruelles</li> <li>• Aménorrhée</li> <li>• Augmentation de la libido</li> </ul> <b>Homme :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gynécomastie</li> <li>• Diminution de la libido</li> <li>• Troubles d'éjaculation</li> <li>• impuissance</li> </ul>		La plupart des antipsychotiques (rares avec la clozapine)	Pas de traitement spécifique
Métabolisme			
Gain de poids Hypothermie ou hyperthermie	12 premières semaines	Clozapine, olanzapine	Diète et exercice Changement de médicament
Peau			
Eruptions cutanées photosensibilisation	1 à 8 semaines	phénothiazines	Antiallergiques Ecran solaire

Sang			
Agranulocytose	Quelques semaines	Clozapine	Prévention : numérotation hebdomadaire des globules blancs
Foie			
Ictère cholestatique	2 à 4 semaines	chlorpromazine	Changement de médicament

## **VII. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES**

### **VII.1. Médicamenteuses**

Comme le métabolisme des antipsychotiques implique le cytochrome p450, les traitements inducteurs enzymatiques, tels que la carbamazépine, la rifampicine ou certains antirétroviraux (par exemple le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine et le ritonavir) risquent d'augmenter le catabolisme de l'antipsychotique tandis que les molécules inhibitrices enzymatiques, telles que la cimétidine, la paroxétine, la fluoxétine, le kétoconazole, risquent de le ralentir [77].

De surcroît, il faudra toujours anticiper le risque de potentialisation d'un effet sédatif, hypotenseur ou anticholinergique en cas d'association à un traitement produisant le même type d'effet (par exemple, respectivement, une benzodiazépine, un traitement antihypertenseur ou un antidépresseur tricyclique).

### **VII.2. Tabac et alcool**

Le tabac accélère le catabolisme des antipsychotiques à l'exception de la rispéridone et de l'aripiprazole [78].

Les doses d'antipsychotiques doivent donc être augmentées en fonction du niveau de consommation de tabac. À l'inverse, en cas de sevrage du tabac (dans un contexte d'hospitalisation par exemple), le catabolisme des antipsychotiques sera ralenti, ce qui risque de majorer les effets sédatifs et extrapyramidaux, surtout si la substitution nicotinique proposée est insuffisante [79].

L'alcool est un dépresseur du système nerveux central : son association est déconseillée avec les antipsychotiques du fait de la majoration de leur effet sédatif. Il est donc essentiel d'évaluer la consommation d'alcool chez les patients traités par antipsychotiques, de favoriser l'éducation thérapeutique et de saisir l'opportunité de l'instauration d'un traitement antipsychotique pour aborder la question du trouble lié à l'usage d'alcool [41].

## VIII. PRINCIPALES REGLES DE PRESCRIPTION

La prescription d'antipsychotiques nécessite un bilan pré-thérapeutique clinique et para-clinique à la recherche de contre indications et d'antécédents personnels de réponse au traitement susceptibles d'orienter le choix de la molécule [48].

L'interrogatoire s'attardera sur les facteurs de risque cardiovasculaires [56]. Il faudra aussi éliminer plusieurs contre-indications : statut d'une femme vis-à-vis d'une grossesse (projet de grossesse, grossesse actuelle, allaitement actuel, contraception), recherche d'un glaucome à angle fermé, ou chez l'homme, d'un adénome de prostate.

L'examen clinique complet doit comporter la mesure de l'IMC, du périmètre abdominal, la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

Il faudra également rechercher des signes extrapyramidaux et des symptômes en faveur d'une hyperprolactinémie.

Un électrocardiogramme est indispensable à la recherche d'un QT long ou d'un trouble du rythme [48].

Enfin, sera réalisé un bilan sanguin standard comportant un hémogramme, un bilan rénal (ionogramme, urémie et créatininémie), une glycémie à jeun, un bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), un bilan hépatique complet, et chez la femme des -HCG [48].

En cas d'antécédent épileptique, un électroencéphalogramme est à réaliser avant l'introduction du traitement [55].

## **CHAPITRE 2 : LES ANTIDEPRESSEURS**

Les antidépresseurs sont des médicaments qui suppriment ou diminuent les principaux symptômes de la dépression.

La dépression est une pathologie psychiatrique appartenant aux troubles de l'humeur. Elle constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.

### **I. DEFINITION**

Les antidépresseurs sont classiquement des médicaments utilisés pour le traitement des états dépressifs majeurs ou états dépressifs caractérisés. Ils sont également prescrits dans les troubles dépressifs récidivants chroniques, chez les patients souffrant de dépressions bipolaires résistantes aux thymorégulateurs ou aux autres approches thérapeutiques. Ces molécules ont vu s'élargir leurs indications à la prise en charge d'autres pathologies, comme les troubles anxieux ou les douleurs chroniques. Ils ont pu aussi être reconnus comme des médicaments utiles dans certains cas de troubles de la personnalité [16]

### **II. CLASSIFICATION**

La distinction entre les divers antidépresseurs présents sur le marché peut être basée sur leur mécanisme d'action ou leur structure chimique. Il n'existe toutefois pas actuellement de classification uniforme universellement reconnue.

En se basant sur le mécanisme d'action, on classe les médicaments antidépresseurs en 5 catégories [91] :

#### **II.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques**

De nombreuses études ont montré l'efficacité des tricycliques dans les épisodes dépressifs majeurs, dans la dépression aiguë (imipramine (Tofranil<sup>®</sup>), amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>), clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>)).

Dans l'épisode dépressif caractérisé, l'efficacité des tricycliques est maintenant bien établie. Les différentes études réalisées montrent que les tricycliques correspondent aux traitements antidépresseurs probablement les plus efficaces, avec un taux de réponse autour de 66 %. Pour une efficacité optimale, le temps de traitement nécessite au moins trois à quatre semaines. Aucun antidépresseur tricyclique n'apparaît supérieur à un autre [16].

## **II.2. Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSNa)**

La venlafaxine (Effexor®) inhibe le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.

L'action simultanée de la venlafaxine sur ces deux neurotransmetteurs expliquerait sa grande efficacité non seulement dans la dépression, mais également dans le trouble d'anxiété généralisée, la forme la plus fréquente de trouble anxieux. Son efficacité dans ce cas semble supérieure à celle des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [80]

## **II.3. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)**

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été commercialisés à la fin des années 1980 aux États-Unis et en France. Six molécules sont actuellement disponibles au Maroc : la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (Droxat®), le citalopram (Seropram®), la sertraline (Zoloft®), et l'escitalopram (Cilentra®).

Il s'agit sur le plan pharmacologique de molécules différentes. Cette différence explique en partie qu'un patient ne répondant pas à un ISRS pourra répondre à un autre. La variation de la réponse s'explique aussi par la variabilité génétique du transporteur de la sérotonine [16].

## **II.4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

Les antidépresseurs (IMAO) ne sont pas commercialisés au Maroc.

L'inhibition de la MAO A empêche la dégradation de la noradrénaline et de la sérotonine, celle de la MAO B empêche la dégradation de la phényléthylamine.

Les médicaments appartenant à cette classe comprennent:

- des IMAO non sélectifs, comme l'iproniazide (Marsilid®), indiqué dans le traitement des états dépressifs ;
- des IMAO sélectifs de type A, comme le moclobémide (Moclamine®), et le toloxatone (Humoryl®) ;
- des IMAO sélectifs de type B, comme la sélégiline (Deprenyl®), proposée dans la maladie de Parkinson.

Les premiers antidépresseurs IMAO, comme l'iproniazide (Marsilid®), la phénelzine (Nardil®), la tranylcypromine (Parnate®), étaient des inhibiteurs non sélectifs, non compétitifs et irréversibles.

Le terme « irréversible » indique que la liaison covalente de l'IMAO sur l'enzyme est solide : l'arrêt de l'administration de l'IMAO n'entraîne pas de récupération rapide ou immédiate de l'activité MAO. Cette récupération doit être contemporaine d'une synthèse *de novo* de protéine enzymatique par la cellule et demande environ 15 jours (délai à respecter pour changer le traitement IMAO par un traitement antidépresseur classique).

Les IMAO non sélectifs, en inhibant la MAO A, augmentent la quantité de NA, de 5-HT et de DA au niveau synaptique. La MAO B ayant un rôle « épurateur » vis-à-vis des amines, son inhibition entraîne une accumulation d'amines toxiques à l'origine d'effets secondaires au niveau périphérique.

Le moclobémide et la toloxatone, IMAO sélectifs de la MAO A, réversibles et compétitifs, n'entraînent pas ainsi d'effet d'accumulation de la tyramine ni de risque de « cheese effect » (risque de crise hypertensive secondaire à l'association d'IMAO et de fromage fermenté riche en amine, observé avec les IMAO non sélectifs). Par ailleurs le caractère réversible de l'inhibition permet une récupération rapide de l'activité MAO (24 heures de délai à respecter) [16].

## **II.5. les antidépresseurs autres, groupe hétérogène**

La miansérine (Athymil®) et la mirtazapine (Remeron®) sont des antagonistes adrénergiques et sélectifs des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques. Ils augmentent la libération de noradrénaline au niveau synaptique. Leur action antihistaminergique leur confère une action sédative. La mirtazapine bloque aussi les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>, qui ont pu être associés avec une augmentation de la profondeur du sommeil et des propriétés anxiolytiques. C'est ainsi que ces molécules sont fréquemment utilisées dans les syndromes dépressifs associés à des troubles du sommeil [16]

## **II.6. Agomélatine**

Il s'agit du premier représentant d'une nouvelle classe d'antidépresseur dit « mélatoninergique ». L'agomélatine est agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> et antagoniste 5HT-2C. Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines, à l'opposé des ISRS et des IRSNa, et n'augmente pas les concentrations extracellulaires en sérotonine.

Il semble que l'activité antidépressive de l'agomélatine réside dans son action combinée agoniste MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> et antagoniste 5HT-2C. Ces trois récepteurs sont en forte densité dans le noyau suprachiasmatique, horloge interne qui régule les rythmes circadiens. Chez l'homme, l'agomélatine a une action de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase de la baisse de température corporelle, de la phase du sommeil et de la sécrétion de mélatonine [16].

## **III. PHARMACOCINETIQUE**

### **III.1. Inhibiteurs du recaptage des neurotransmetteurs**

Ces antidépresseurs sont bien absorbés par voie orale mais leur biodisponibilité est limitée en raison d'un effet de premier passage hépatique important [81].

Ils sont très liposolubles et se lient fortement aux protéines plasmatiques. Ils se distribuent dans la plupart des tissus de l'organisme et ont un grand volume de distribution. En début de traitement, on suggère une administration en doses fractionnées afin de réduire

les effets secondaires. Toutefois, leurs demi-vies relativement longues (16 à 80 heures pour la plupart d'entre eux) et le fait que plusieurs d'entre eux ont des métabolites actifs permettent une transition graduelle vers une dose quotidienne unique. Étant donné que la plupart d'entre eux sont sédatifs, la dose est souvent administrée au coucher [12].

Des réponses thérapeutiques satisfaisantes sont obtenues lorsque les concentrations plasmatiques de certains antidépresseurs tricycliques se situent entre 50 et 300 ng/ml [82]. Les effets toxiques sont susceptibles de se manifester quand les taux plasmatiques atteignent 500 ng/ml, et des valeurs supérieures à 1 mg/ml peuvent être létales [83].

Le métabolisme de ses antidépresseurs est essentiellement hépatique et plusieurs de leurs métabolites sont psychoactifs. Ces médicaments sont principalement excrétés par les reins. Pour la plupart d'entre eux, l'élimination est presque complète en 7 à 10 jours. Des métabolites peuvent cependant être détectés dans l'urine plusieurs semaines après l'arrêt du traitement [12].

### **III.2. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

Les IMAO sont bien absorbés par voie orale. Les caractéristiques pharmacocinétiques des IMAO non sélectifs sont peu documentées [12]. L'inhibition maximale de la MAO est atteinte en 5 à 10 jours et persiste après l'arrêt du traitement. Par conséquent, il faut attendre au moins 7 à 10 jours avant d'administrer un autre antidépresseur. Les propriétés pharmacocinétiques du moclobémide (Moclamine<sup>®</sup>) sont mieux définies. Sa demi-vie est d'environ 1,5 heure et peut être plus longue à des doses plus élevées. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 90% dans le cas d'une administration régulière. Il se lie à 50% aux protéines plasmatiques. Il se distribue de façon importante dans les tissus. Les IMAO sont métabolisés par le foie et éliminés dans l'urine [22].

**Tableau 9 : classification et pharmacocinétique des antidépresseurs [12] [22] [23]**

<b>Famille</b>	<b>Molécule (DCI)</b>	<b>Nom de spécialité</b>	<b>Voies d'administration</b>	<b>Doses adultes (mg/jour)</b>
<b>Inhibiteurs non sélectifs du recaptage des monoamines</b>	Amitriptyline	Laroxyl®	Orale, Injectable	<b>25-50</b>
	Clomipramine	Anafranil®	Orale, Injectable	<b>25-300</b>
	Imipramine	Tofranil®	Orale, Injectable	<b>75-300</b>
	Maprotiline	Ludiomil®	Orale	<b>75-225</b>
<b>Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et la Noradrénaline</b>	Venlafaxine	Effexor	Orale	<b>25-375</b>
<b>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine</b>	Citalopram	Seropram®	Orale, Injectable	<b>10-40</b>
	Fluoxétine	Prozac®	Orale	<b>20-80</b>
	Fluvoxamine	Floxyfral®	Orale	<b>50-300</b>
	Paroxétine	Deroxat®	Orale	<b>10-60</b>
	Sertraline	Zoloft®	Orale	<b>50-200</b>
	Duloxétine	Cymbalta®	Orale	<b>60-120</b>
<b>Facilitateur de la transmission de la sérotonine et de la noradrénaline</b>	Mirtazapine	Norset®	Orale	<b>15-60</b>
<b>Inhibiteurs non sélectifs (types A, B) de la monoamine oxydase</b>	Phénelzine	Nardil®	Orale	<b>15-90</b>
	Tranlycypromine	Parnate®	Orale	<b>10-30</b>
<b>Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A (IRMA)</b>	Moclobémide	Moclamine®	Orale	<b>100-600</b>

## **IV. MECANISME D'ACTION**

L'objectif pharmacologique pour l'ensemble des antidépresseurs proposés à ce jour aux cliniciens était d'augmenter la concentration cérébrale en monoamines. Pour ce faire, trois mécanismes principaux sont recherchés :

- Un mécanisme d'inhibition enzymatique de la dégradation des monoamines pour les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type A (IMAOA ; non sélectif initialement, puis partiellement sélectifs ; irréversibles initialement, puis réversibles) ;
- Un mécanisme de blocage du transporteur chargé de la recapture des monoamines pour les inhibiteurs de la recapture (imipramine), puis inhibiteurs plus spécifiques de la recapture de la sérotonine ou de la recapture de la noradrénaline ; et enfin des molécules inhibant à la fois la recapture de la sérotonine et celle de la noradrénaline) ;
- Un mécanisme de blocage direct des récepteurs des monoamines pour certaines molécules surtout noradrénergiques.

### **IV.1. L'hippocampe, un acteur dans la régulation de l'humeur**

Une nouvelle hypothèse basée sur l'altération de la plasticité neuronale avec des modifications morphologiques et structurales de certaines régions cérébrales, dont l'hippocampe a fait son chemin. Cette hypothèse fait suite aux travaux publiés en 1996 dans PNAS par Sheline [1]. Elle établissait une corrélation entre la diminution du volume de l'hippocampe et le nombre de journées passées en dépression, donnée largement répliquée depuis [84].

L'hippocampe, structure impliqué dans les phénomènes d'apprentissage, de mémoire et de gestion du stress et des émotions, apparaît comme un carrefour cérébral, en interaction étroite avec le cortex préfrontal, l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien, et l'amygdale. Au sein même de l'hippocampe, un circuit existe entre les neurones du gyrus dentelé et ceux des cornes d'Ammon. Par ailleurs, dans le gyrus dentelé de l'hippocampe des mammifères

adultes, un phénomène longtemps décrit, appelé neurogenèse hippocampique est retrouvé. Il s'agit d'un mécanisme physiologique particulièrement important, comportant trois étapes (prolifération, différenciation, survie, maturation) et qui consiste en la production de nouveaux neurones à partir de cellules souches [85].

## **IV.2. Dépression, facteur neurotrophique et neurogenèse chez l'adulte**

L'un des mécanismes d'action communs aux différents antidépresseurs utilisés à ce jour est la stimulation d'un facteur neurotrophique, le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). L'augmentation des concentrations en monoamine dans la fente synaptique permet, par une cascade de signalisation, de stimuler la production de BDNF. Le BDNF synthétisé se fixe sur son récepteur tyrosine kinase (récepteur TrkB) et induit des effets neurogénique notamment sur la survie et la maturation neuronale (Figure 1) [86].

Récemment, il a été suggéré que dans le mécanisme d'action des antidépresseurs tel qu'il est envisagé aujourd'hui, la neurogenèse hippocampique semblait jouer un rôle prépondérant. Les études précliniques, montrent d'ailleurs, que l'exposition à un stress chronique (modèle animal d'anxiété/ dépression) réduit par exemple cette prolifération de progéniteurs neuronaux, et l'administration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, telle que la fluoxétine, restaure et même potentialise la prolifération neuronale, augmente la survie des neurones, et accélère leur maturation [87].

Chez l'Homme, deux études cliniques réalisées en post-mortem [88] ont montré une prolifération neuronale hippocampique plus importante chez les patients déprimés traités par antidépresseur que chez les patients appariés déprimés non traités.

## **IV.3. Antidépresseurs de mécanisme d'action innovant**

Parmi les antidépresseurs actuellement en phase avancée de développement ou d'ores et déjà commercialisés, certains ont toujours une action centrée sur les mécanismes monoaminergiques, mais d'autres présentent des modes d'action originaux multicibles, en particulier l'agomélatine ou la vortioxétine [89].

L'agomélatine est un antagoniste des récepteurs 5 HT-2C et un agoniste des récepteurs MT-1 et MT-2, et son action est liée à l'association de ces deux caractéristiques [90] (Fig. 3). Cet antidépresseur a montré une rapidité d'action intéressante, et une faible incidence des sorties d'étude, lors des essais cliniques.

Dans une récente étude préclinique, en utilisant un nouveau modèle d'anxiété/dépression chez la souris, il a été démontré que l'agomélatine (10 et 40 mg/kg/j) et la fluoxétine (18 mg/kg/j) sont capables de contrer les altérations comportementales induites par une exposition prolongée à la corticostérone dans plusieurs paradigmes comportementaux prédictifs d'un phénotype anxio/dépressif [91]. En outre, les deux composés sont capables de restaurer la diminution de la prolifération cellulaire provoquée par un traitement chronique à la corticostérone et d'augmenter la maturation neuronale.

La vortioxétine est un autre antidépresseur, récemment commercialisé en France (début 2016), avec un mécanisme d'action multimodale : antagoniste des récepteurs 5 HT-3 et 5 HT-7, agoniste partiel du récepteur 5 HT-1B, agoniste du récepteur 5 HT-1A, et une inhibition du transporteur de la sérotonine. Sur la neurogénèse hippocampique chez la souris, la vortioxétine semble avoir des effets plus précoces que les antidépresseurs habituels type ISRS, avec des effets, comme l'augmentation de l'arborisation dendritique, observés dès 14 jours d'administration [92].

## **V. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **V.1. Action sur l'humeur, ou thymoanaleptique, ou antidépressive**

Elle est susceptible de s'exercer dans toutes les catégories de syndromes dépressifs. La stimulation de l'humeur sous l'effet de l'antidépresseur se manifeste exclusivement chez le sujet déprimé et dans un délai de 2 à quelques semaines. Chez l'homme normal, l'administration d'antidépresseurs n'entraîne pas d'euphorie, à l'exception de certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs et non réversibles, ils déterminent seulement des effets de sédation ou de stimulation selon la catégorie de l'antidépresseur [93]

## **V.2. Action sur l'anxiété**

Certains antidépresseurs présentent des propriétés anxiolytiques qui se manifestent immédiatement et semblent indépendantes des propriétés antidépressives, ils sont nommés sédatifs. La propriété anxiolytique des antidépresseurs semble corrélée à l'importance des activités antihistaminiques et/ou alpha-adrénoLytiques [94].

## **V.3. Action de stimulation psychomotrice**

Certains antidépresseurs dits psychotoniques ou psychostimulants peuvent stimuler le tonus psychomoteur de manière précoce, indépendamment de l'activité antidépressive. Cette activité de stimulation semble liée à l'activité prodopaminergique et/ou anticholinergique des molécules [95] Les antidépresseurs les plus stimulants sont les IMAO et le bupropion, qui favorisent la transmission dopaminergique et qui sont particulièrement recommandés dans les dépressions inhibées.

## **V.4.Action sur le sommeil**

Cette action est indirecte. Les antidépresseurs sédatifs favorisent l'endormissement et sont plutôt prescrits le soir ; ils peuvent occasionner parfois une somnolence diurne. À l'inverse, les antidépresseurs psychotoniques peuvent déterminer une insomnie. Les antidépresseurs médians ont une incidence variable sur le sommeil [96].

## **V.5.Action antalgique**

Certains antidépresseurs présentent une propriété antalgique, ce qui pose la question d'un effet différent de l'effet thymoanaleptique. Cette activité s'observe essentiellement avec les antidépresseurs qui agissent préférentiellement sur les voies sérotoninergiques comme l'amitriptyline, la clomipramine, la doxépine, la fluoxétine [97].

Cependant, les antidépresseurs noradrénergiques ne semblent pas dépourvus d'activité antalgique.<sup>23</sup> Les indications des antidépresseurs découlent de leurs propriétés thérapeutiques et sont dans l'ensemble codifiées [97].

## **VI. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

Les antidépresseurs ont une indication privilégiée : la dépression de l'humeur. Ils agissent également dans d'autres affections psychiatriques sans perturbation thymique.

### **VI.1 États dépressifs**

Selon le type clinique de dépression, l'activité des différents antidépresseurs peut être variable. Les caractéristiques sémiologiques et nosographiques de l'état dépressif vont donc orienter le choix de l'antidépresseur

#### **VI.1.1 État dépressif majeur**

Soixante à 70 % des patients de cette catégorie sont dits répondeurs à la prescription d'un antidépresseur au bout d'un mois, alors que seulement 20 à 40 % sont placebo-répondeurs [93].

Les tricycliques semblent légèrement plus efficaces que les IMAO (90). Actuellement, la plupart des données disponibles permet de conclure que les ISRS sont tout aussi efficaces que les tricycliques dans le traitement de la dépression, avec un profil d'effets secondaires nettement meilleur [98].

Cependant, ces mêmes données font état d'une plus grande fréquence de nervosité, d'agitation, de troubles du sommeil, de perturbations digestives et peut-être sexuelles avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qu'avec les tricycliques [98].

Le déprimé qui ne répond pas à un tricyclique peut bénéficier d'un inhibiteur de la sérotonine et vice versa [99].

Les antidépresseurs de troisième génération comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (venlafaxine, minalcipram) sont également indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Le choix de l'antidépresseur est guidé par l'intensité des symptômes, la personnalité sous-jacente et les antécédents personnels du patient.

Classiquement, on prescrit en première intention un ISRS devant l'existence d'un premier épisode dépressif majeur selon les critères du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) IV en raison d'une bonne tolérance de ces molécules.

➤ **État dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques**

C'est ainsi qu'elle se définit dans le DSM IV ; la présence d'idées délirantes non congruentes à l'humeur rentre aussi dans ce cadre clinique. Elle correspond à la mélancolie délirante dans la nosographie française.

En dehors d'un recours immédiat à l'électroconvulsivothérapie en cas de risque suicidaire majeur, la prescription doit associer un antidépresseur sédatif ou médian, et un neuroleptique. On choisit préférentiellement un ISRS et un neuroleptique atypique en raison de leur meilleure acceptabilité. Vingt à 30 % des dépressions psychotiques répondent à l'antidépresseur seul, à peine 50 % au neuroleptique seul et 70 % à leur association [100].

➤ **Dépressions anxieuses ou agitées**

Le risque suicidaire est particulièrement marqué. Il faut recourir à un antidépresseur sédatif associé à un tranquillisant ou à un neuroleptique sédatif. Parfois, l'intensité de l'anxiété ou de l'agitation est telle qu'on a recours d'emblée à l'électroconvulsivothérapie.

➤ **Dépressions inhibées**

Les antidépresseurs médians ou psychotoniques sont indiqués. Dans une étude comparant l'imipramine et la fluoxétine<sup>9</sup> chez des déprimés agités ou ralentis, les deux produits ont démontré la même activité psychomotrice, mais les déprimés inhibés se plaignent davantage de sédation avec l'imipramine. Actuellement, les antidépresseurs de deuxième ou troisième générations sont plus volontiers prescrits parce que mieux tolérés.

➤ **État dépressif majeur avec mélancolie**

La mélancolie, telle qu'elle est définie dans le DSM IV, correspond à la dépression endogène. Les antidépresseurs sont particulièrement efficaces.

Les antidépresseurs de troisième génération sont tout à fait indiqués dans ce type de dépression. Plusieurs études contrôlées et portant sur un nombre suffisant de patients ont montré que la venlafaxine était efficace dans cette indication. Certaines des données issues de ces études évoquent une activité antidépressive plus rapide que les autres antidépresseurs actuellement disponibles. Une autre étude menée sur la venlafaxine a inclus 93 patients hospitalisés avec caractéristiques mélancoliques. La réponse au traitement a été relativement rapide, en 2 semaines, ce qui représente un délai plus bref que les 3 à 4 semaines habituellement nécessaires avec les autres antidépresseurs, comme les tricycliques classiques et les ISRS [101].

Cela pourrait faire de la venlafaxine le traitement de choix des formes graves en raison d'un délai d'action raccourci. L'électroconvulsivothérapie peut également améliorer la dépression très rapidement.

### **VI.1.2. Dysthymie**

Ce concept nord-américain désigne les troubles dépressifs modérés, d'évolution chronique (plus de 2 ans) et recoupe la notion de dépression névrotique ; elle est contemporaine de la disparition de la personnalité dépressive.

Les IMAO pourraient être particulièrement indiqués [102] L'étude de Rosenthal et al [103] montre l'efficacité de la fluoxétine (à 60 mg) dans cette indication, ce qui pourrait témoigner d'une meilleure efficacité des antidépresseurs bien tolérés lors des traitements prolongés.

Les antidépresseurs de deuxième et troisième générations ont leur place dans ce type d'indication. Ainsi, des études ont montré l'efficacité de la venlafaxine et de la paroxétine dans les troubles dysthymiques [104].

### **VI.1.3. Dépression atypique**

Au sens américain, elle se caractérise par des signes comme l'hyperphagie, l'hypermnie, une anxiété marquée, une réactivité excessive à l'entourage (on parle de dépression hystéroïde) et des manifestations phobiques. L'efficacité des IMAO serait supérieure à celle des tricycliques (55 à 75 % versus 35 à 50 pour cent) [105]. Les ISRS sont également efficaces [106].

#### **VI. 1.4. Dépression du sujet âgé**

Elle s'exprime sous différentes formes :

**Dépression masquée :** La plainte somatique est fréquente chez le sujet âgé et peut parfois refléter un accès dépressif [107].

Elle peut n'être qu'un aspect de la dépression à côté de la tristesse, du pessimisme, du désespoir et de l'anhédonie, ou au contraire dominer la scène clinique en masquant les symptômes dépressifs. Les plaintes somatiques affectent préférentiellement les sphères digestives ou urinaires. Ce type de dépression, où la plainte somatique domine, est encore appelée dépression masquée. L'utilisation d'antidépresseurs dans ce type d'indications peut avoir la valeur d'un test thérapeutique.

**Dépression et altérations des fonctions cognitives ou pseudodémence dépressive :** Certaines dépressions des sujets âgés s'accompagnent d'une altération des processus cognitifs pouvant évoquer une détérioration. Elles se caractérisent aussi par des troubles du langage et du comportement. L'efficacité d'un traitement antidépresseur d'épreuve (test diagnostique) est parfois le moyen de confirmer l'existence du trouble dépressif sous-jacent.

**Dépression à symptomatologie psychotiques :** Une symptomatologie psychotique n'est pas rare chez le déprimé âgé. Des idées de persécution et de préjudice sont fréquentes. Un traitement antidépresseur de nouvelle génération est indiqué en raison de la bonne tolérance de ce type de traitement. En règle générale, il est recommandé d'utiliser en première intention les ISRS chez le sujet âgé en raison de leur innocuité aux plans cognitif et cardiovasculaire, et de leur bonne maniabilité. La sertraline est à ce titre fréquemment prescrite. Les IRSNA (venlafaxine) sont prescrits en seconde intention car des effets secondaires cardiovasculaires peuvent apparaître (hypertension artérielle). Les antidépresseurs tricycliques sont peu recommandés en première intention du fait de leurs effets secondaires.

#### **VI.1.5. Dépression de l'enfant**

Bien que les premières études contrôlées sur l'efficacité des antidépresseurs tricycliques dans la dépression de l'enfant et l'adolescent aient donné des résultats négatifs [108] une étude récente, contrôlée et randomisée portant sur un échantillon relativement important a

démontré la supériorité significative de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent déprimés [109] Ainsi, bien que les critères de choix soient moins bien codifiés que chez l'adulte, les antidépresseurs peuvent être un outil thérapeutique efficace chez l'enfant.

#### **VI.1.6. Dépressions saisonnières**

La dépression saisonnière apparaît le plus souvent en automne et en hiver, en général à la même période de l'année pour le même sujet. Elle s'accompagne d'hyperphagie et d'hypersomnie. Les antidépresseurs sont inconstamment efficaces. Ils peuvent être néanmoins associés à la photothérapie [110].

#### **VI.1.7. Dépressions symptomatiques d'une affection organique**

Un traitement étiologique doit être recherché avant tout. Les antidépresseurs sont en règle générale moins efficaces. Chez le sujet âgé, une dépression résistante doit faire rechercher une détérioration. Lors des dysendocrinies, la correction du désordre hormonal est nécessaire à l'activité des antidépresseurs. Les antidépresseurs doivent être prescrits lors des phases dépressives qui inaugurent ou émaillent le cours de la maladie de Parkinson. Ils s'opposent aussi à l'akinésie et démontrent des propriétés dynamisantes en dehors de toute dépression. Les tricycliques peuvent être utilisés à faibles doses dans ces pathologies [111]. Les IMAO semblent efficaces.<sup>12</sup> Dans les dépressions psycho-organiques, les antidépresseurs à activité anticholinergique doivent être évités en raison de leur pouvoir confusionnant.

#### **VI.1.8. États dépressifs associés à une symptomatologie anxieuse**

Les antidépresseurs de deuxième et de troisième génération sont indiqués dans ce type de pathologie, en raison de leur bonne efficacité et de leur meilleure tolérance. Certains ISRS, IRSNA mais aussi la mirtazapine et la miansérine ont une activité anxiolytique importante.

#### **VI.1.9. États dépressifs et personnalités pathologiques**

Les personnalités dépendantes, narcissiques ou limites se compliquent fréquemment de dépressions.<sup>85</sup> Les antidépresseurs sont plus inconstamment actifs. Les accès dépressifs intriqués à un état limite pourraient mieux répondre aux IMAO ou aux ISRS [112].

### **VI.1.10. Dépressions au cours des psychoses chroniques**

Dans les délires chroniques non schizophréniques, il convient d'utiliser des antidépresseurs sédatifs qui risquent moins d'induire de résurgence délirante, notamment hallucinatoire. Dans les schizophrénies, l'activité des antidépresseurs est d'autant plus marquée que le trouble thymique est net. Il convient d'éviter les antidépresseurs à activité dopaminergique, à l'exception des dépressions greffées sur des tableaux hébéphréniques purs où ils peuvent être très efficaces.

## **VI.2. Autres affections psychiatriques**

### **VI.2.1. Trouble panique et agoraphobie**

Cette entité possède des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques assez homogènes. L'imipramine a été durant longtemps le traitement de prédilection pour la prévention du trouble panique. Soixante-quinze pour-cent des patients étaient répondeurs après 3 mois de traitement [113] le traitement était débuté à de faibles posologies, de l'ordre de 10 mg, puis augmenté progressivement tous les 2 à 4 jours, en raison d'un effet d'aggravation initial retrouvé chez 25 % des patients en début de traitement [114].

L'effet thérapeutique apparaissait au bout de 8 à 12 semaines après le début du traitement à des doses variables allant de 50 à 250 mg d'imipramine par jour. La clomipramine a aussi fait la preuve de son efficacité dans le trouble panique [115].

Les IMAO ont été indiqués dans la palette des traitements contre la panique, notamment le trouble panique avec agoraphobie ; cependant, la nécessité de restriction alimentaire et leur tendance à favoriser des épisodes d'hypertension ont limité leur utilisation. Les benzodiazépines comme l'alprazolam et le clonazépam ont montré leur efficacité à soulager rapidement les attaques de panique<sup>1</sup> mais leur utilisation s'accompagne de sédation et, comme pour toutes les benzodiazépines, d'un risque de dépendance physiologique.

Actuellement, ces traitements ne sont plus prescrits en première intention et ont laissé place à d'autres classes thérapeutiques comme les ISRS dont la posologie peut être augmentée progressivement (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine) ; l'étude de Ballenger et al. portant sur 245 patients présentant un trouble panique a montré que la paroxétine à la

posologie de 40 mg par jour était plus efficace que le placebo sur le trouble panique.<sup>5</sup> Plus récemment, il a été montré que la paroxétine était aussi efficace que la clomipramine avec comme avantages un délai d'action plus rapide et des effets secondaires moindres.<sup>54</sup> La venlafaxine pourrait être efficace dans le trouble panique [98] de même que pour la clomipramine, le traitement doit être initié à doses progressivement croissantes, puis être maintenu environ 12 mois et être arrêté progressivement. En revanche, l'anxiété anticipatoire et les comportements d'évitement sont peu influencés par les antidépresseurs et persistent plusieurs mois après la disparition des attaques de panique.

### **VI.2.2. Anxiété généralisée**

Les antidépresseurs sont réputés peu efficaces dans cette indication. Certaines molécules ont cependant une indiscutable activité : l'imipramine, la miansérine, l'amitriptyline, la trimipramine et la maprotiline.<sup>59</sup> La venlafaxine est proposée dans le trouble anxieux généralisé, <sup>21</sup> ainsi que certains ISRS comme la paroxétine allant de 20 à 50 mg par jour [116]

### **VI.2.3. Trouble obsessionnel compulsif (TOC)**

La clomipramine peut améliorer plus de la moitié des TOC à condition d'être prescrite à doses élevées, supérieures à celle utilisées dans la dépression de l'adulte, de l'ordre de 200 à 250 mg par jour et d'attendre de 8 à 12 semaines [117].

Les ISRS ont montré leur efficacité dans cette indication : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine. Les ISRS peuvent augmenter l'anxiété dans les 2 à 3 premières semaines de traitement, mais ils laissent place, lors de leur utilisation prolongée, à une diminution de l'anxiété, des obsessions et des comportements compulsifs, habituellement vers la troisième à quatrième semaine. Les IRSNA comme la venlafaxine pourraient aussi être efficaces sur ce type de trouble [98].

#### **VI.2.4. Troubles des conduites alimentaires**

Les antidépresseurs sont prescrits dans l'anorexie mentale en raison de la présence d'affects dépressifs. La clomipramine, la fluoxétine sont particulièrement efficaces. L'hyperactivité motrice et l'hyperréactivité émotionnelle fréquente chez les anorexiques incitent plutôt à recourir aux antidépresseurs sédatifs.

Certains antidépresseurs telle l'imipramine, et la fluoxétine, seraient utiles dans la boulimie en réduisant le nombre d'accès boulimiques. (48,89) La fluoxétine, notamment, permettrait de réduire efficacement les vomissements et les symptômes d'excès de prise alimentaire de la boulimie [98] la posologie est de 60 mg par jour au lieu de 20 mg dans l'indication du trouble dépressif. Globalement, l'utilisation d'un antidépresseur s'avère efficace dans le traitement des accès boulimiques en comparaison au placebo, avec l'existence d'un taux de rémissions plus grand.

#### **VI.2.5. Psychoses chroniques**

Les paranoïaques, caractériels ou délirants, sont parfois améliorés par une chimiothérapie antidépressive qui ne réactive pas nécessairement la sthénicité. Le délire de relation des sensitifs peut être nettement amélioré par les tricycliques, ce qui, compte tenu de la présence d'affects dépressifs au centre de cette pathologie, n'est pas pour surprendre [111].

Les antidépresseurs peuvent être d'efficaces « énergiseurs » contre l'apragmatisme, l'athymormie, le retrait dans les formes déficitaires de la schizophrénie. La crainte de la résurgence anxieuse ou délirante incite à commencer par des composés sédatifs et éventuellement amène à coprescrire une couverture neuroleptique. Si l'antidépresseur sédatif est bien supporté mais inefficace, il est légitime de recourir à un antidépresseur médian comme la clomipramine [118]. Les IMAO, plus psychotoniques, sont particulièrement efficaces dans les formes déficitaires pures, accréditant indirectement la théorie hypodopaminergique de cette forme clinique.

### **VI.2.6. Maladies psychosomatiques**

Certaines affections psychosomatiques (asthme, ulcère, céphalées, rectocolite hémorragique, affections cutanées et allergiques) peuvent tirer bénéfice de la prescription d'antidépresseurs notamment sédatifs, en raison de leur effet sur la composante anxieuse sous-jacente [96].

### **VI.2.7. Troubles du sommeil**

Les antidépresseurs sédatifs prescrits à doses faibles avant le coucher peuvent favoriser le sommeil. C'est le cas de la trimipramine, de l'amitriptyline aux doses de 25 à 50 mg ou encore de la miansérine. La mirtazapine est un antidépresseur qui potentialise la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale et qui aurait un rôle d'inducteur du sommeil [98]

### **VI.2.8. En pédopsychiatrie**

En dehors des syndromes dépressifs, les antidépresseurs sont parfois prescrits chez l'enfant dans les troubles du comportement, dans les vomissements psychogènes et surtout dans les phobies nocturnes [119].

La clomipramine s'est révélée plus active que la désipramine ou le placebo sur les stéréotypies, les compulsions ou les rituels de l'autisme infantile [121].

Une bonne indication des antidépresseurs chez l'enfant est l'énurésie fonctionnelle ; c'est l'indication la plus ancienne et la plus validée des antidépresseurs tricycliques, avec une efficacité retrouvée dans 60 % des cas [122].

Angst2 recommande chez l'enfant des posologies d'imipramine de 8 à 25 mg par jour de 2 à 10 ans et de 25 à 75 mg au-delà de 10 ans. En règle, la posologie est de 2,5 mg/kg.<sup>32</sup> Les posologies actives semblent, dans cette indication, inférieures à celles nécessaires dans les états dépressifs, suggérant une « action centrale » modifiant le cycle du sommeil et/ou une action périphérique modifiant le tonus du sphincter vésical [123].

D'autres molécules comme l'amitriptyline ou la maprotiline sont également efficaces dans l'énurésie.

Dans le traitement chimiothérapeutique du TOC de l'enfant et l'adolescent, la clomipramine et plus récemment les ISRS comme la fluoxétine ou la sertraline constituent le traitement de première intention, avec une efficacité étayée par des études contrôlées contre placebo en double aveugle [125].

Dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent, les ISRS représentent actuellement le traitement médicamenteux de première intention, avec une efficacité de la fluoxétine démontrée dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo, ce qui n'est pas le cas pour les tricycliques [126].

Dans le trouble de l'hyperactivité et déficit de l'attention, les tricycliques, surtout la désipramine, et plus accessoirement l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine, constituent un traitement pharmacologique de seconde intention en cas d'inefficacité des psychostimulants (30 % des cas) ; en revanche, les rares essais ouverts menés chez les hyperactifs ne sont pas en faveur de l'usage des ISRS et des IMAO de nouvelle génération.

#### **VI.2.9. Affections neurologiques**

Les antidépresseurs sont prescrits dans certaines maladies neurologiques où leur efficacité semble indépendante des propriétés thymoanaleptiques.

#### **VI.2.10. Céphalées et migraines**

Dans les migraines vraies, les antidépresseurs tricycliques, imipramine, clomipramine, amitriptyline, sont une thérapeutique parfois suffisante, souvent adjuvante et utile. Ils semblent agir indépendamment de modifications thymiques. Les IMAO sont également efficaces. Dans les céphalées en général et dans les céphalées post-traumatiques en particulier, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO apportent parfois de bonnes améliorations. [127].

### **VI.2.11. Maladie de Parkinson et syndrome parkinsonien**

L'expérience clinique montre que la plupart des antidépresseurs actifs chez les non-parkinsoniens le sont aussi chez les parkinsoniens. En pratique, le large choix actuel d'antidépresseurs permet d'éviter de recourir aux tricycliques en première intention, surtout chez les sujets âgés, en raison de leur moins bonne tolérance (risque d'hypotension orthostatique et de confusion). Il convient de ne pas prescrire des IRS ou des IMAO en association avec la sélégiline en raison du risque de poussée hypertensive et de « syndrome sérotoninergique ».

## **VI.3. Pathologie générale**

### **VI.3.1. Syndromes douloureux**

De nombreux syndromes douloureux, douleurs neurologiques, thalamiques, post-zostériennes, séquellaires d'examen, de membre fantôme, intercostales, de neuropathies périphériques, sciatiques, postherpétiques, cancéreuses, sont améliorés par certains tricycliques comme l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine, la trimipramine et la doxépine. Les antidépresseurs à activité sérotoninergique prévalente comme les amines tertiaires et les ISRS seraient les molécules les plus efficaces [128].

Les IRSNA comme la venlafaxine pourraient être efficaces dans la douleur chronique.<sup>43</sup> Les névralgies du trijumeau peuvent être soulagées par l'imipramine<sup>2</sup> et surtout par la carbamazépine qui est une molécule iminodibenzyle dont les propriétés antidépressives demeurent discutées.

### **VI.3.2. Ejaculation précoce**

Elle est une bonne indication des antidépresseurs en médecine générale car le trouble, souvent isolé, n'entraîne pas de consultation spécialisée malgré son origine psychogène. La clomipramine pourrait constituer le produit de choix [129].

### **VI.3.3. Troubles gastro-intestinaux**

Dans certains troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, ulcères), les antidépresseurs sédatifs comme la trimipramine, la maprotiline et l'amitriptyline sont parfois utiles quand ces affections ont une composante psychosomatique [130].

### **VI.3.4. Syndrome prémenstruel**

Un certain nombre d'études ont observé que la période prémenstruelle est un moment à risque d'exacerbation des troubles psychiatriques associés, tels que les TOC, la consommation accrue d'alcool en cas d'alcoolisme, l'augmentation des symptômes chez les schizophrènes ou une augmentation des tentatives de suicide. La dysrégulation de la sérotonine est particulièrement impliquée dans l'expression de l'irritabilité, l'irascibilité, dans l'apparition de symptômes dépressifs et dans des envies particulières de nourriture, comportements qui sont précisément rencontrés dans le syndrome prémenstruel.

Le traitement classique repose sur l'hypothèse qu'une déplétion en sérotonine est responsable de l'irritabilité, de la dysphorie et du pauvre contrôle des impulsions. Les premières études ayant montré l'efficacité des molécules sérotoninergiques sur les symptômes prémenstruels datent du début des années 1990, qu'il s'agisse de la fluoxétine ou de la clomipramine.

D'autres études ont depuis confirmé l'efficacité de ces deux molécules mais aussi de la fluvoxamine, du citalopram, de la paroxétine et de la sertraline. Le taux d'efficacité est d'au moins 60 %, donc comparable à ceux obtenus dans le traitement de la dépression, le TOC ou le trouble panique. Les ISRS réduisent de façon claire les symptômes prémenstruels émotionnels et physiques, et améliorent le fonctionnement psychosocial prémenstruel. À la dose de 20 mg par jour, la fluoxétine paraît efficace en usage quotidien continu, mais aussi administrée pendant la phase lutéale (de l'ovulation aux règles). Elle est en général bien tolérée. La prescription d'IRS de façon intermittente (phase lutéale uniquement) semble être actuellement le traitement médicamenteux de choix du syndrome dysphorique prémenstruel [131].

## **VII. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES**

### **VII.1. Interactions médicamenteuses à rechercher avec des antidépresseurs tricycliques**

L'association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase irréversibles est interdite en raison du risque de crise hypertensive pouvant être mortelle. En cas de prescription, un délai de 15 jours doit être respecté entre l'arrêt du traitement par IMAO et l'instauration du traitement par antidépresseur tricyclique, et d'une semaine environ dans la situation inverse.

### **VII.2. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (ISRS)**

les ISRS inhibent le cytochrome P450 2-D6, responsable de l'oxydation de nombreuses molécules comme les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques (la clozapine), la carbamazépine, ainsi que d'autres molécules à visée antiarythmiques. Une attention toute particulière aux effets indésirables sera donc donnée en cas d'utilisation conjointe.

**ISRS et IMAO** : Des cas mortels ont été rapportés, lors de l'association d'un ISRS, essentiellement la fluoxétine et la sertraline, avec un IMAO non sélectif.

L'effet secondaire qui revient le plus souvent est le syndrome sérotoninergique. Le risque d'interaction persiste pendant un certain temps après l'arrêt des ISRS en cas de demi-vie longue. La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 16 heures pour la fluvoxamine, 24 heures pour la paroxétine, 26 heures pour la sertraline et 33 heures pour le citalopram. La fluoxétine se distingue par une demi-vie moyenne d'élimination encore plus longue, environ 4 jours, celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, étant de 7 à 15 jours. Ces longues demi-vies d'élimination entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines en moyenne après l'arrêt du traitement. La gravité des effets indésirables observés lors d'une association d'un IMAO et un ISRS doit conduire à éviter cette association. L'association entre un IMAO non sélectif (iproniazide) et un ISRS est contre-indiquée ; elle est déconseillée pour les IMAO de type A (moclobémide et toloxatone) ; elle est à prendre en compte pour l'IMAO B (sélégiline).

Il est recommandé de respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO non sélectif et le début d'un traitement par un ISRS. Entre l'arrêt de la fluvoxamine, de la sertraline, de la paroxétine ou du citalopram et le début d'un traitement par un IMAO non sélectif, il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine. Après arrêt de la fluoxétine, le délai recommandé est de 5 semaines.

**ISRS et antidépresseurs imipraminiques :** Différentes observations cliniques rapportent des effets indésirables lorsqu'on associe un antidépresseur imipraminique (amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine) avec des ISRS. Ces observations décrivent divers symptômes : idées délirantes, convulsions, sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, sédation et troubles de la conduction cardiaque. Le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique est d'autant plus important que la demi-vie des antidépresseurs associés est longue.

**ISRS et sels de lithium :** Des effets indésirables neurologiques ont été décrits lors de l'association de sels de lithium avec la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine. D'une façon générale, les symptômes apparaissent quelques jours après le début de l'association sels de lithium avec un ISRS. On peut alors observer soit des symptômes en rapport avec une lithémie élevée, responsable de la neurotoxicité du lithium (confusion, vertiges, dysarthrie, tremblements, troubles de la coordination, frissons, convulsions, myoclonies), soit un syndrome sérotoninergique. Cette association demande beaucoup de vigilance et nécessite un dosage de lithémie dès l'apparition de tout signe clinique.

**ISRS et antipsychotiques :** L'association des neuroleptiques avec des ISRS peut être à l'origine de troubles extrapyramidaux ou de troubles cardiaques, notamment avec le pimozide. Il est difficile de dire si les effets indésirables sont en rapport avec les neuroleptiques, ou s'ils sont secondaires à une exagération de l'effet des ISRS. Certains auteurs considèrent que les manifestations cliniques sont liées à une addition d'effets indésirables, dans la mesure où les ISRS seuls exposent également à des effets extrapyramidaux. L'association de clozapine et d'un ISRS peut entraîner des effets indésirables importants, à savoir somnolence, démarche ataxique, myoclonies, vertiges, nausées, hypotension, troubles urinaires. Le risque de survenue des effets indésirables est plus important lors de l'association de la clozapine avec la fluvoxamine, car la concentration plasmatique de la clozapine peut être multipliée par dix.

**ISRS et antimigraineux :** La dépression est un facteur aggravant connu des douleurs migraineuses. La fréquence des crises est plus élevée et la douleur est moins bien tolérée. Devant cette situation, on est amené à prescrire un antidépresseur. Une étude récente, réalisée auprès de patients migraineux ou atteints de maux de tête sévères interrogés sur une période de 2 ans comparés à des sujets contrôles sans ces symptômes, a montré que les patients migraineux avaient 5 fois plus de risque de développer un épisode dépressif majeur que les patients ne souffrant pas de maux de tête chroniques. L'action du sumatriptan sur les voies sérotoninergiques peut être responsable de syndrome sérotoninergique, en cas d'association de cette molécule avec un ISRS. L'association du sumatriptan et d'un ISRS est donc contre-indiquée ; celle du naratriptan ou du zolmitriptan et d'un ISRS est déconseillée.

**ISRS et antiépileptiques :** Certains antiépileptiques sont sensibles à l'inhibition enzymatique exercée par les ISRS. Cette sensibilité se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique de la molécule antiépileptique et donc l'apparition d'effets indésirables. Plusieurs observations rapportent, en cas d'association de la carbamazépine ou de phénytoïne avec un ISRS, des effets indésirables de type nausées, vomissements, acouphènes, troubles de la vision, tremblements, vertiges, incoordination, nystagmus, troubles cognitifs, céphalées. En cas d'association d'un antiépileptique avec un antidépresseur de type ISRS, il est justifié d'exercer une surveillance clinique et de contrôler la concentration plasmatique de cet antiépileptique.

**ISRS et anticoagulants oraux :** L'AFSSAPS en 2000 [132] a souligné l'importance de ce phénomène. Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de l'utilisation d'ISRS chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire, tels que les AINS et l'aspirine, ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Tous les ISRS sont concernés. Chez un sujet traité par ces médicaments, l'inhibition de la recapture de la 5-HT au niveau périphérique rend l'hémostase plus difficile, par déficit en sérotonine des plaquettes sanguines. L'utilisation d'un ISRS chez un patient présentant des anomalies de la coagulation sanguine, acquise ou congénitale, doit ainsi se faire avec beaucoup d'attention.

**ISRS et diurétiques :** La fréquence de survenue d'une hyponatrémie est estimée entre 0,5 et 30 %, chez les patients traités par ISRS. Cette perturbation semble réversible à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, elle peut être liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et chez des patients prenant des diurétiques ou hypovolémiques. Chez un sujet âgé traité par un ISRS et un diurétique, une hyponatrémie doit être recherchée systématiquement devant l'apparition d'une fatigue, d'une somnolence, d'une confusion.

### **VII.3. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (IRSNa)**

La venlafaxine est un inhibiteur du cytochrome 2D6 et est métabolisée en un métabolite actif : le O-desméthylvenlafaxine. Les interactions avec des inhibiteurs du 2D6 (quinidine, paroxétine, bupropion) peuvent conduire à des augmentations des concentrations de venlafaxine. Le milnacipran ne présente pas d'interaction avec les isoenzymes du cytochrome P450 et, en conséquence, est dépourvu de toute interaction métabolique avec d'autres médicaments.

### **VII.4. Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (IMAO)**

De nombreuses interactions entre les IMAO, les autres médicaments et les produits alimentaires sont possibles. Les antimigraineux de type « triptans » ne doivent pas être associés avec des antidépresseurs de type IMAO, car il y a un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire.

## **CHAPITRE 3 : LES ANXIOLYTIQUES**

Les anxiolytiques regroupent les médicaments qui agissent sur l'anxiété. L'anxiété est un sentiment d'inquiétude et d'appréhension face à un danger défini ou non. Il s'agit souvent d'une manifestation chronique. Cependant, chez certaines personnes elle se caractérise par des périodes de rémission et des phases d'exacerbation, la récurrence des symptômes pouvant être déclenchée par un stress circonstanciel [133].

L'anxiété aiguë, changement brusque de la fonction psychique intégrant des modifications physiologiques de l'organisme, doit se distinguer des troubles anxieux qui correspondent plus à des troubles chroniques [16].

### **I. DEFINITION**

Les anxiolytiques constituent une classe majeure des psychotropes, il faut probablement aujourd'hui distinguer, dans le traitement de l'anxiété, le traitement de l'anxiété aiguë du traitement des troubles anxieux.

La principale classe des anxiolytiques est actuellement représentée par les benzodiazépines. Il s'agit de médicaments agissant de façon remarquable sur l'anxiété aiguë, mais dont les effets s'estompent lors d'un traitement au long cours. À long terme, il semble que les meilleurs agents pharmacologiques anxiolytiques soient représentés par les antidépresseurs de nouvelle génération. Ces molécules, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les plus récents inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa) ont obtenu des AMM dans le traitement d'un ou de différents types de troubles anxieux [16].

### **II. CLASSIFICATION**

La principale classe des anxiolytiques est actuellement représentée par les benzodiazépines. Il s'agit de médicaments agissant de façon remarquable sur l'anxiété aiguë, mais dont les effets s'estompent lors d'un traitement au long cours. À long terme, il semble que les meilleurs agents pharmacologiques anxiolytiques soient représentés par les antidépresseurs de nouvelle génération. Ces molécules, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les plus récents inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa) ont obtenu des AMM dans le traitement d'un ou de différents types de troubles anxieux [16].

**Tableau 10 : classification des anxiolytiques [16].**

Anxiolytiques benzodiazépines	Anxiolytiques non-benzodiazépines
Benzodiazépines	Azapirones (Buspirone)
	5-HT <sub>2</sub> -bloqueurs (Carpipramine)
	5-HT <sub>3</sub> -bloqueurs
	Antihistaminiques (Hydroxyzine)
	Antipsychotiques
	β-bloquants
	Prégabaline
	Antidépresseurs

## II.1. Les anxiolytiques benzodiazépines

### II.1.1. Benzodiazépines (BZD)

Elles constituent le groupe principal des anxiolytiques ou des tranquillisants. Certaines BZD, à demi-vie d'action courte, sont utilisées comme hypnotiques. Il s'agit d'une famille chimique plutôt qu'une classe pharmacologique (noyau benzodiazépine). Dans les années 1970, les BZD ont montré leur capacité à augmenter la transmission du système GABA. Plus tard, des sites de liaison spécifiques pour les BZD ont été identifiés dans le cerveau. Plus récemment, dans les années 1990, des molécules telles que les bêtacarbolines ont été considérées comme des ligands possibles des récepteurs aux benzodiazépines [16].

### II.1.2. Classification des (BDZ)

On distingue deux grandes catégories de benzodiazépines : (Tableau 11)

Il faut noter cependant que cette distinction est assez arbitraire et qu'une benzodiazépine anxiolytique peut être utilisée comme hypnotique (ex : diazepam) et vice versa.

**Tableau 11 : classification et pharmacocinétique des Benzodiazépines [22]**

Famille	Molécule (DCI)	Nom de spécialité	Doses adultes (mg/jour)	Voies d'administrations
<b>1-4 benzodiazépines</b>	Alprazolam	Xanax®	<b>0.25-10</b>	Orale
	Bromazépan	Lexomil®	<b>3-60</b>	Orale
	Chlordiazépoxyde	Librium®	<b>10-100</b>	Orale
	Clonazépan	Klonopin®	<b>0.5-2.5</b>	Orale injectable
	Clorazépoxyde	Tranxène®	<b>25-200</b>	Orale
	Diazépan	Valium®	<b>2-40</b>	Orale injectable
	Lorazépan	Temesta®	<b>1-6</b>	Orale Sublinguale injectable
	Nordazépan	Nordaz®	<b>7.5-15</b>	Orale
	Oxazépan	Seresta®	<b>5-20</b>	Orale
	Prazépan	Lysanxia	<b>20-60</b>	Orale
<b>1-5 benzodiazépines</b>	Clobazam	Urbanyl®	<b>15-60</b>	Orale

### **II.1.3. Mécanisme d'action**

Un neurotransmetteur est au cœur du mécanisme d'action des BZD : l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Cet acide aminé, synthétisé à partir de l'acide glutamique, est stocké dans les terminaisons pré synaptiques. Une fois libéré dans les fentes synaptiques, il se fixe sur les récepteurs GABA-A et déclenche une activité inhibitrice au niveau du neurone post-synaptique grâce au transfert des ions chlorures. Les neurones du système nerveux central (SNC) sont GABAergiques à 40 %. Le rôle des BZD est de potentialiser l'activité inhibitrice du GABA [5].

#### II.1.4. Pharmacocinétique

Quand elles sont utilisées comme anxiolytiques, sédatifs ou hypnotiques, les benzodiazépines sont généralement administrées par voie orale. Leur absorption orale et leur disponibilité sont variables et dépendent d'un certain nombre de facteurs, dont la lipophilie. Leur vitesse d'absorption orale et leur début d'action sont liés à leur liposolubilité [134]

Ainsi, le délai d'action par voie buccale permet de distinguer les benzodiazépines à action rapide (moins de 30 minutes), intermédiaire entre (30 et 120 minutes) ou lente (plus de 120 minutes). Quant à leur durée d'action, elle est en fonction de la demi-vie d'élimination, celle-ci permettant de diviser les benzodiazépines en trois grandes catégories [135] :

- **les benzodiazépines à courte durée d'action** : elles ont une demi-vie de moins de 6 heures ; Les BZD à demi-vie courte commercialisées sont le lorazéolam (demi-vie de 8 heures) et le témazépam (demi-vie de 8 heures) [16]

- **les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire** : elles ont une demi-vie allant de 6 à 24 heures L'alprazolam (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg), le bromazépam (6 mg), le lorazépam (1 mg, 2,5 mg) et l'oxazépam (10 mg, 50 mg) présentent les mêmes indications: anxiété réactionnelle, troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique, traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, de l'anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse, anxiété généralisée, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique.

D'autres molécules comme le clotiazépam sont disponibles sur le marché [16].

- **les benzodiazépines à longue durée d'action** : elles ont une demi-vie de plus de 24 heures. Leur qualification de longue durée est due à leurs métabolites actifs. Le clorazépate et le prazépam, qui n'accèdent pratiquement pas à la circulation, servent de précurseurs au desméthyl diazépam. Le diazépam (2 mg, 5 mg, 10 mg ; injection 10 mg ; gouttes buvables 1 mg), le prazépam (10 mg, 40 mg ; solution buvable 15 mg/ml) et le clorazépate (5 mg, 10 mg, 20 mg ; solution injectable 10 mg/ ml, 20 mg/ml) présentent les mêmes indications que les BZD à demi-vie intermédiaire. Le clorazépate dosé à 50 mg/2,5 ml comprend de plus l'indication en urgence de la crise d'angoisse paroxystique, la crise d'agitation et

d'agressivité, le delirium tremens, le délire alcoolique subaigu. D'autres indications du clorazépatate 50 existent : prémédication dans certaines explorations fonctionnelles, anesthésie par voie veineuse, contracture tétanique. D'autres molécules comme le nordazépam, le clobazam (10 mg), le loflazépatate, appartiennent à la même classe [16].

Les benzodiazépines et leurs métabolites actifs se lient fortement aux protéines plasmatiques. La fonction liée dépend de leur liposolubilité et varie de 70% pour l'alprazolam à 99% pour le diazépam [136] (Tableau 12).

**Tableau 12 : Benzodiazépines classées par ordre croissant de demi-vie d'élimination.**

Nom	Demi-vie chez l'adulte	Métabolite actif
Témazépam (Normison®)	5 à 8 heures	Non
Loprazépam (Havlane®)	8 heures	Non
Oxazépam (Seresta®)	8 heures	Non
Lormétazépam (Noctamide®)	10 heures	Non
Alprazolam (Xanax®)	10 à 20 heures	Non
Lorazépam (Temesta®)	10 à 20 heures	Non
Bromazépam (Lexomil®)	20 heures	Non
Clobazam (Urbanyl®)	20 heures	Oui
Diazépam (Valium®)	32 à 47 heures	Oui
Clorazépatate dipotassique (Tranxene®)	30 à 150 heures	Oui
Nordazépam (Nordaz®)	30 à 150 heures	Oui
Prazépam (Lysanxia®)	30 à 150 heures	Oui
Zopiclone (Imovane®)	5 heures	Non
Clotiazépam (Veratran®)	4 heures	Non
Zolpidem (Stilnox®)	2 heures 30	Non

Les benzodiazépines sont métabolisées par le foie, et les biotransformations peuvent donner des métabolites actifs. Un composé clé dans les voies métaboliques des benzodiazépines est la nordiazépam ou desméthyl-diazépam. Il a une demi-vie de 40 à 140 heures. C'est le métabolite actif commun au chlordizépoxyde, au clorazépate, au démoxépam, au diazépam, au kétazolam et au prazépam (figure 3). L'élimination des benzodiazépines se fait essentiellement par les reins [134].

### **II.1.5. Indications**

Les BZD sont principalement indiquées dans les manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ ou invalidante. Avant toute prescription, le praticien doit poser le diagnostic en éliminant les erreurs hygiéno-diététiques (café, alcool, prise de stupéfiant) ou une hyperthyroïdie. La recherche des comorbidités est importante : les troubles dépressifs et psychotiques doivent être décelés ainsi que les problèmes de dépendance.

Les BZD sont surtout indiquées en cas de troubles d'anxiété généralisés (TAG) ne régressant pas malgré la prise des mesures requises (thérapeutiques comportementales et cognitives [TCC], arrêt des excitants, etc.). Mais elles n'agissent que sur les symptômes somatiques. Par conséquent, le mieux-être psychique est artificiel et provisoire. Les BZD sont aussi prescrites en cas d'insomnie transitoire et occasionnelle. Elles diminuent le stress et provoquent une sédation qui facilite l'endormissement. Certaines peuvent être aussi utilisées pour lutter contre les contractions musculaires et les crises convulsives [137].

### **II.1.6. Effets indésirables**

Les BZD provoquent des effets indésirables souvent gênants : répercussions cognitives négatives (amnésie, notamment antérograde, troubles de la concentration et de la mémoire, diminution de la vigilance) ; relâchement musculaire avec augmentation du risque de chute ; problèmes de tolérance et de dépendance, démence (lien potentiel)...

Il n'est pas rare que les patients se plaignent de fatigue, ce qui peut paraître paradoxal car les BZD sont aussi prescrites pour lutter contre les insomnies. Néanmoins, le sommeil engendré par ces médicaments est déstructuré, le patient étant en réalité plus sédaté que réellement endormi. Cela se vérifie grâce à une exploration du sommeil : quand l'activité cérébrale d'un sujet sous BZD est comparée à celle d'un sujet témoin, il s'avère qu'il présente des salves d'hyperactivité neuronale [137].

Enfin, certains patients présentent, quand ils prennent des benzodiazépines, des effets contraires à ceux escomptés : une augmentation de l'anxiété, une agitation, une agressivité, une désinhibition, des hallucinations, etc.

### **II.1.7. contre-indications**

Les contre-indications absolues des benzodiazépines sont l'apnée du sommeil, l'insuffisance respiratoire sévère et la myasthénie. Les contre-indications relatives comprennent l'abus antérieur de sédatifs-hypnotiques, l'alcoolisme, les toxicomanies, l'état confusionnel chez la personne âgée de plus de 65 ans et l'utilisation de clozapine.

### II.1.8. Interactions pharmacologiques

Les principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines sont indiquées au tableau 13.

**Tableau 13 : Les principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines [134] [135]**

<b>Médicament (Indication thérapeutique)</b>	<b>Conséquences possibles</b>
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs entraînant une détérioration de l'activité psychomotrice : diminution des capacités d'attention et de jugement, troubles de la coordination des mouvements, dépression respiratoire, etc.
Cimétidine (Antiulcéreux)	Potentialisation des effets de certaines benzodiazépines par compétition avec les enzymes microsomiales hépatiques responsable de l'élimination de certaines de ces substances (ex : diazépam, chlordiazépoxyde)
Disulfirame (antialcoolique)	Potentialisation des effets du disulfirame par inhibition des enzymes microsomiales hépatiques
Isoniazide (antituberculeux)	Potentialisation des effets de l'isoniazide par inhibition des enzymes microsomiales hépatiques
Contraceptifs oraux	Potentialisation des effets des contraceptifs oraux par inhibition des enzymes microsomiales hépatiques
Aide valproïque (anticonvulsivant)	Incidence d'épisodes psychotiques
Digoxine (cardiotonique)	Ralentissement du métabolisme et de l'élimination de la digoxine

## **II.2. Les anxiolytiques non-benzodiazépines**

### **II.2.1. Médicaments non antidépresseurs agissant sur les récepteurs sérotoninergiques**

#### **II.2.1.1. Azapirones : Buspirone**

Son effet anxiolytique semble dû à l'activité agoniste partielle au niveau pré et post-synaptique des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. La buspirone modulerait ainsi la transmission sérotoninergique. Ses effets anxiolytiques mettent de quelques jours à quelques semaines à se manifester. Elle est recommandée pour un traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété généralisée et n'est pas efficace pour traiter les troubles de panique [12] [134]

Contrairement aux benzodiazépines, la buspirone n'a pas de propriétés hypnotiques, myorelaxantes ou anticonvulsivants. Elle peut cependant être utile dans le traitement de la dépression [138].

Les effets bénéfiques de la buspirone peuvent prendre 7 à 10 jours avant de se manifester, et parfois il faut attendre 3 à 4 jours semaines avant d'obtenir des résultats optimaux (Grimsley Augustin, 2001). D'autre part, l'efficacité anxiolytique de la buspirone lors d'un usage prolongé (Pendant plus de quatre semaines) n'a pas été démontrée dans des essais cliniques contrôlés [12].

#### **II.2. 1.2. 5-HT<sub>2</sub>-bloqueurs**

Cette classe pharmaceutique tarde à trouver son indication en clinique psychiatrique. Seule la carpipramine a été commercialisée en France avec l'indication de l'inhibition au cours des états anxieux mais aussi de la schizophrénie déficitaire.

#### **II.2.1.3. 5-HT<sub>3</sub>-bloqueurs**

Comme pour les 5HT<sub>2</sub>-bloqueurs, certaines molécules 5HT<sub>3</sub>-bloqueuses au cours de leur développement ont fait espérer une efficacité anxiolytique, non confirmée dans les essais thérapeutiques chez l'homme.

### **II.2.2. Antihistaminiques**

Des molécules présentant un mécanisme d'action antihistaminergique ont montré leur efficacité dans le traitement de certains symptômes anxieux. Ceci est le cas pour l'hydroxyzine, considérée aujourd'hui comme une molécule anxiolytique et utilisée fréquemment en pratique clinique, en remplacement des BZD.

L'hydroxyzine est présentée selon différentes posologies et galéniques : 25 mg, 100 mg ; sirop à 100 mg/5 ml sirop ; 100 mg/2 ml en injectable.

Il s'agit d'une molécule dont l'action semble due à ses effets antihistaminiques. L'hydroxyzine est utilisée dans le traitement des manifestations mineures de l'anxiété, mais aussi dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinite allergique, saisonnière-annuelle, conjonctivite, urticaire). Les contre-indications sont liées à l'effet anticholinergique, avec un risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. L'utilisation de l'alcool est à éviter. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule. De même, les autres dépresseurs du système nerveux central, l'atropine et les autres substances atropiniques sont à déconseiller. Les effets indésirables concernent la sédation, paradoxalement l'excitation et la constipation.

### **II.2.3. Antipsychotiques**

Certains antipsychotiques conventionnels ou non ont reçu une AMM dans le traitement de manifestations anxieuses. L'halopéridol à 1 mg est ainsi recommandé dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

### **II.2.5. $\beta$ -bloquants**

Ils constituaient des produits utilisés de façon fréquente comme anxiolytique durant les dix dernières années, notamment dans les états d'anxiété sociale. Parmi les  $\beta$ -bloquants, le propranolol est celui qui a été le plus étudié. Même si actuellement, le propranolol n'a pas reçu d'AMM comme anxiolytique, il peut être utile dans des situations d'anxiété sociale ou de performance. Des études sont en cours dans le traitement de l'état de stress post-traumatique.

### **II.2.6. Prégabaline**

Il s'agit d'un analogue structural au GABA, qui en active la libération.

### **II.3. Antidépresseurs comme traitement au long cours des troubles anxieux**

Les antidépresseurs constituent aujourd'hui des molécules ayant leur efficacité dans la majorité des troubles anxieux. Ils constituent à ce titre une part importante des médicaments anxiolytiques. Les ISRS, les IRSNa, les tricycliques, présentent une indication pour au moins un des troubles anxieux répertoriés dans le DSM IV-R. En ce qui concerne les IMAO irréversibles, certaines indications pour les troubles anxieux ont été proposées notamment dans la phobie sociale et certaines formes de TOC.

## **CHAPITRE 4 : LES HYPNOTIQUES**

Les hypnotiques sont des médicaments dont le but est de provoquer ou de maintenir un sommeil le plus proche possible du sommeil physiologique.

L'insomnie est définie par la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD) [12] comme étant une difficulté d'endormissement et/ou la présence d'éveils nocturnes avec difficultés pour se rendormir et/ou un réveil trop précoce le matin et/ou un sommeil non récupérateur, survenant au moins 3 fois par semaine depuis au moins 1 mois, avec des conséquences sur la journée du lendemain de type : fatigue, malaise, troubles de l'attention, concentration, mémoire, trouble du fonctionnement social, scolaire, trouble de l'humeur, irritabilité, somnolence diurne, réduction de la motivation/énergie/initiative et tendance aux erreurs/accidents (de conduite ou de travail). Ces difficultés surviennent en dépit de conditions adéquates de sommeil [139].

### **I. DEFINITION**

Les hypnotiques sont des substances sédatives qui induisent et maintiennent un état proche du sommeil naturel. Depuis toujours, l'homme tente de percer les mystères de son sommeil : de nombreuses substances ont été utilisées dès l'antiquité pour le provoquer. Sa nécessité physiologique et son rôle essentiel pour la vie psychique ont été démontrés [18].

L'hypnotique idéal se définit selon les critères suivants :

- Le sommeil induit rapidement et sûrement,
- Le sommeil maintenu sans interruption pendant 7 à 8 heures,
- L'architecture physiologique préservée,
- L'absence d'effets résiduels au réveil,
- L'absence d'insomnie de rebond à l'arrêt du traitement,
- L'index thérapeutique élevé,
- L'absence d'interférence avec d'autres traitements, notamment psychotropes, ou avec l'alcool,
- L'absence d'accoutumance,
- L'absence de dépendance [18].

## II. CLASSIFICATION

Les barbituriques, commercialisés en Allemagne dès 1903 (*Véronal*) et en France (phénobarbital), ont représenté jusque dans les années 1980 la principale classe d'hypnotiques. Leurs contre-indications (insuffisance rénale, respiratoire, hépatique, alcoolisme aigu et chronique, porphyrie), leurs interactions avec les autres psychotropes et avec les anticoagulants, les corticoïdes, les oestro-progestatifs, ainsi que les phénomènes de dépendance d'apparition rapide expliquent le retrait progressif de ces molécules du marché. Actuellement on doit considérer le classement des hypnotiques selon leurs propriétés pharmacologiques, apparentées aux BZD ou non [16].

**Tableau14 : classification des hypnotiques [16].**

Les hypnotiques benzodiazépines	Les hypnotiques non-benzodiazépines
---------------------------------	-------------------------------------

Benzodiazépines	Carbamates
Cyclopyrrolones et imidazopyridines	Hydroxyzine
	Hypnotiques dérivés des phénothiazies non neuroleptiques
	Neuroleptiques
	Antidépresseurs
	Hydrate de chloral

## **II.1. Les hypnotiques benzodiazépines**

### **II.1. 1. Benzodiazépines (BZD)**

#### **II.1. 1.1. Benzodiazépines à demi-vie longue**

Le leader des BZD à demi-vie longue (19 heures) est le flunitrazépam 1 mg, médicament qui s'est montré aussi efficace que l'hydrate de chloral à 500 mg ou que le diazépam à 5 mg. Son efficacité est maintenue pendant 2 à 4 semaines. Par contre, dans les études contrôlées, l'amélioration obtenue pendant les 2 à 3 premières semaines disparaît par rapport au placebo. L'administration de flunitrazépam pendant la nuit entraîne une diminution de la latence du sommeil, une augmentation du temps total de sommeil et une diminution des réveils nocturnes. L'estazolam a montré son efficacité dans l'insomnie chez de nombreux patients et dans de nombreuses études contrôlées, randomisées à la fois chez des patients hospitalisés et non hospitalisés. L'efficacité de cette molécule à 2 mg permet de diminuer la latence du sommeil et les réveils nocturnes. En France, cette molécule est assez peu utilisée. Le nitrazépam 5 mg en comprimés est une autre molécule commercialisée [16].

#### **II.1.1.2. Benzodiazépines à demi-vie courte**

Le triazolam a été retiré du marché depuis quelques années en raison de ses effets hallucinatoires. Les BZD à demi-vie courte commercialisées sont le loprozalam (demi-vie de 8 heures) et le témazépam (demi-vie de 8 heures) [16].

### **II.1.2. Cyclopyrrolones et imidazopyridines**

#### **II.1.2.1. Cyclopyrrolones**

La zopiclone (Imovane<sup>®</sup>) et imidazopyridines : Zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>). De nombreuses études ont mis en évidence que ces molécules permettaient une réduction du délai d'endormissement, une diminution du nombre des éveils, et une augmentation de la durée totale de sommeil. Leur action sur l'architecture du sommeil est plus discrète que celle des BZD. Les deux molécules sont à l'origine d'une augmentation du stade 2 sans modification des stades 3 et 4 du sommeil lent, ni de modification du sommeil paradoxal [16].

### **II.1.2.2. Le zolpidem**

Plus de 10 études contrôlées versus placebo ont montré son efficacité à 10 mg et 20 mg dans la diminution de la latence du sommeil et dans l'augmentation du temps total de sommeil. L'efficacité de la molécule sur les réveils nocturnes est équivalente à d'autres molécules. Les comparaisons avec d'autres BZD comme le triazolam, l'oxazépam, le flunitrazépam, montrent une efficacité comparable dans l'induction et le maintien du sommeil. La diminution brutale du zolpidem n'entraîne pas de rebond d'insomnie ou d'effet de sevrage comme cela survient avec les BZD ; ceci constitue un avantage en faveur de cette molécule. Cette absence de rebond ou de dépendance est probablement due au fait que le zolpidem ne supprime pas le sommeil paradoxal. Autre molécule à demi-vie courte, la zopiclone à 7,5 mg par comprimé a de nombreux génériques disponibles. Il s'agit d'un agoniste plein du site BZD du récepteur GABA<sub>A</sub> [16].

## **II.2. Les hypnotiques non-benzodiazépines**

### **II.2.1. Carbamates**

Posologie 200 à 800 mg. Le méprobamate est très toxique en cas de surdosage ; il a un pouvoir d'induction enzymatique majeur et peut entraîner une dépendance [16].

### **II.2.2. Hydroxyzine**

L'hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>), Posologie 25 à 100 mg. Cette molécule induit un sommeil peu perturbé, mais son efficacité est variable d'un sujet à l'autre. Les antihistaminiques présentent des effets indésirables à type de sédation diurne, des troubles cognitifs, et des effets anticholinergiques (rétention d'urine, constipation, glaucome, hypertrophie bénigne de la prostate) à prendre en compte chez les sujets âgés [16].

### **II.2.3. Hypnotiques dérivés des phénothiazies non neuroleptiques**

L'alimémazine, la prométhazine, et la doxylamine sont indiquées pour les insomnies transitoires [16] (tableau 16)

**Tableau 15: Doses hypnotiques des dérivés des phénothiazines**

DCI	Posologie à dose hypnotiques
Acépromazine	10 mg
Alimémazine	10 à 75 mg
Prométhazine	25 50 mg

### **II.2.3. Neuroleptiques utilisés comme hypnotiques**

Dans le cadre d'insomnies résistantes, certains neuroleptiques peuvent être prescrits à des doses inférieures à celles utilisées pour le traitement des psychoses (cyamémazine 10 à 50 mg ; chlorpromazine 10 à 50 mg ; pipampérone 20 à 40 mg). Ces molécules peuvent entraîner à long terme des effets extrapyramidaux avec notamment le risque iatrogène de dyskinésies tardives [16].

### **II.2.4. Hydrate de chloral**

Produit très ancien, l'hydrate de chloral à 500-1 000 mg/nuit a montré ses capacités à augmenter le temps total de sommeil, à diminuer la latence du sommeil, et la fréquence des réveils. Aucun effet n'est rapporté sur le sommeil paradoxal, et aucun effet de rebond n'a été observé à l'arrêt du produit. L'effet hypnotique obtenu disparaît après 2 semaines d'utilisation [16].

### **II.2.5. Antidépresseurs**

Les effets secondaires attribuables aux BZD ont conduit à prescrire des antidépresseurs, surtout les antidépresseurs sédatifs, dans le traitement de l'insomnie chronique. Malgré leur intérêt réel chez des patients ne présentant pas de diagnostic d'épisode dépressif majeur ou de trouble anxieux, ces molécules n'ont pas d'AMM pour l'indication « troubles du sommeil » [16].

### **II.2.6. $\alpha$ 2-bloqueurs**

Des molécules comme la miansérine (Athymil®) 10 mg-30 mg ou la mirtazapine (Remeron®) 15 mg ont des propriétés sédatives en dehors de leurs propriétés antidépressives. Elles représentent de bonnes alternatives à l'utilisation du groupe des BZD.

Amitriptyline (Laroxyl®) en raison de ses propriétés sédatives, elle est fréquemment prescrite comme un hypnotique en clinique. À 50 mg, l'amitriptyline augmente le temps total de sommeil en augmentant les phases 3 et 4, diminue le temps de latence d'apparition du sommeil et du sommeil paradoxal. Ses propriétés anticholinergiques sont à l'origine de déficits mnésiques [16].

## CHAPITRE 5 : THYMOREGULATEURS

Les thymorégulateurs sont des médicaments psychotropes possédant la capacité de réduire la fréquence, l'intensité, et la durée des épisodes d'excitation maniaque et/ou de dépression.

Leur prototype est le sel de lithium. Leur originalité principale est leur action préventive à l'égard des deux phases, expansive ou dépressive, du trouble bipolaire de l'humeur et leur action curative des accès maniaques voire dépressifs. Certains psychiatres considèrent les thymorégulateurs comme une classe autonome de psychotropes. Au lithium s'associent aujourd'hui bon nombre d'anticonvulsifs : la carbamazépine, l'acide valproïque ou le valproate [16].

### I. DEFINITION

Un thymorégulateur a comme rôle de réguler l'humeur, c'est-à-dire d'atténuer l'hyperthymie euphorique ou douloureuse, observée chez les sujets bipolaires. La régulation de l'humeur va consister à la prévention de l'état maniaque ainsi qu'à la prévention de l'état dépressif ou à la prévention de l'état mixte. Selon les définitions proposées dans les classifications des psychotropes, un thymorégulateur doit avoir également des vertus thérapeutiques sur l'épisode maniaque en lui-même, ainsi que sur l'épisode dépressif. Ces médicaments doivent ainsi agir non seulement sur les deux polarités de l'humeur, mais aussi sur deux aspects très différents du cycle de la maladie : l'aspect aigu et la prévention de sa récurrence [16].

Une définition opérationnelle des critères d'efficacité globale des thymorégulateurs a été proposée (Keck Jr PE, McElroy SL, 2003) :

- efficacité dans le traitement des épisodes thymiques aigus
- efficacité sur les symptômes psychotiques associés
- efficacité sur les symptômes psychocomportementaux
- efficacité sur les symptômes cognitifs intercritiques
- efficacité sur la prévention de l'épisode maniaque, mixte ou dépressif

## II. CLASSIFICATION

Les régulateurs de l'humeur ne sont pas mentionnés dans la classification des psychotropes de Delay et Deniker. Ils sont situés dans un groupe à part et appelés Normothymiques ou Thymorégulateurs. Dans le tableau 17 on cite la classification des thymorégulateurs selon D.Richard et J.L & D.Shter

**Tableau 16 : classification des thymorégulateurs (D.Richard, J.L & D.Sechter)**

Famille	Nom de la molécule (DCI)	Nom de spécialité	Voies d'administration
<b>Lithium</b>	Lithium carbonate	Téralithe®	Orale
	Lithium gluconate	Neurolithium®	Orale
<b>Carbamazépine</b>	Carbamazépine	Tégretol®	Orale
<b>Acide valproïque</b>	Valproate, valpromide	Dépakine® Dépamide®	Orale

### II.1. Lithium

L'activité antimaniaque des sels de lithium fut démontrée en 1949 par un médecin australien, John Cade (1912-1980). Leur action préventive sur les troubles bipolaires ne fut, quant à elle, prouvée que bien plus tardivement, entre 1963 et 1967, lorsqu'un psychiatre anglais, G. P. Hartigan, et deux psychiatres danois, Paul Christian Bastrup et Mogens Schou (1918- 2005), constatèrent la disparition des phases maniaques, mais aussi, à une moindre échelle, dépressives chez les malades traités au long cours. Mogens Schou promut finalement l'utilisation en prophylaxie du lithium après avoir précisé la fourchette des taux sériques thérapeutiques.

### II.2. Pharmacocinétique

Le lithium est absorbé facilement et presque complètement par le tractus gastro-intestinal. Après l'administration orale, l'absorption est complète au bout d'environ huit heures. Les concentrations plasmiqes maximales sont atteintes en 1 à 3 heures avec les préparations standards et en 4 à 12 heures dans le cas des formules à libération prolongée [12].

Le lithium se distribue largement dans la plupart des tissus de l'organisme. Il traverse lentement la barrière hémato-encéphalique. Quand l'état d'équilibre est atteint, les concentrations du produit sont environ deux fois moindres dans le liquide céphalo-rachidien que dans le plasma [22].

Le lithium ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Il ne subit pas de métabolisme. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures. Elle est de l'ordre de 36 heures chez les personnes âgées et de 40 à 50 heures chez les insuffisants rénaux [12].

Le lithium est principalement excrété dans l'urine. Environ 4 à 5 % du médicament passe dans la sueur, et moins d'e 1% dans les matières fécales [12]. Après sa filtration glomérulaire, 80% du lithium est réabsorbé dans les tubules rénaux. L'excrétion rénale du lithium varie d'une personne à une autre, la clairance rénale étant plus faible chez les personnes âgées et plus élevée chez les jeunes et les femmes enceintes [22].

### **III. MECANISME D'ACTION**

Les mécanismes d'action cellulaire du lithium sont complexes, multiples, immédiats et différés [18].

#### **III.1. Modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire**

Le lithium est échangé avec le sodium et entraîne initialement une excrétion accrue d'eau, de sodium et de potassium, puis, en administration chronique, une rétention hydrosodée et un diabète insipide (le plus souvent infraclinique).

Le traitement modifie les concentrations intraneuronales de magnésium et de calcium avec effet stabilisateur de membrane.

### **III.2 Modifications des activités enzymatiques et de l'effet des seconds messagers**

Ces modifications se traduisent par une action inhibitrice sur le système de l'AMP cyclique et sur l'inositol, le lithium bloquant les phosphatases dans les neurones. Ces effets auraient pour résultat une moindre réponse cellulaire aux neurotransmetteurs liés au système du second messager de type phosphatidylinositol.

### **III.3. Action sur les neuromédiateurs centraux**

Le lithium agit notamment sur la neurotransmission sérotoninergique, qui semble la plus concernée. Le catabolisme de la sérotonine est augmenté avec l'élévation du 5-HIAA (acide 5-hydroxyacétique), métabolite de la sérotonine, par activation de la désamination. Par ailleurs, le *turn over* de la noradrénaline diminuerait. On observe une augmentation du 5-HIAA et une diminution de la MHPG dans le liquide céphalo-rachidien. Le lithium facilite également l'activité GABAergique.

### **III.4 Modifications métaboliques**

Des perturbations du métabolisme du glucose, produites par une augmentation du glycogène dans les muscles et le cerveau.

## **IV. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Chez 60 à 95 % des patients pour une lithiémie comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/L. Il faut cependant attendre une à trois semaines pour que la concentration utile en lithium ait un impact thérapeutique : on associe entre-temps soit un antipsychotique, soit un thymorégulateur anticonvulsivant, soit, parfois, une benzodiazépine.

L'activité du lithium est moindre, et s'épuise plus vite avec apparition d'une résistance, dans les formes dysphoriques, mixtes, délirantes et chez les cycleurs rapides. Son efficacité est également plus inconstante quand les accès maniaques sont associés à des troubles additifs, à un abus toxicomaniaque ou à un alcoolisme, à des lésions organiques cérébrales, ou à des troubles de la personnalité.

La réponse au lithium des épisodes dépressifs est bonne s'ils s'inscrivent dans l'évolution d'un trouble bipolaire, elle est toutefois généralement tenue pour moins puissante que la réponse à un accès maniaque. L'avantage du lithium est d'éviter le virage maniaque pharmacologique observé dans plus de 35 % des cas avec les médicaments antidépresseurs

## **V. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

L'indication classique du lithium est le traitement prophylactique du trouble bipolaire I (BP I) L'intérêt d'une lithiothérapie prophylactique se pose dès le premier épisode maniaque et ce d'autant plus que l'accès est brutal, d'intensité importante, sans facteurs précipitant, et qu'il existe des antécédents familiaux. Selon le modèle du "kindling" proposé par Robert M. Post, par analogie avec le phénomène d'embrasement dans les crises épileptiques, il existerait un emballement neuronal progressif après chaque épisode (un véritable "auto-allumage") qui accélérerait les cycles successifs et rendrait progressivement le patient insensible aux thymorégulateurs, d'où l'intérêt de prévenir ce phénomène avant qu'il ne puisse se développer.

De plus, après l'interruption d'un traitement préventif par lithium, le patient risquerait une récurrence rapide et de ne plus être sensible à une réadministration du produit. C'est pour éviter cette résistance ultérieure que l'on tend vers une prescription précoce et ininterrompue du lithium.

Les autres troubles du spectre bipolaire peuvent constituer une indication D'un traitement prophylactique par le lithium. Le lithium est même le seul thymorégulateur à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Il est parfois utilisé pour la prévention des épisodes dépressifs majeurs (EDM) récurrents, souvent en association à un traitement antidépresseur

## **VI. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES**

Certains médicaments entraînent une augmentation de la lithémie. Tel est le cas pour l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la carbamazépine, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et les antipsychotiques à doses élevées [16].

## VII. REGLES DE PRESCRIPTION

Chez l'enfant, le lithium doit être en principe contre-indiqué car il peut altérer la croissance. La prescription de lithium sera évitée chez des femmes en âge de procréer notamment par risque de malformation cardiaque et des gros vaisseaux (maladie d'Ebstein) ou d'anomalie de développement dans les trois premiers mois de la grossesse. Chez le sujet âgé, le risque de syndrome confusionnel et d'insuffisance rénale est particulièrement accentué ; la surveillance doit être rapprochée lorsque la prescription reste nécessaire [16]

Le traitement est initié par deux ou trois administrations quotidiennes de carbonate de lithium (Téralithe® 250 mg) réparties sur le nycthémère, lors des repas. L'observance de la prescription est toutefois facilitée par l'utilisation de la forme à libération prolongée administrée en une prise unique vespérale (Téralithe® LP 400 mg). La compliance au traitement demeure mauvaise et ce, d'autant que le sujet dénie l'existence d'un trouble chronique et accepte mal les contraintes quotidiennes qu'impose la prescription. L'administration d'un antipsychotique à faible dose peut diminuer le vécu parfois persécutoire du traitement, dans l'attente que les effets préventifs de la lithiothérapie se manifestent. [16]

Une fois l'indication posée, Il est nécessaire d'évaluer la capacité fonctionnelle du rein, une éventuelle fragilité digestive, cardiaque ou thyroïdienne. On effectue un dosage de l'urémie, de la créatininémie, de la glycémie, des électrolytes, des hormones thyroïdiennes, on recherche une protéinurie et une glycosurie et, en l'absence de contraception chez la femme en âge de procréer, on procède à un test de grossesse. La grossesse pendant les trois premiers mois n'est plus une contre-indication absolue au traitement : le risque de malformation est comparé à celui qu'emporterait l'arrêt de la lithiothérapie, mais, lorsque le traitement est poursuivi, il impose une surveillance anténatale stricte. Au-delà de 50 ans, on pratique un électrocardiogramme de contrôle avant la mise en œuvre du traitement [16].

## VIII. ANTICONVULSIVANTS

Bien que le lithium soit un médicament de choix pour le traitement du trouble affectif bipolaire, 60 à 70% des patients ne répondent que partiellement à ce médicaments ou sont incapables de tolérer ses effets indésirables (Beauclair et chouinard, 1999). En cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance au lithium, d'autres traitements peuvent être appliqués. L'acide valproïque (Depakine®) le carbamazépine (Tégréol®) et lamotrigine sont des anticonvulsivants utilisés pour le traitement de l'épilepsie. Ils représentent, dans l'ordre, les meilleurs alternatifs au lithium comme médicaments stabilisateurs de l'humeur. Ils sont alors utilisés en monothérapie ou en association avec le lithium [8].

Valproate, divalproïque et valpromide. Tous ces dérivés de l'acide valproïque vont se retrouver dans le milieu intérieur sous la même forme d'acide valproïque.

### VIII. 1. Acide valproïque

L'efficacité de l'acide valproïque dans le traitement des états maniaques a été montrée par un ensemble d'études contrôlées dont Post [140] a résumé les résultats : 50 % de répondeurs sont observés sous acide valproïque *versus* 60 % sous lithium et 22 % sous placebo. De même, le valproate et ses dérivés ont montré leur intérêt dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires [16].

Les propriétés thymorégulatrices du valproate de sodium (Dépakine®) furent mises en évidence par les psychiatres français P. A. Lambert et G. Carraz dès 1964, mais ces travaux eurent peu d'écho à l'époque. De ce fait, cette molécule demeura longtemps uniquement prescrite en épiléptologie, et très marginalement hors AMM en psychiatrie. L'un de ses dérivés, l'acide divalproïque (ratio 1:1 d'acide valproïque et de valproate de sodium), fut en revanche commercialisé à la fin des années 1990 spécifiquement pour la psychiatrie (Dépakote® 250 mg et 500 mg).

Son mécanisme d'action reste mal élucidé : il est cependant acquis qu'il potentialise la transmission GABAergique, le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

L'intérêt de ce médicament est justifié par les limites et contre-indications du lithium (inefficace ou mal toléré chez plus d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur) et de la carbamazépine.

Il bénéficie d'une bonne tolérance à la posologie de 20-30 mg/kg/jour, avec des taux sériques efficaces compris entre 50 et 150 µg/mL. Le divalproate est recommandé en traitement de première ligne, au même titre que le lithium, dans le traitement des épisodes sévères maniaques ou mixtes, en monothérapie (formes légères à modérées) ou en association avec un antipsychotique atypique. Son efficacité est supérieure à celle du lithium dans les formes mixtes et il constitue une référence dans le traitement des épisodes maniaques chez les sujets à cycles rapides. Le divalproate agit en une à deux semaines dans les accès maniaques, et même parfois en quelques jours. Il est moins efficace dans les accès dépressifs. Le divalproate est aussi prescrit en prophylaxie, au même titre que le lithium avec lequel il peut d'ailleurs être associé. Là encore, il semble moins efficace à l'égard des accès maniaques que des accès dépressifs [16].

## **VIII.2. Valpromide (Dépamide®)**

Le valpromide n'est autre que l'amide primaire de l'acide valproïque. Il est donc presque complètement métabolisé dans l'organisme en acide valproïque (toutefois, les deux produits auraient des propriétés différentes, peut-être dues aux 10 % de valpromide subsistant). Il franchit la barrière hémato-encéphalique : le ratio plasma tique valproate/valpromide est de l'ordre de 50 à 100, contre seulement 5 à 10 dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Le valpromide est indiqué, prescrit à posologie progressive après bilan hépatique, dans le traitement du trouble bipolaire chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance à l'emploi du lithium ou de la carbamazépine (ainsi que dans les états d'agressivité d'origines diverses), et il ne compte pas au nombre des molécules dont l'usage est envisagé par les expertises internationales. Cependant, il reste d'utilisation courante en France, tant pour le traitement curatif des épisodes maniaques où il permet de potentialiser l'action des antipsychotiques, que pour le traitement préventif des troubles bipolaires.

Le valpromide inhibe in vitro l'époxyde-hydrolase microsomiale avec une puissance supérieure à celle du valproate. Il prolonge la demi-vie du CBZ-E (métabolite actif de la carbamazépine) qui passe de 6,5 à 20,5 heures en moyenne, et diminue d'un facteur trois sa clairance. L'association carbama zépine/valpromide risque donc d'induire un syndrome confusionnel ou une hépatite. Par ailleurs, le valpromide potentialise l'effet de nombreux médicaments, notamment des psychotropes, en augmentant leurs taux plasmatiques.

### **VIII.3. Carbamazépine (Tégrétol®)**

La carbamazépine, un médicament initialement introduit comme anticonvulsivants, est utile pour traiter le grand mal et l'épilepsie partielle. Cet agent s'est révélé efficace que le lithium dans le traitement et la prophylaxie de la phase maniaque du trouble affectif bipolaire.

Ses effets thérapeutiques sur la maladie bipolaire ont été validés. Une quinzaine d'études ont comparé l'efficacité de la carbamazépine dans la manie avec celle du placebo, de la chlorpromazine ou du lithium. Comme pour l'acide valproïque, les études comparatives sont menées chez des patients qui ont déjà été traités par lithium [16].

L'efficacité de la carbamazépine sur la manie est plus nette que sur l'épisode dépressif majeur. Sur le plan préventif, peu d'arguments sont en faveur de l'efficacité de la carbamazépine dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire de type 1. Certaines études ont montré une moindre efficacité par rapport au lithium [141].

Dans les états maniaques, les facteurs prédictifs de réponse pourraient comprendre des patients non répondeurs au lithium, des cycles rapides, des manies dysphoriques, des troubles schizo-affectifs, l'absence d'histoire familiale de maladie bipolaire. L'anomalie du tracé électroencéphalographique n'a pas été retrouvée comme étant un facteur de bon pronostic de réponse à la carbamazépine [16].

Ses autres indications comprennent le traitement de la névralgie du trijumeau (nerf 5), les syndromes douloureux, le diabète insipide et l'épilepsie du lobe temporal. La carbamazépine a aussi été utilisée pour traiter l'agressivité [16].

Elle s'avère moins efficace dans la prophylaxie des épisodes maniaques et dépressifs des troubles bipolaires I ou BP I (avec des nuances, car la réponse est meilleure en cas de dysphorie, de cycles rapides, d'état mixte). Les BP II et III, voire les troubles cyclothymiques, constituent également une indication de cette molécule (comme de celle des autres thymorégulateurs anticonvulsivants) [16].

Après avoir éliminé les contre-indications (celles des tricycliques auxquels la carbamazépine s'apparente : troubles du rythme cardiaque, glaucome par fermeture de l'angle, adénome prostatique, notamment) sont effectués une numération-formule sanguine, un bilan hépatique, un ionogramme, une créatininémie et un électrocardiogramme [16].

La carbamazépine est administrée à doses progressives (paliers de deux à cinq jours), en évaluant la tolérance, en deux à trois prises quotidiennes, avant de passer à la forme à libération prolongée. La posologie est de 400 à 800 mg/jour en traitement de maintenance, et de 600 à 1 200, voire 1 800 mg/ jour dans le traitement curatif des états maniaques aigus [16]

L'évaluation de la carbamazépinémie permet d'adapter la posologie à une fourchette de taux plasmatiques de 5 à 12 µg/mL. Elle est effectuée après une semaine de traitement, puis tous les mois au début, de même que la surveillance de la numération-formule sanguine et des enzymes hépatiques, puis tous les deux à trois mois [116].

Chez la femme enceinte, l'utilisation de carbamazépine doit être évitée compte tenu de cas rapportés d'anomalies craniofaciales, d'hypoplasie et d'un retard développemental. Lorsque le traitement ne peut pas être interrompu, une supplémentation en acide folique est recommandée.

Pour les auteurs, la carbamazépine peut être un thymorégulateur utile dans les cas d'intolérance au lithium. Elle représente, cependant, une indication de second rang dans le traitement de la manie aiguë et dans l'approche prophylactique des épisodes maniaques et dépressifs [116].

#### **VIII.4. Lamotrigine, (Lamictal®)**

La lamotrigine est un médicament antiépileptique analogue structural de l'acide folique. Ce médicament a reçu l'AMM dans la prévention des dépressions bipolaires en France et au niveau européen [16].

La lamotrigine exerce essentiellement une activité prophylactique sur les récurrences dépressives ou maniaques. Depuis mars 2009, cet anticomitial bénéficie d'une indication, chez le sujet âgé de plus de 18 ans, dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I, et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. Elle n'est pas indiquée en France dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs (bien qu'elle soit active chez le bipolaire souffrant d'un accès dépressif). La posologie moyenne d'entretien est comprise entre 200 et 300 mg/jour [16].

L'administration de lamotrigine expose à des effets indésirables cutanés et l'instauration du traitement doit être très progressive (doses variables selon le schéma du traitement, en monothérapie ou non, voir résumé des caractéristiques du produit). Son association au divalproate (Dépakote®), mais aussi au valpromide ou au valproate augmente ses taux sériques et donc le risque toxique, ce qui explique qu'il soit nécessaire de réduire la posologie moyenne journalière d'entretien par la lamotrigine en cas d'une telle association à 100 mg/jour [16].

Enfin, la survenue d'idées suicidaires en début de traitement est possible sous lamotrigine comme avec d'autres anticomitiaux : elle justifie une surveillance particulière des patients ayant des antécédents dépressifs sévères [16].

## **IX. AUTRES THYMOREGULATEURS**

### **IX.1. Amisulpride (Solian®)**

Diverses publications explorent l'usage de l'amisulpride chez les patients bipolaires et montrent son intérêt, notamment dans la prophylaxie au long cours des récurrences maniaques. Toutefois, cette molécule ne bénéficie pas d'une AMM dans une indication relative à la maladie bipolaire.

### **IX.2. Aripiprazole (Abilify®)**

L'efficacité de l'aripiprazole est démontrée dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes. De fait, cette molécule bénéficie d'une indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. Il est possible de recourir à la forme injectable lorsque la voie orale n'est pas utilisable, en cas d'agitation chez un patient bipolaire de type I en phase maniaque.

### **IX.3. Clozapine (Léponex®)**

Antagoniste dopaminergique peu spécifique, la clozapine se révèle, au-delà de son action sur les patients schizophrènes résistants, efficace sur les troubles schizo-affectifs ou bipolaires, y compris chez les sujets résistants ou intolérants au lithium, à la carbamazépine, au divalproate ou aux antipsychotiques conventionnels, ainsi que chez les sujets à cycles rapides. Cependant, les études portent sur des cohortes de patients peu nombreux; il n'existe pas d'étude contrôlée en double-aveugle évaluant objectivement l'activité de cette molécule. De plus, l'administration de clozapine expose à un risque d'agranulocytose, à une hypersialorrhée et à une sédation. Sa prescription dans ce type d'indication demeure hors AMM.

#### **IX.4. Risperidone (Risperdal®)**

Antagoniste mixte 5-HT<sub>2A</sub> et D<sub>2</sub>, la rispéridone manifeste une probable action antidépressive intrinsèque et exerce également une action antimaniaque aussi puissante que celle du lithium ou de l'halopéridol, à une posologie moyenne de 6 mg/jour (inférieure donc à la posologie habituellement requise chez le patient schizophrène). Constituant un médicament thymorégulateur intéressant, en monothérapie ou en association à un normothymique conventionnel, elle a bénéficié d'une extension d'AMM, chez l'adulte, dans le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères.

#### **IX.5. Olanzapine (Zyprexa®)**

Le profil pharmacologique de cet antipsychotique est assez proche de celui de la clozapine. Administrée à la posologie de 5 à 20 mg/jour, l'olanzapine a obtenu une extension d'AMM dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, ainsi que dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par olanzapine lors d'un épisode maniaque. L'intérêt de l'association de l'olanzapine à des normothymiques conventionnels est valide par plusieurs études : elle se révèle plus active qu'une monothérapie sur les épisodes maniaques ou mixtes.

Elle est prescrite en association avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) dans le traitement de la dépression bipolaire (aux États-Unis, seule la fluoxétine bénéficie d'une indication officielle dans ce contexte).

*Deuxième partie :*  
*partie pratique*

*MATERIEL ET  
METHODES*

## **I. MATERIEL ET METHODES**

### **I.1. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique.

Une enquête sur la prescription des psychotropes auprès des praticiens hospitaliers en dehors du service de psychiatrie.

### **I.2. Période de l'étude**

L'étude a été menée durant une période de cinq mois, allant du mois de Mars au mois de Juillet 2017.

### **I.3. Lieu de l'étude**

Cette enquête a été réalisée auprès des praticiens hospitaliers : médecins internes, résidents, généralistes, spécialistes et enseignants, exerçants dans les services médico-chirurgicaux de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

### **I.4. Mode d'administration**

Cette enquête a été menée à l'aide d'un questionnaire anonyme qui a été distribué aux médecins de différents services médico-chirurgicaux (Tableau 18).

**Tableau 17: Répartition de nombre des médecins par service au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V.**

Services	Nombre de médecins
Anesthésie Réanimation	09
Chirurgie cardiovasculaire/cardiologie	12
Chirurgie viscérale et vasculaire	11
Orthopédie-/chirurgie orthopédie-traumato	30
Chirurgie thoracique	04
Dermatologie	10
Médecine interne /Endocrinologie-diabétologie	24
Gastrologie-entérologie-hépatologie	20
Gynécologie	16
Hématologie clinique/oncologie	15
Néphrologie/Dialyse	20
Neurologie/ Neurochirurgie	20
Ophthalmologie	30
ORL/chirurgie maxillo-facial	15
Pédiatrie	13
Pneumologie	09
Rhumatologie	09
Urgences	20
Urologie	13
<b>TOTAL</b>	<b>300</b>

## I.5. Questionnaire

Le questionnaire comportait neuf questions fermées ; Certaines à choix unique et d'autres à choix multiples, ainsi que deux cases à commentaire libre, dans la première case libre le prescripteur était invité à justifier son abstinence de prescrire un psychotrope, et dans la deuxième case libre, était de préciser les autres motifs de prescription.

Les questions portaient essentiellement sur le statut du prescripteur, sa spécialité, et sa durée d'exercice et aussi son comportement face à une prescription nécessaire des psychotropes avec la précision de la classe thérapeutique choisie, les indications et la fréquence de prescription.

### I.5.1. Statut du prescripteur

Les médecins interrogés dans cette enquête étaient des internes, des résidents, des généralistes, des spécialistes et des enseignants.

### **I.5.2. Spécialité du prescripteur**

Les participants étaient appelés à préciser leur spécialité. : Médecins résidents, spécialistes ou enseignants.

### **I.5.3. Durée d'exercice**

Les prescripteurs interrogés avaient précisé leur durée d'exercice dans leurs spécialités :

- < 5 ans
- 5 à 10 ans
- > 10 ans

### **I.5.4. Prescription des psychotropes**

Dans le cas des médecins prescripteurs, il a fallu mentionner les molécules prescrites ou la classes thérapeutique du psychotrope indiqué :

#### **I.5.4.1 Antidépresseurs**

- Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Inhibiteurs de la recapture (ou du recaptage) de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa)
- Antidépresseurs autres, groupes hétérogène

A noter que les antidépresseurs non disponibles au Maroc (Exemple : IMAO...), ont été exclus du questionnaire

#### **I.5.4.2. Hypnotiques**

- Benzodiazépine
- Analogues structuraux des Benzodiazépines (zolpidem, zopiclone ...)
- Autres médicaments hypnogènes (Hydroxyzine ...)

#### **I.5.4.3. Anxiolytiques :**

- Benzodiazépine
- Agonistes GABA

#### **I.5.4.4. Les neuroleptiques (Antipsychotiques)**

- Neuroleptiques atypiques (Rispéridone, Olanzapine ...)
- Neuroleptiques typiques (Lévomépromazine, Halopéridol, amisulpride ...)

#### **I.5.4.5. Thymorégulateurs**

- Lithium
- Carbamazépine
- L'acide valproïque
- Lamotrigine

#### **I.5.5 Motifs de prescription**

Plusieurs choix ont été proposés dans le motif de prescription en plus d'une case libre pour pouvoir rajouter éventuellement d'autres indications:

- Trouble dépressif
- Troubles bipolaire
- Troubles psychotiques aigus
- Schizophrénie
- Autres troubles psychotiques chroniques
- Trouble panique
- Troubles phobiques
- Autres troubles anxieux
- Trouble de conduite alimentaire

- Syndrome douloureux
- Insomnie
- Agitations
- Autres

#### **I.5.6. L'initiateur du traitement**

Afin de savoir si le patient était déjà sous un traitement psychotrope ou le médecin interrogé était l'initiateur du traitement, pour cela on a proposés 3 choix :

- Généraliste
- Psychiatre
- Autre

#### **I.5.7. L'observance thérapeutique**

Un traitement psychotrope nécessite obligatoirement un suivi et une observance thérapeutique, d'où la question pour savoir si les patients étaient adhérents ou non adhérents.

#### **I.5.8. Fréquence de prescription**

Dans la fréquence de prescription, il y avait 3 propositions, soit c'est une prescription régulière, occasionnelle ou rare.

#### **I.5.9. Sources des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes**

Le niveau de formation en matière de psychotrope pourrait être différent d'un praticien à l'autre, tout dépend de la source des connaissances qui peut être soit durant les cours à la faculté de médecine et de pharmacie, soit durant les activités hospitalières ou en formation continue.

# *RESULTATS*

## **II. RESULTATS**

### **II.1 Difficultés rencontrés lors de l'étude**

Comme pour toute étude, certaines difficultés ont été rencontrées, ils étaient liés aux:

#### **II.1.1 Le biais de sélection :**

La participation des sujets repose sur le volontariat et le consentement des médecins sollicités. Il faut quand même mentionné qu'il y avait des médecins qu'ils ont catégoriquement refusé de répondre au questionnaire.

La coopération des divers statuts des prescripteurs, était tout aussi un facteur déterminant dans la réalisation de l'étude et a éventuellement biaisé le choix de l'échantillon.

L'échantillon de notre étude comportait un biais de sélection lié également à la formation universitaire et à l'activité hospitalière de chaque intervenant. Il a été constaté que les connaissances en psychopharmacologie des médecins interrogés étaient différentes d'un médecin à l'autre et d'une spécialité à une autre, jugées par la majorité comme étant très insuffisantes.

#### **II.1.2.Facteur temps**

Le choix d'un échantillon de 154 médecins a été conditionné par leur disponibilité et leur présence effective dans les services, dans lesquels sont affectés. Ainsi il avait fallu accorder beaucoup de temps à l'ensemble des intervenants pour répondre au questionnaire de l'étude. Par ailleurs, l'exploitation et la transcription des résultats avaient nécessité une recherche et un apprentissage complémentaire en informatique afin d'obtenir des valeurs chiffrés pour chaque point et réaliser les graphes des paramètres concernés.

Par conséquent, seul 154 parmi tous les médecins des différents services médico-chirurgicaux ont répondu au questionnaire, (tableau 19).

**Tableau 18 : Résultats de la répartition des participants à l'étude**

Services	Effectifs	Nombre de médecins répondant
Anesthésie Réanimation	09	05
Chirurgie cardiovasculaire/cardiologie	12	06
Chirurgie viscérale et vasculaire	11	07
Orthopédie-/chirurgie orthopédie-traumato	30	16
Chirurgie thoracique	04	02
Dermatologie	10	05
Médecine interne /Endocrinologie-diabétologie	24	13
Gastrologie-entérologie-	20	10
Gynécologie	16	08
Hématologie clinique/oncologie	15	07
Néphrologie/Dialyse	20	10
Neurologie/ Neurochirurgie	20	11
Ophthalmologie	30	15
ORL/chirurgie maxillo-facial	15	06
Pédiatrie	13	06
Pneumologie	09	05
Rhumatologie	09	05
Urgences	20	11
Urologie	13	06
<b>TOTAL</b>	<b>300</b>	<b>154</b>

## II.2. Statut du prescripteur

Le taux des prescripteurs chez les enseignants était de 71.88%. Chez les généralistes le taux était de 66.67%, tandis qu'il était respectivement de 62.50%, 51.72% et de 45.12% pour les internes, les spécialistes (non psychiatres) et les résidents.

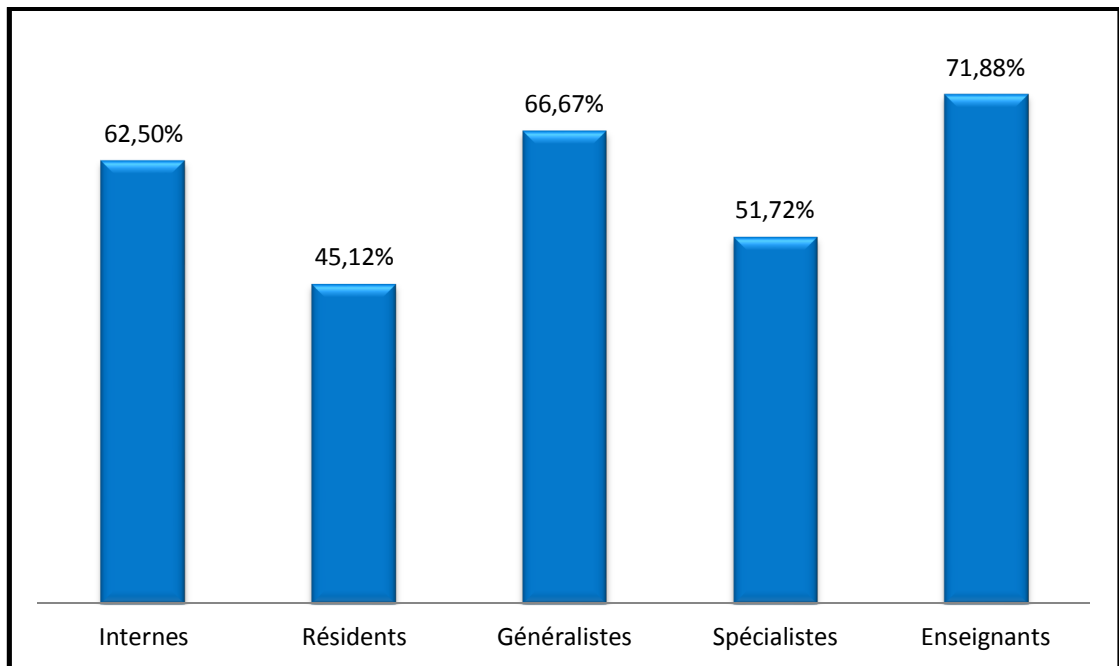


Figure 2 : Répartition des prescripteurs selon le statut.

## II.3. Spécialité du prescripteur

La prescription des psychotropes variaient selon la spécialité. Le taux des prescripteurs chez les neurologues, oncologues et hématologues était de 100%. Chez les neurochirurgiens, chirurgiens généraux et gastro-entérologues le taux était de 84.5%. Pour le groupe urologues, urgentistes, médecins internes, gynéco-obstétriciens, et les cardiologues le taux était 65.83%. Tandis que pour les ORL, endocrinologues et chirurgiens thoraciques le taux était de 50%. Tous les autres spécialistes étaient des prescripteurs à des taux moindres.

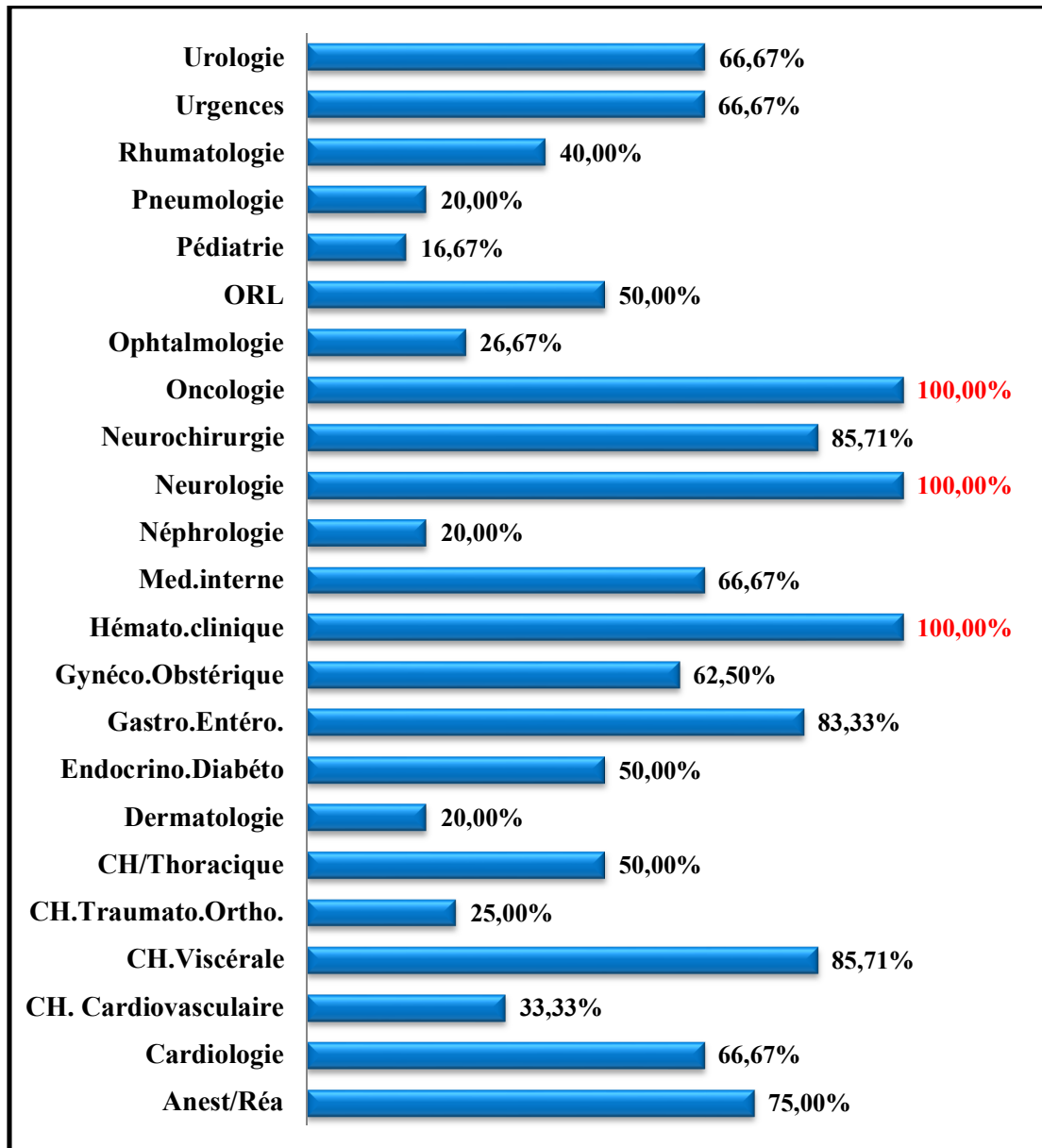


Figure 3 : Répartition des prescripteurs selon la spécialité du prescripteur

## II.4. Durée d'exercice des médecins prescripteurs

Le taux des prescripteurs chez les médecins ayant plus de 10 ans d'exercice était de 71.05%. Chez la tranche ayant une durée d'exercice entre 5 à 10 ans le taux était de 58.62%, et finalement un taux de 43.68% pour la tranche ayant moins de cinq ans d'exercice.

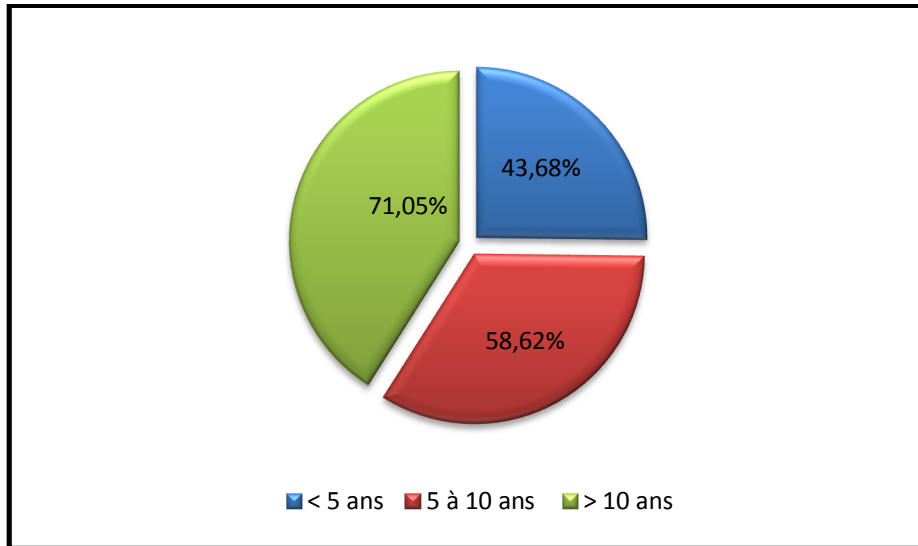


Figure 4 : Répartition des prescripteurs selon la durée d'exercice du prescripteur

## II.5. Prescription des psychotropes

### II.5.1 Antidépresseurs

#### II.5.1.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Le taux de prescription des antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques chez les neurologues et les hématologues était de 100%. Tandis que chez les neurochirurgiens et chirurgiens généraux le taux était de 57.14%, suivis par les oncologues, chirurgiens thoraciques et anesthésistes réanimateurs avec un taux de prescription de 50%. Les autres spécialistes prescrivaient à des taux inférieurs à 50% ou n'en prescrivaient carrément pas comme il est le cas des pédiatres, pneumologues, néphrologues, gastro-entérologues ou chirurgiens cardiovasculaires.

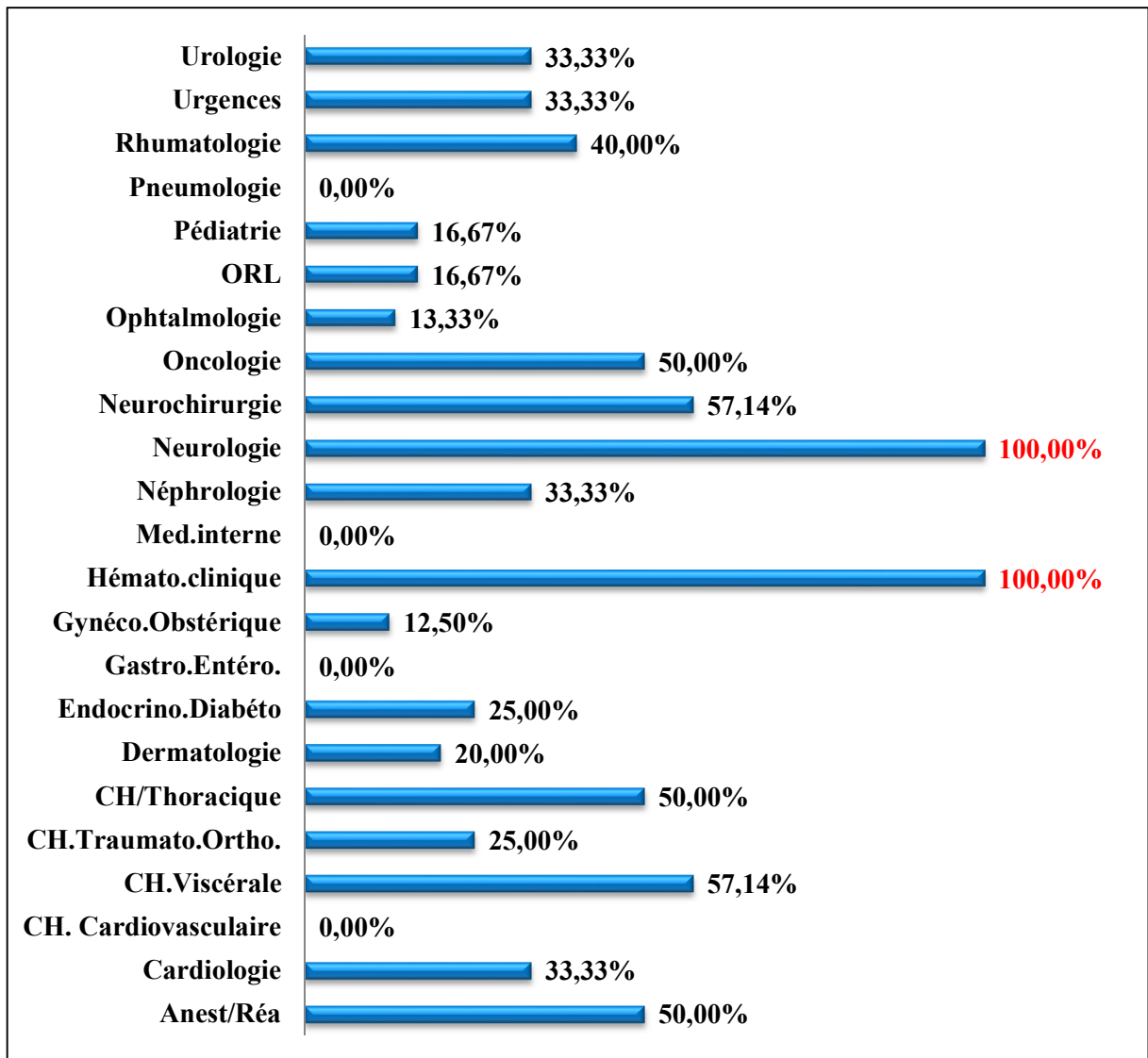


Figure 5 : Répartition de la prescription des antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques par spécialité du prescripteur

### II.5.1.2 Les antidépresseurs (ISRS)

Le taux de prescription des (ISRS) chez les neurologues était de 100%. Pour les hématologues, le taux était de 66.67% et de 55.56% pour les internistes. Tandis que pour les autres spécialistes, le taux de prescription était égal ou inférieur à 50% sauf pour les pneumologues, pédiatres, ORL, oncologues, néphrologues, gastrologues, dermatologues, chirurgiens thoraciques, chirurgiens généraux et chirurgiens cardiovasculaires où le taux était nul.

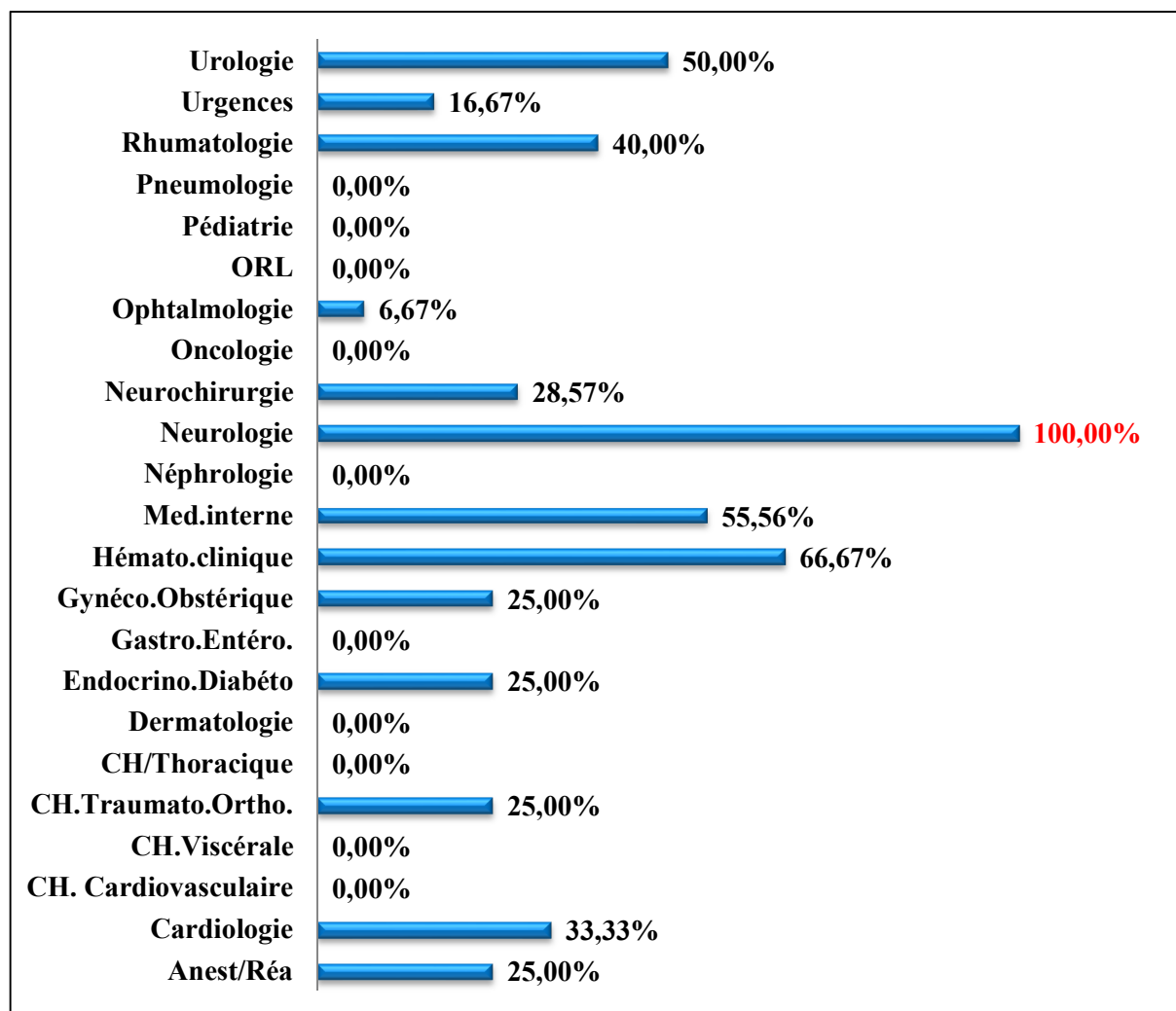


Figure 6: Répartition de la prescription des antidépresseurs (ISRS) par spécialité du prescripteur

### II.5.1.3 Les antidépresseurs (IRSNa)

Le taux de prescription des (IRSNa) chez les neurologues était de 100%. Les gastrologues et cardiologues 66.67%. Les traumatolo-orthopédistes, internistes, neurochirurgiens avaient respectivement des taux de 25%, 22.22%, 14.29% et de 8.33%. Tandis que pour les autres spécialistes le taux était nul.

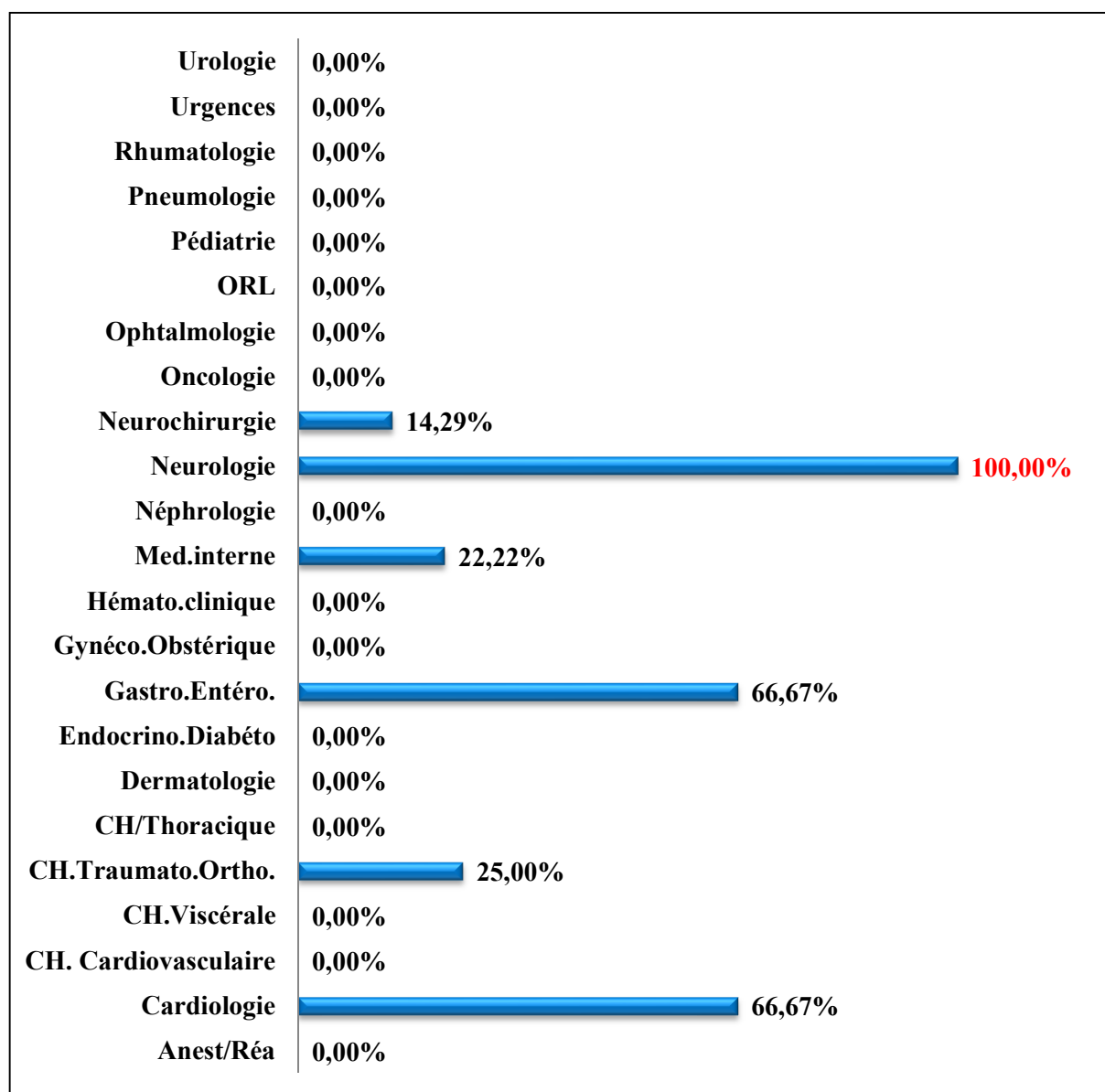


Figure 7: Répartition de la prescription des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) par spécialité du prescripteur

#### II.5.1.4. Les autres antidépresseurs, groupe hétérogènes

La moitié des chirurgiens thoraciques prescrivait les autres antidépresseurs. Pour les internistes et neurochirurgiens les taux étaient respectivement de 22.22% et 14.29%. Tandis que pour les autres spécialistes le taux était nul.

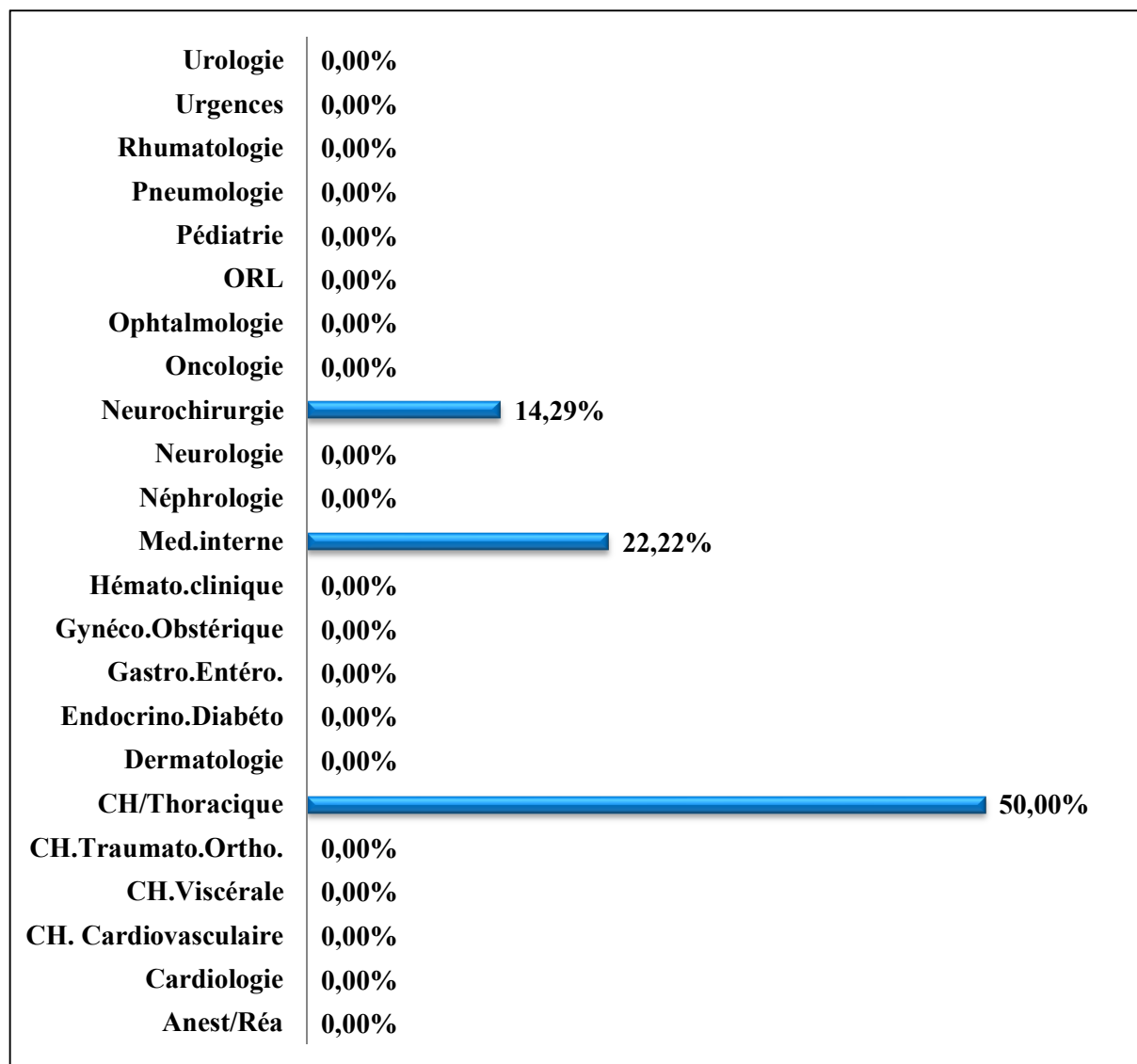


Figure 8: Répartition de la prescription des autres antidépresseurs, groupes hétérogène par spécialité des prescripteurs

## II.5.2. Hypnotiques

### II.5.2.1. Hypnotiques benzodiazépines

Le taux de prescription des benzodiazépines hypnotiques chez les neurologues et les hématologues était de 100%. Le taux chez les oncologues, anesthésistes réanimateurs, chirurgiens généraux et internistes était entre 60 et 75%. Les chirurgiens thoraciques avaient un taux de 50%. Tandis que pour les autres spécialistes, il était moins de 50% et nul chez les pneumologues et les chirurgiens cardiovasculaires.

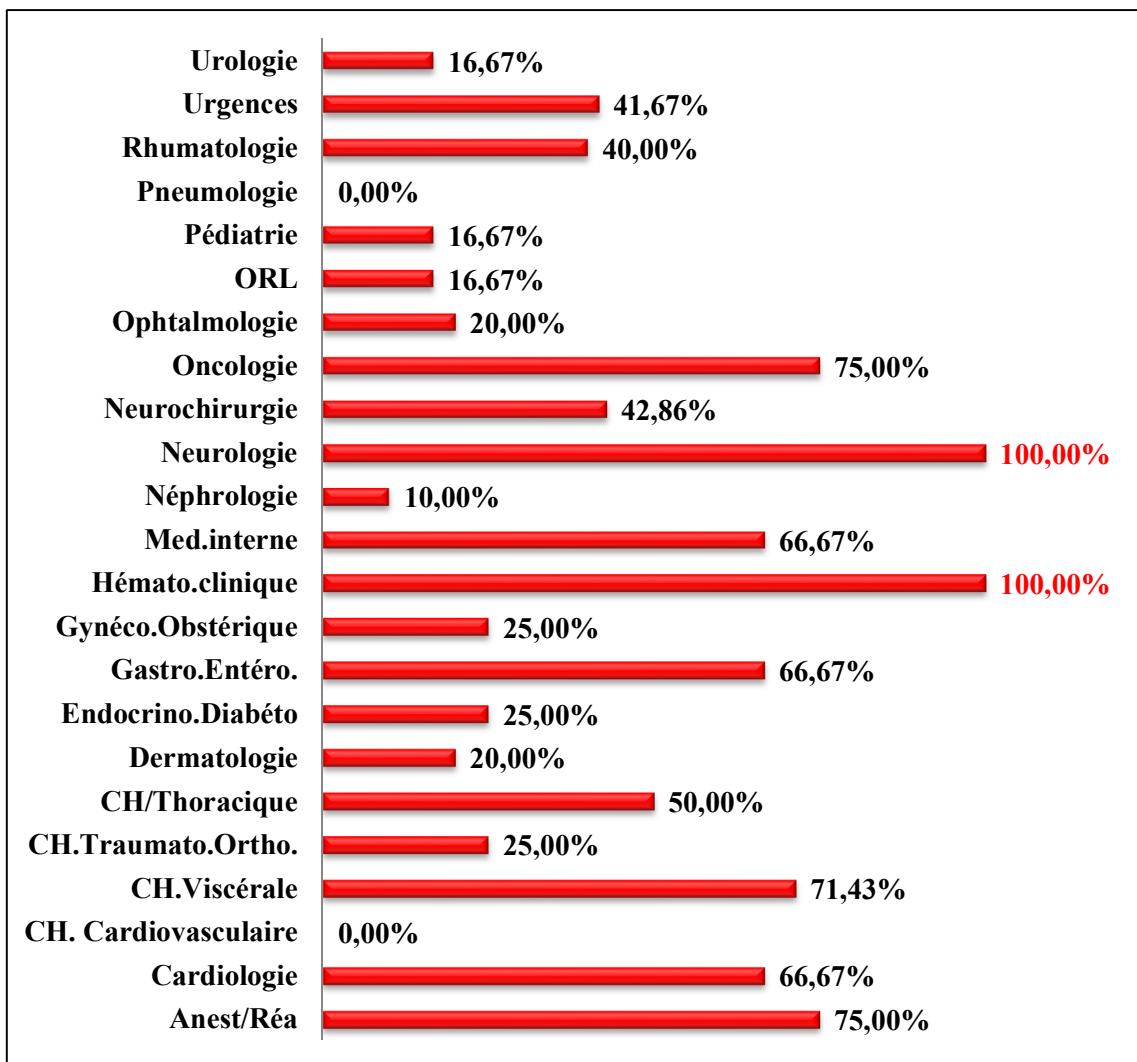


Figure 9 : Répartition de la prescription des benzodiazépines hypnotiques par spécialité du prescripteur

### II.5.2.2. Hypnotiques analogues structuraux des benzodiazépines

Le taux de prescription des hypnotiques analogues structuraux des benzodiazépines chez les neurologues était de 100%. Les hématologues 66.67%. Les cardiologues et les internistes avaient un taux de 33.33%. Les neurochirurgiens, endocrino-diabétologues, rhumatologues, urologues, gastrologues, chirurgiens généraux, et enfin les urgentistes avaient respectivement des taux de 28.57%, 25%, 20%,16.67%, 16.67%, 14.29%et de 8.33%. Tandis que pour les autres spécialistes le taux était nul.

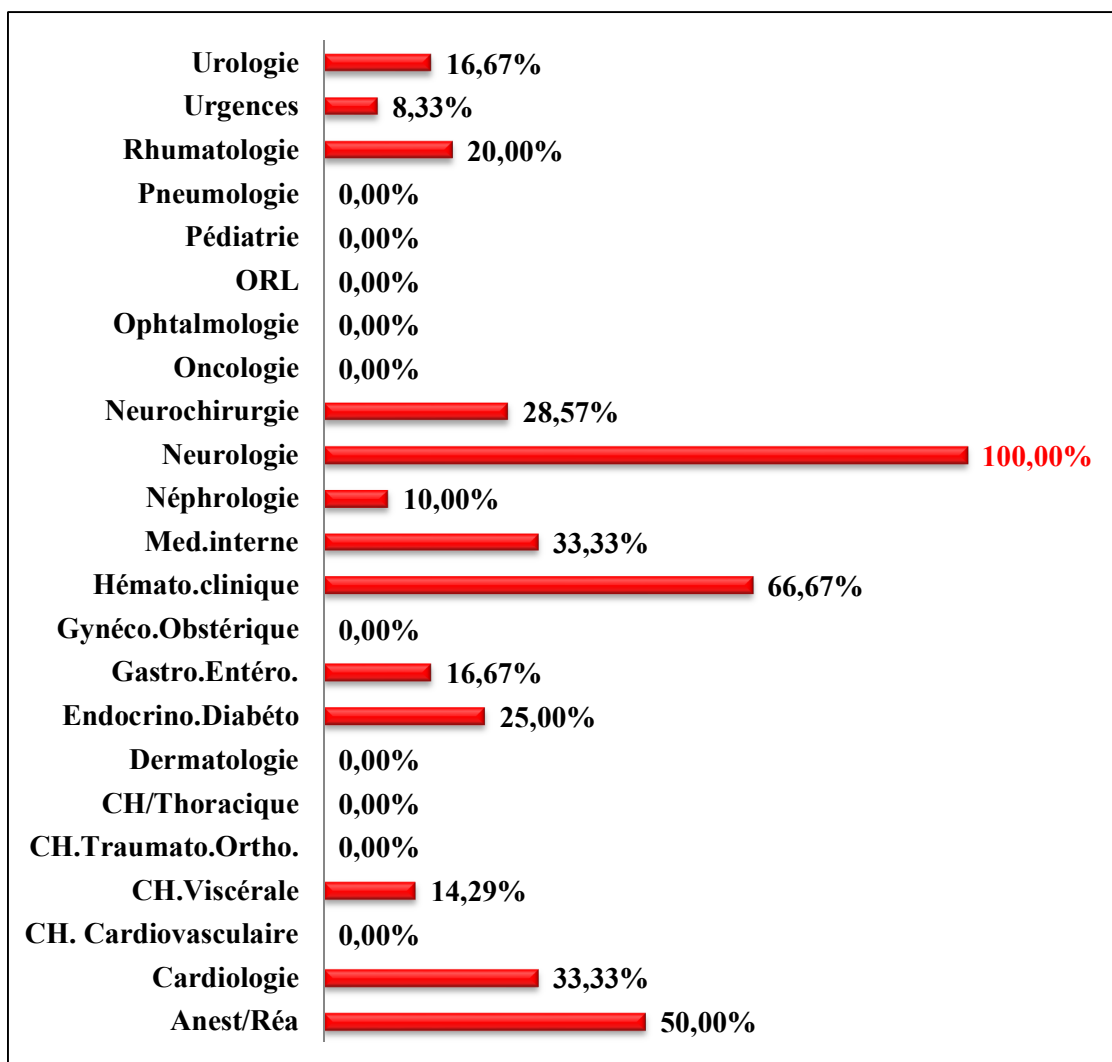


Figure 10: Répartition de la prescription des hypnotiques analogues structuraux des benzodiazépines par spécialité du prescripteur

### II.5.2.3. Autres médicaments hypnogènes

Le taux de prescription des autres médicaments hypnogènes était de 100% chez les hématologues. Les neurologues et anesthésistes réanimateurs avaient un taux de 75%. Pour le groupe des internistes, oncologues, et endocrino-diabétologue, les taux étaient entre 33.33% et 25%. Tandis que 16.67%, 14.29%, et 12.50% étaient respectivement les taux de prescription chez les urgentistes, neurochirurgiens et gynécologues. Les autres spécialités avaient un taux nul.

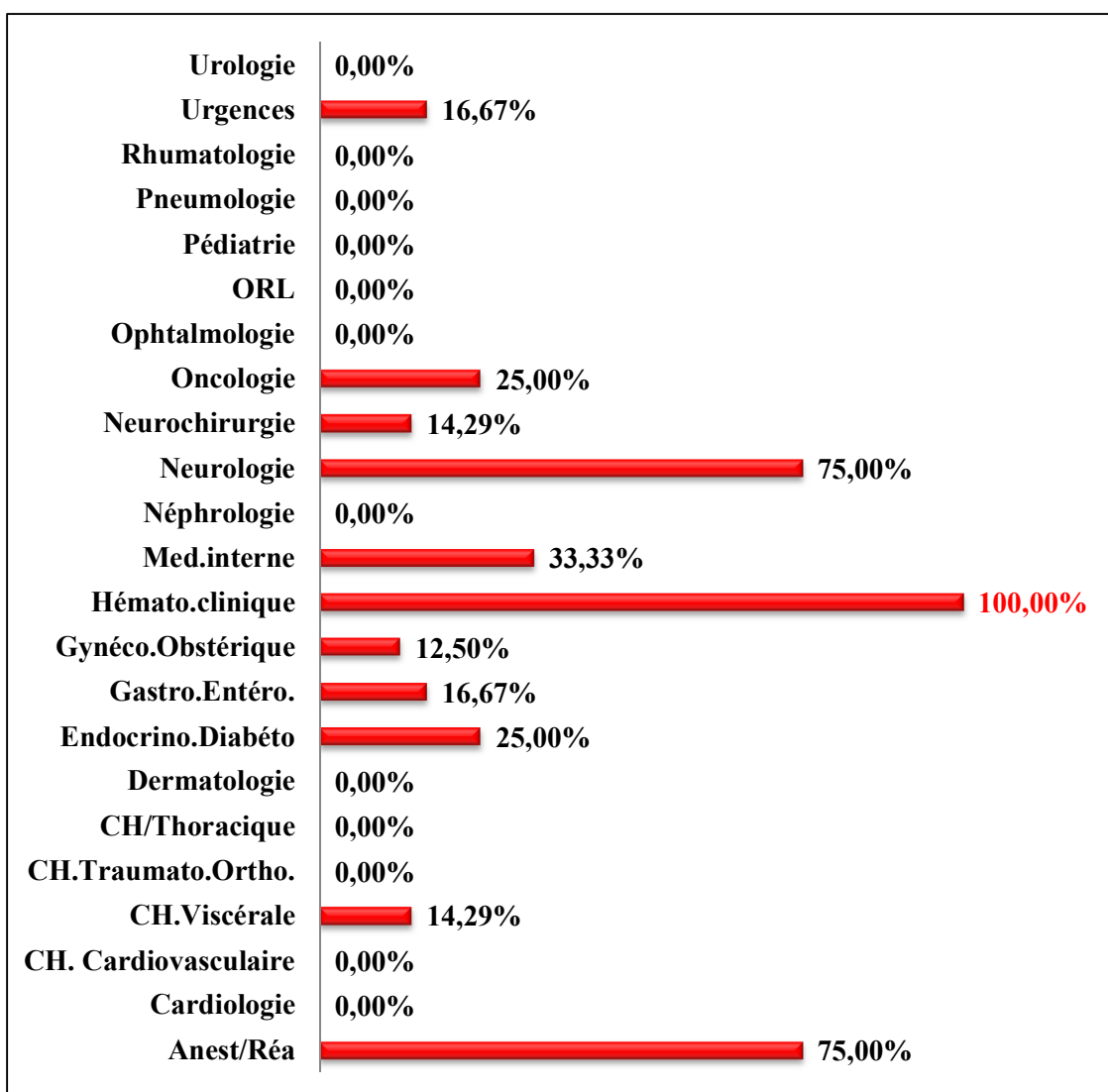


Figure 11: Répartition de la prescription des autres médicaments hypnogènes par spécialité du prescripteur

### II.5.3. Anxiolytiques

#### II.5.3.1. Anxiolytiques benzodiazépines

Le taux de prescription des anxiolytiques chez les neurologues et les hématologues était de 100%. Les chirurgiens généraux le taux étaient de 85.71%, suivis par les oncologues, et anesthésistes réanimateurs avec un taux de prescription de 75%. Tandis que chez les cardiologues et les gastrologues le taux était de 66.67%. Les autres spécialistes prescrivait à des taux inférieurs à 50% ou n'en prescrivait carrément pas comme il est le cas des pneumologues, et des chirurgiens thoraciques.

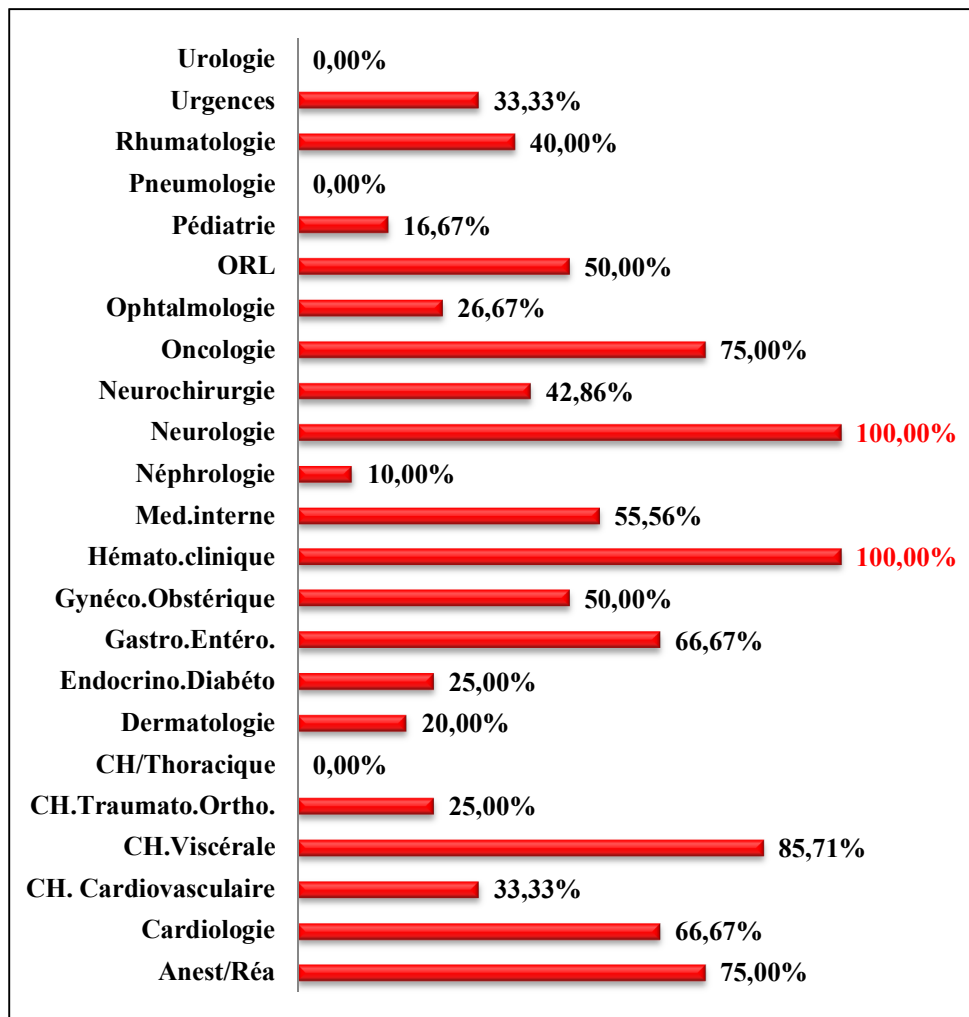


Figure 12: Répartition de la prescription des anxiolytiques benzodiazépines par spécialité du prescripteur

### II.5.3.2. Anxiolytiques agonistes GABA

Les taux de prescription des anxiolytiques agonistes GABA, étaient chez les neurologues de 75%. Les chirurgiens thoraciques de 50%. Dans le groupe des anesthésistes réanimateurs, chirurgiens traumatolo-orthopédistes et oncologues le taux était de 25%. Alors que les rhumatologues, pneumologues, urgentistes, neurochirurgiens et internistes les taux étaient respectivement de 20%, 20%, 16.67%, 14.29% et 11%. Tandis que pour les autres spécialistes le taux était nul.

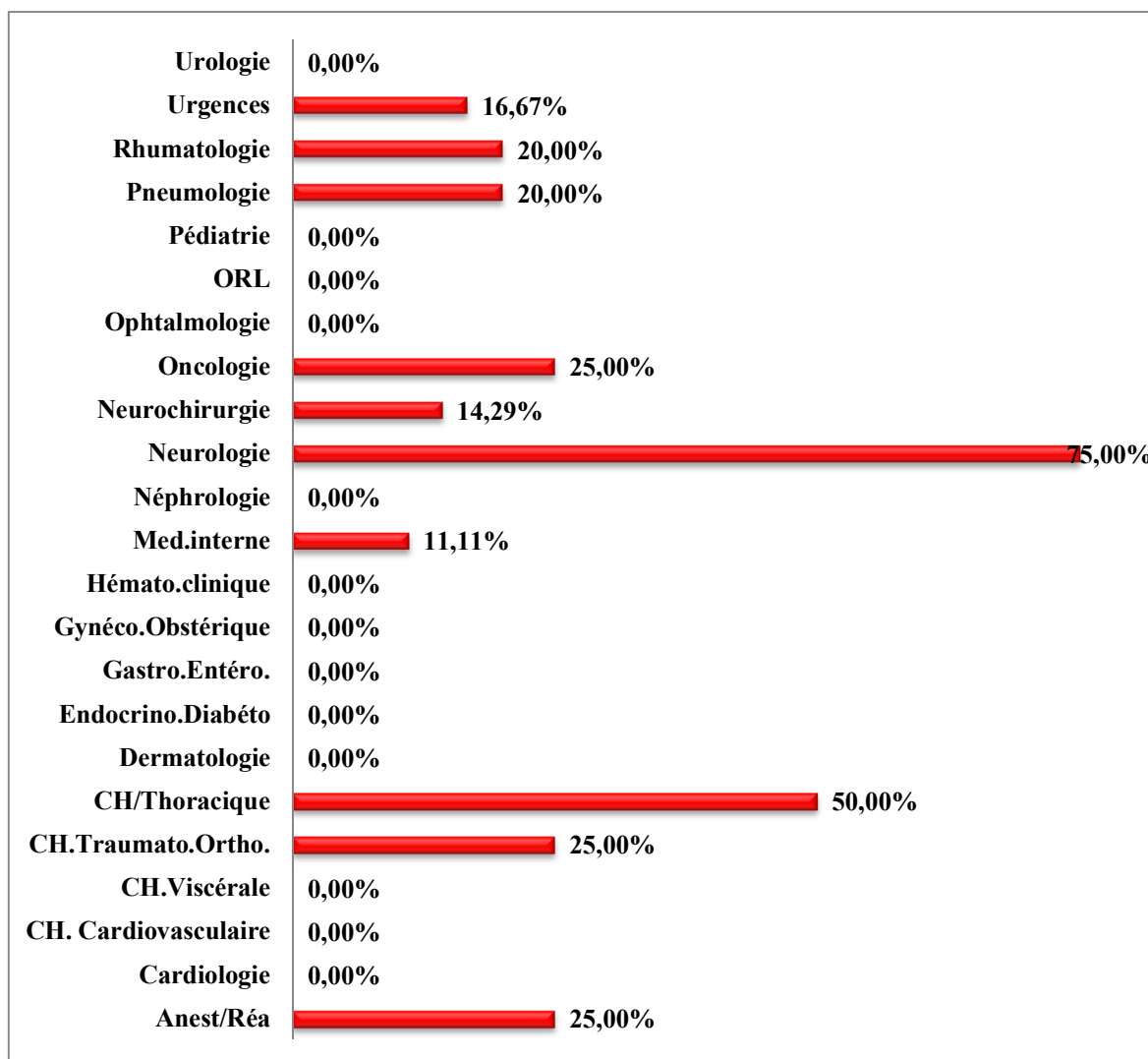


Figure 13: Répartition de la prescription des anxiolytiques agonistes GABA par spécialité du prescripteur

## II.5.4. Neuroleptiques

### II.5.4.1. Neuroleptiques typiques

Le taux de prescription des neuroleptiques typiques chez les neurologues et les hématologues était de 100%. Tandis que chez les anesthésistes réanimateurs le taux était de 75% et de 50% chez les chirurgiens thoraciques. Les autres spécialistes prescrivaient à des taux inférieurs à 50% ou n'en prescrivaient pas.

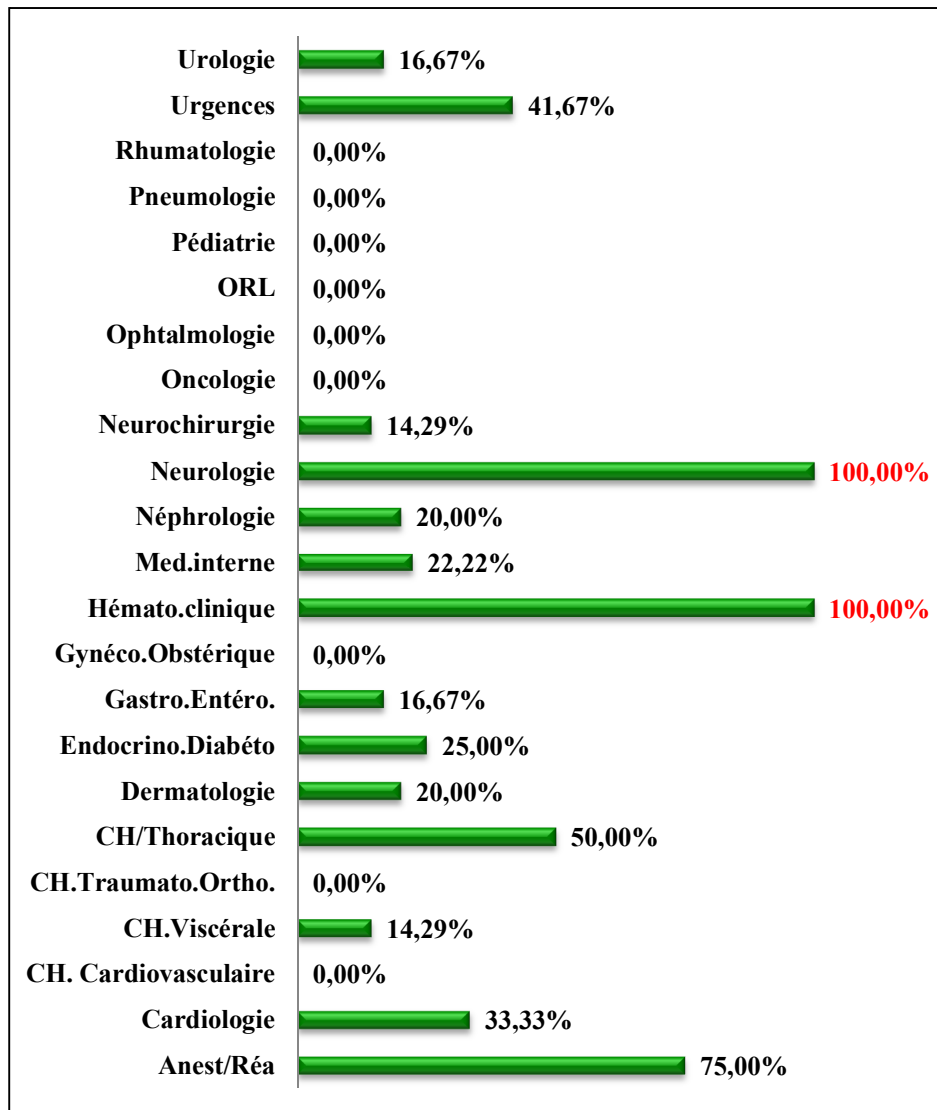


Figure 14: Répartition de la prescription des neuroleptiques typiques par spécialité du prescripteur

### II.5.4.2 Neuroleptiques atypiques

Le taux de prescription des neuroleptiques atypiques chez les neurologues était de 100%. Les anesthésistes réanimateurs, les pédiatres, les chirurgiens généraux, et les internistes avaient respectivement des taux de 25%, 16.67%, 14.29%, et 11.11%. Tandis que pour les autres spécialités le taux était nul.

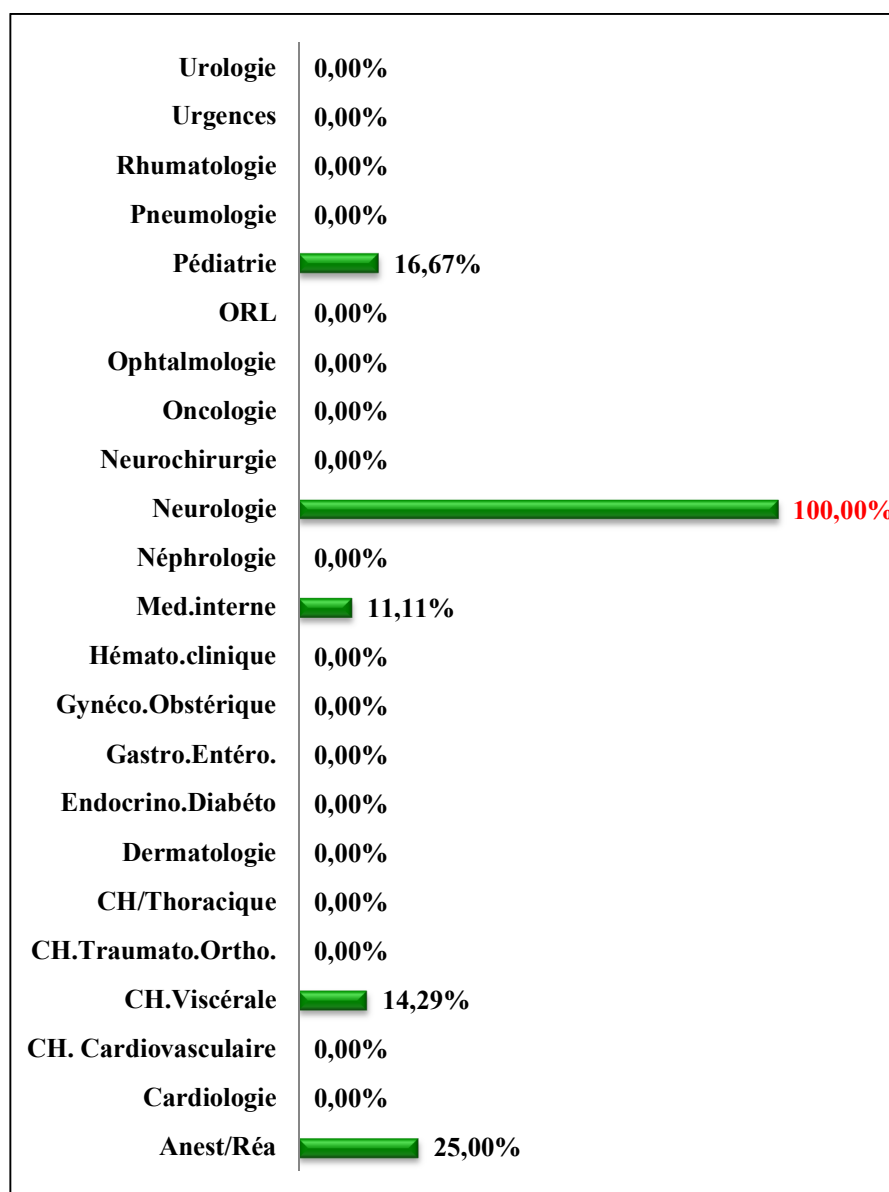


Figure 15: Répartition de la prescription des neuroleptiques atypiques par spécialité du prescripteur

## II.5.5. Thymorégulateurs

### II.5.5.1. Lithium

Le lithium n'a jamais été prescrit

### II.5.5.2. Carbamazépine

Le taux de prescription de la carbamazépine chez les neurologues était de 100%. Chez les anesthésistes réanimateurs le taux était de 75%, suivis par les hématologues avec un taux de 33.33%. Les chirurgiens généraux et les neurochirurgiens avaient un taux de 28.57%. Le taux de 25% était chez les chirurgiens traumatolo-orthopédistes, les endocrino-diabétologues et les oncologues. Quant aux internistes, rhumatologues, urologues, pédiatres, et gynécologues les taux étaient respectivement de 22.22%, 20%, 16.67%, 16.67%, et 12.50%. Pour le restant des spécialistes, le taux de prescription de la carbamazépine était nul.

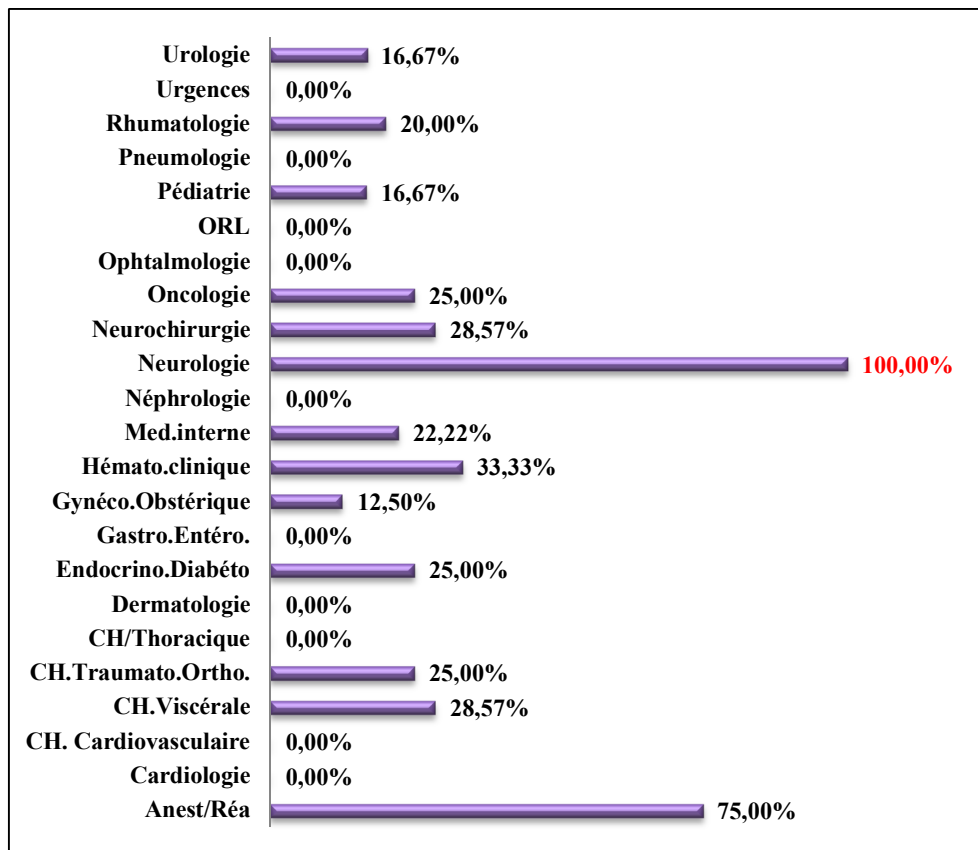


Figure 16: Répartition de la prescription de la carbamazépine par spécialité du prescripteur

### II.5.5.3. Acide valproïque

Le taux de prescription de l'acide valproïque chez les neurologues était de 100%. Chez les anesthésistes réanimateurs, chirurgiens thoraciques, et les oncologues le taux était de 50%, suivis par les neurochirurgiens avec un taux de 42.86%. Le taux de 25% était chez les endocrino-diabétologues et chez les gynécologues. Quant aux gastrologues, pédiatres, urgentistes, et urologues le taux était de 16.67%. Tandis que les internistes, et les néphrologues les taux étaient respectivement de 11.11%, 10%. Pour le restant des spécialistes, le taux de prescription de l'acide valproïque était nul.

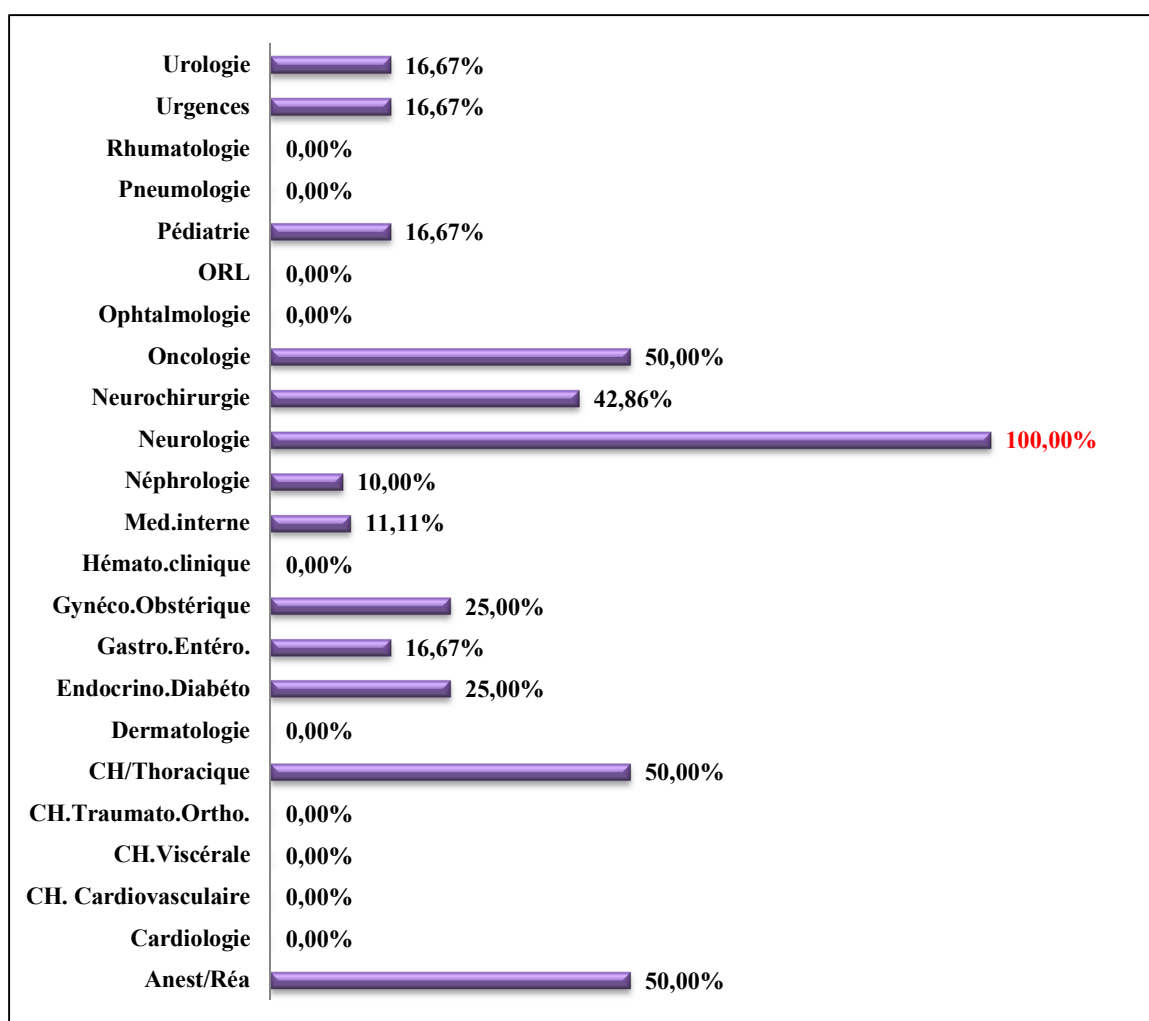


Figure 17: Répartition de la prescription de l'acide valproïque par spécialité du prescripteur

#### II.5.5.4. Lamotrigine

Le taux de prescription de lamotrigine chez les neurologues était de 100%. Tandis que les chirurgiens thoraciques, neurochirurgiens, pédiatres, et les internistes, les taux étaient respectivement de 50%, 42.86%, 16.67%, 11.11%. Quant aux autres spécialistes, le taux de prescription de lamotrigine était nul.

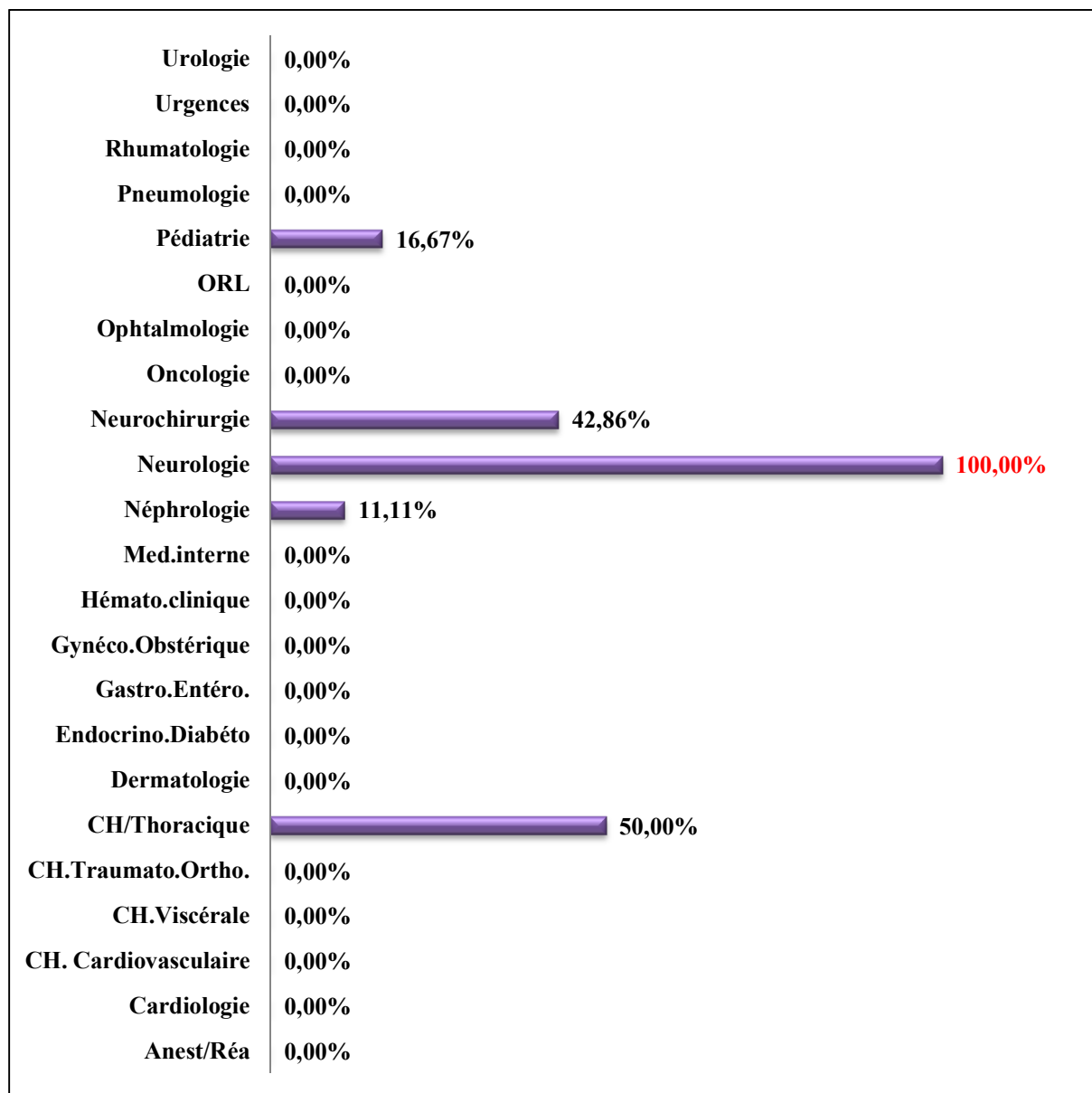


Figure 18: Répartition de la prescription de lamotrigine par spécialité du prescripteur

## II.6. Motifs de prescription

### II.6.1. Trouble dépressif

Le taux de prescription des psychotropes pour des troubles dépressifs chez les neurologues et les hématologues était de 100%. Chez les anesthésistes réanimateurs le taux était de 75%. Chez les cardiologues c'était un taux de 66.67%, suivis par les neurochirurgiens, les internistes et les urologues avec un taux avoisinant 50% (neurochirurgiens 57.14% ; internistes 55.56% et urologues 50%). Tandis que les urgentistes, les rhumatologues, les gynécologues, les chirurgiens généraux, les endocrino-diabétologues, les oncologues, les pédiatres et les ophtalmologues avaient respectivement des taux de 41.67%, 40%, 37.50%, 28.57%, 25%, 25%, 16.67%, 6.67%. Quant au restant des spécialistes, la prescription des psychotropes pour des troubles dépressifs était absente.

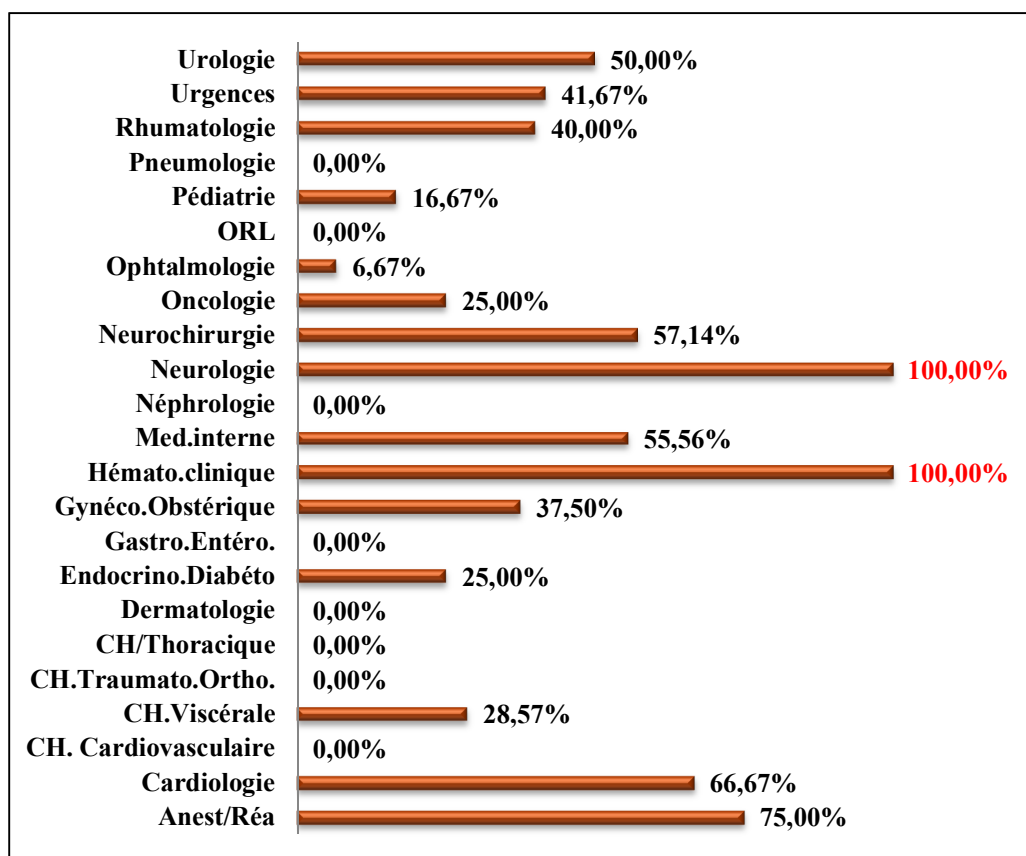


Figure 19: Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles dépressifs par spécialité du prescripteur

## II.6.2. Trouble bipolaire

La prescription des psychotropes pour le trouble bipolaire avait un taux de 14.29% chez les neurochirurgiens et de 8.33% chez les urgentistes, les autres spécialistes n'en prescrivait pas.

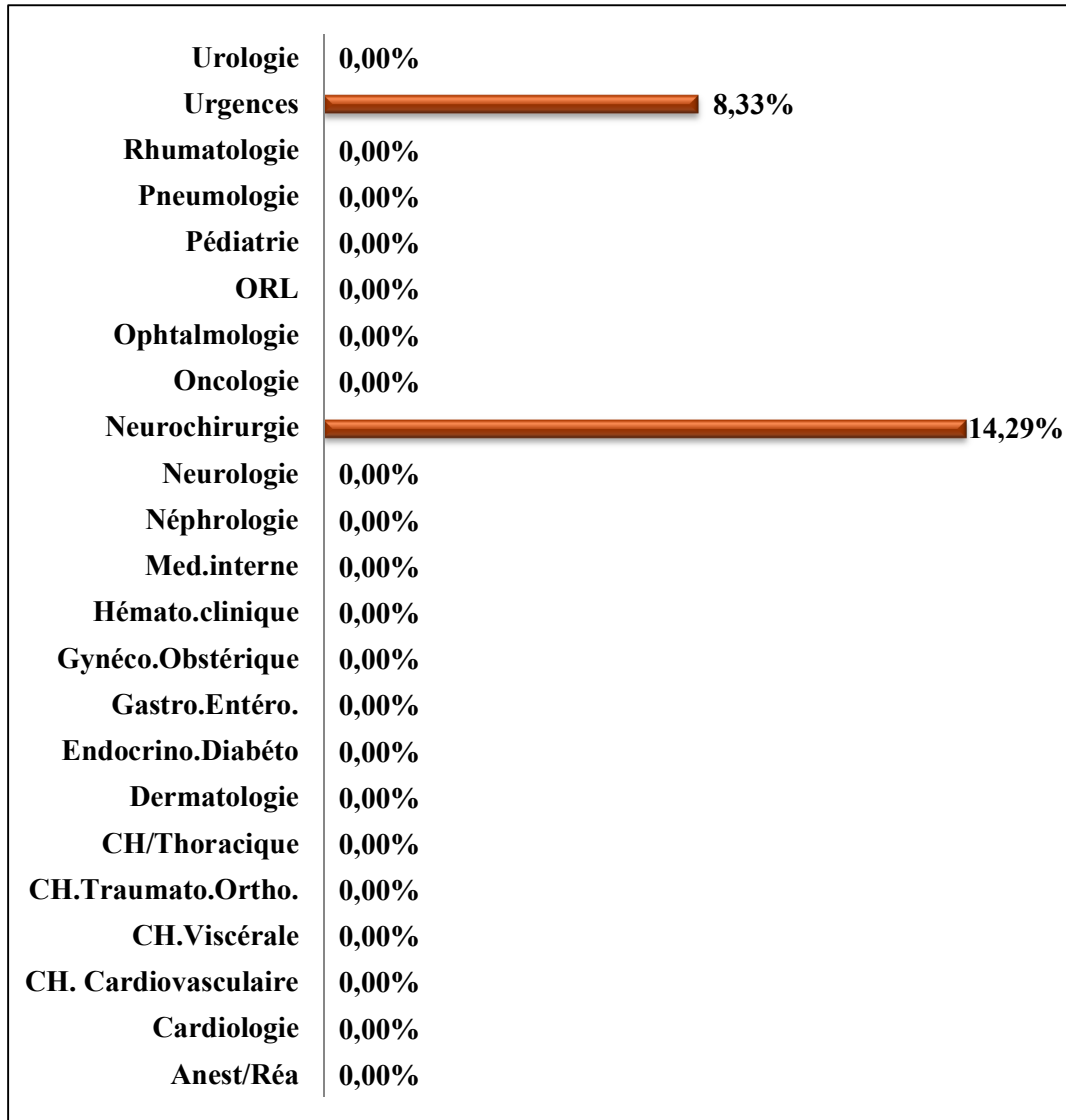


Figure 20: Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles bipolaires par spécialité du prescripteur

### II.6.3. Troubles psychotiques aigus

Le taux de prescription des psychotropes pour des troubles psychotiques aigus était de 50% chez les neurologues, et de 33.33% chez les internistes. Tandis que les pédiatres, les chirurgiens généraux, et les néphrologues les taux étaient respectivement de 16.67%, 14.29%, et 10%. Quant au restant des spécialistes, le taux de prescription des psychotropes pour des troubles psychotiques aigus était nul.

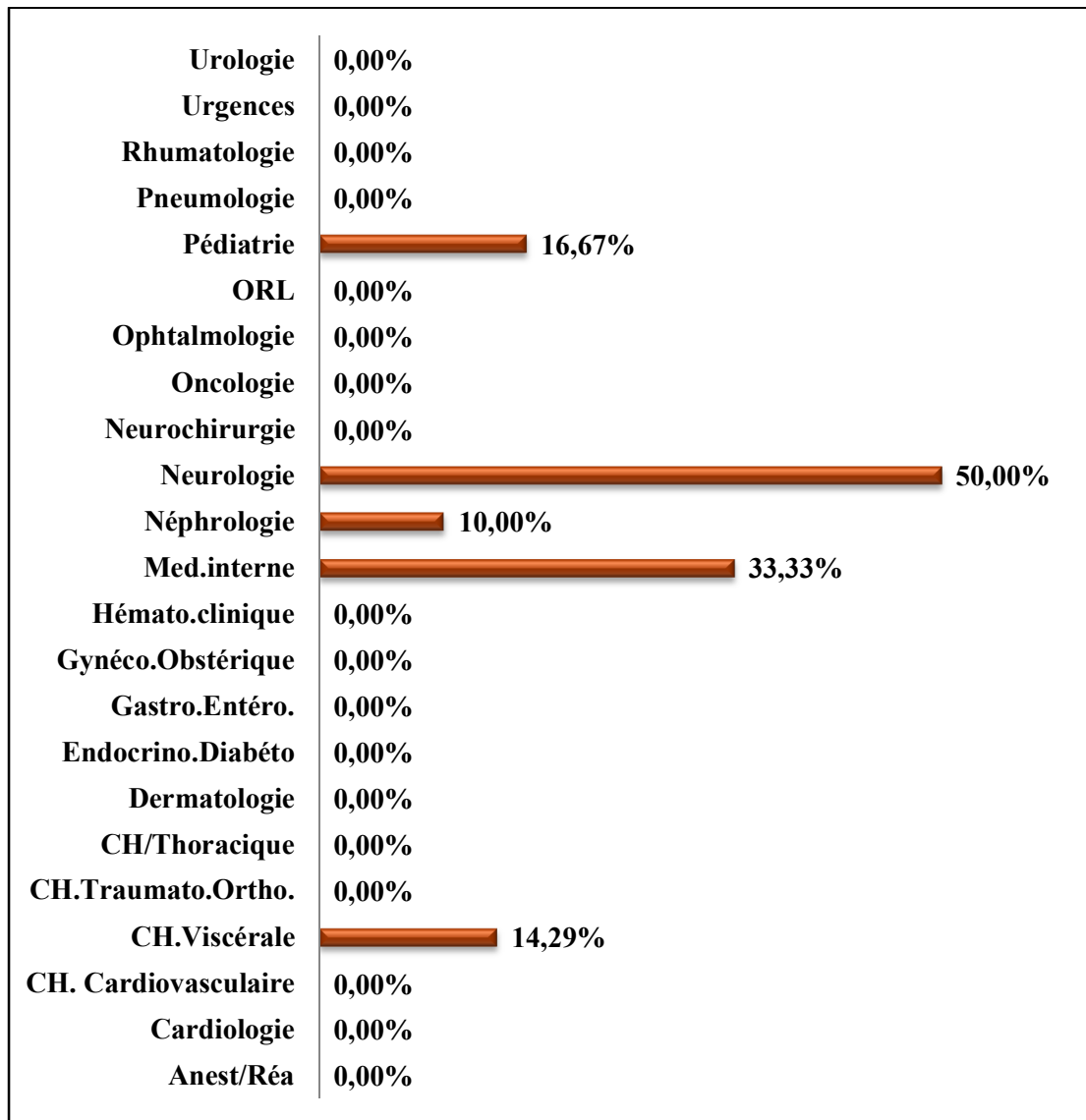


Figure 21: Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles psychotiques aigus par spécialité du prescripteur

#### II.6.4. Schizophrénie

Aucun des spécialistes ne prescrivait de psychotrope pour la schizophrénie. Elle est prise en charge en psychiatrie.

#### II.6.5. Autres troubles psychotiques chroniques

La moitié des neurologues et 20% des dermatologues prescrivait les psychotropes pour les autres troubles psychotiques chroniques. Tandis que les autres spécialistes n'en prescrivait pas.

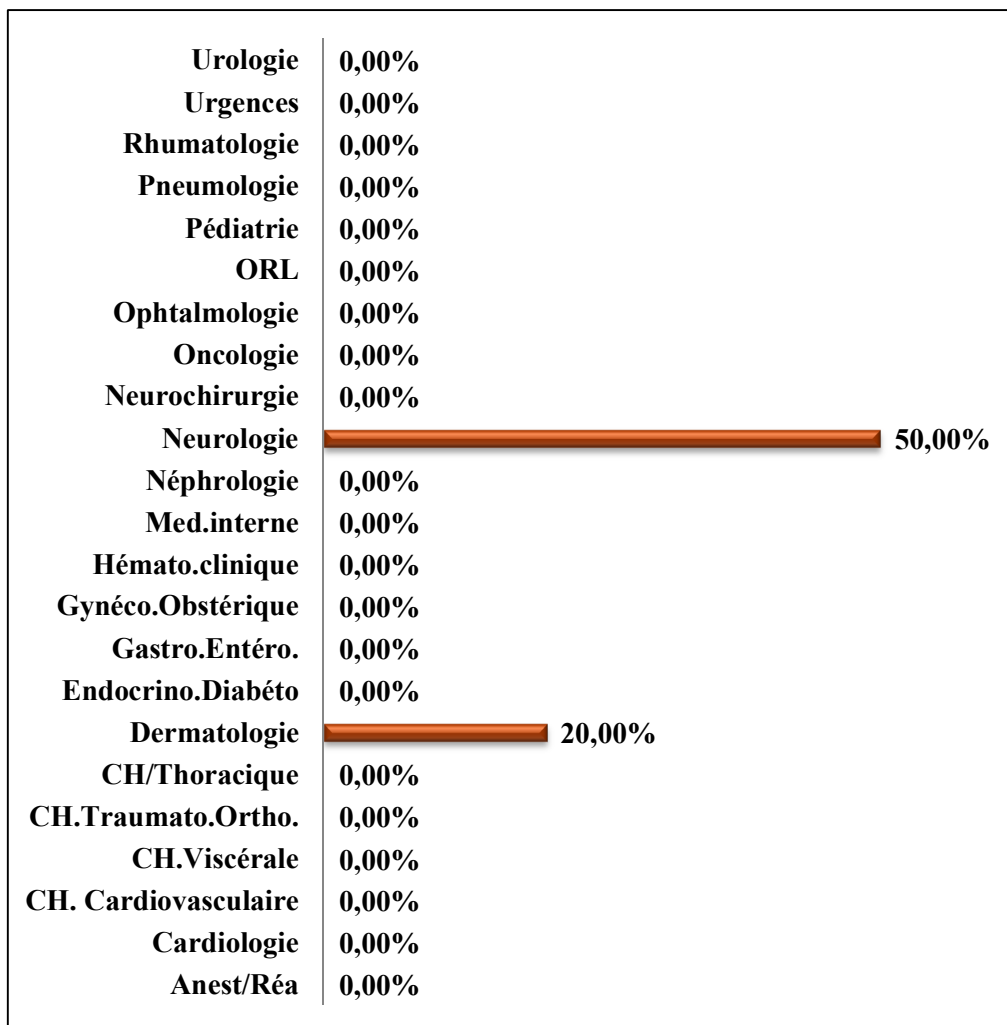


Figure 22: Répartition de la prescription des psychotropes pour des autres troubles psychotiques chroniques par spécialité du prescripteur

### II.6.6. Trouble panique

Le taux de prescription des psychotropes pour le trouble panique chez les cardiologues et les internistes était de 33.33%. Chez les ophtalmologues le taux était de 13.33%. Chez les urgentistes le taux était de 16.67%. Tandis que les autres spécialités n'en prescrivait pas.

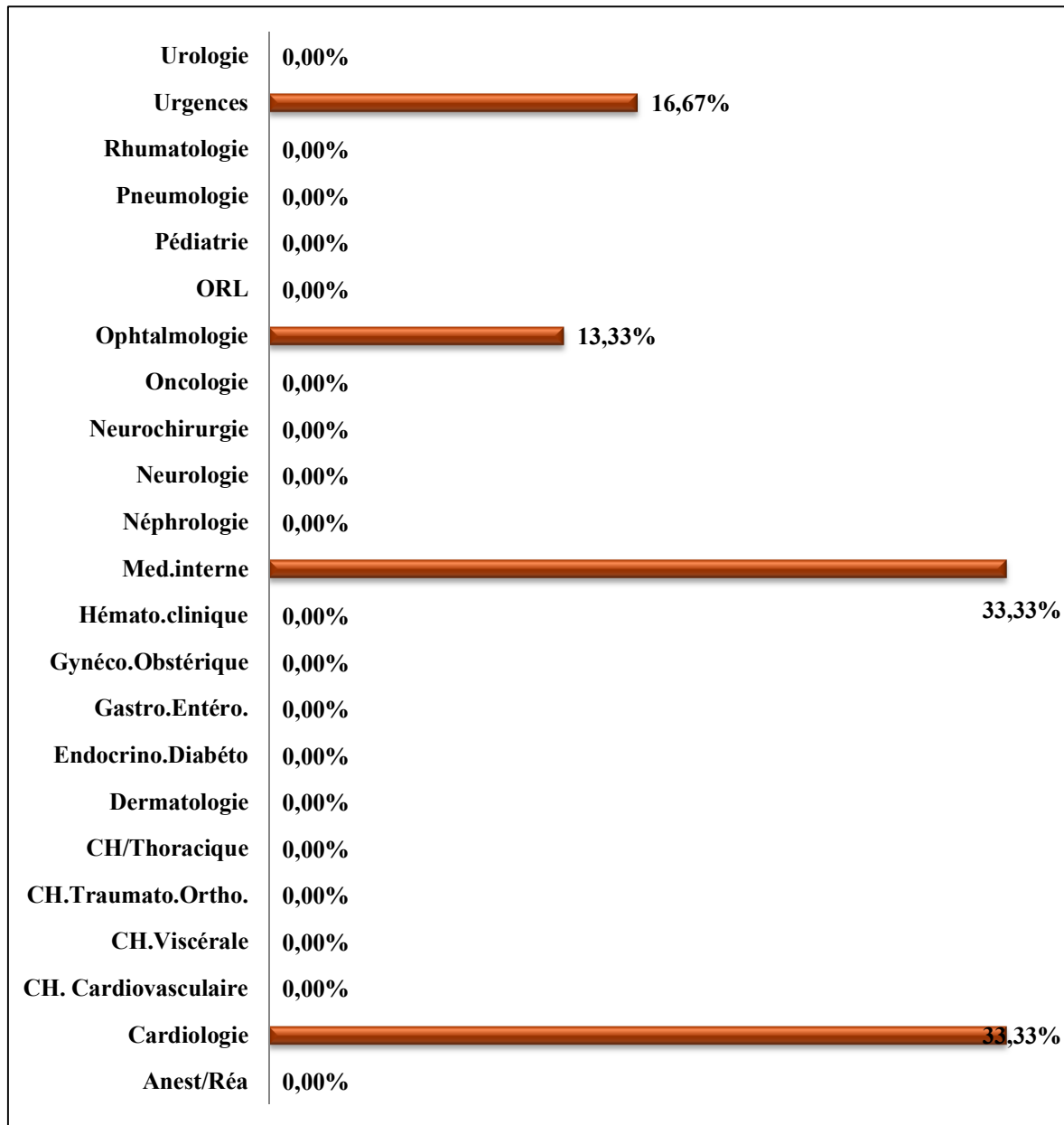


Figure 23: Répartition de la prescription des psychotropes pour le trouble panique par spécialité du prescripteur

## II.6.7. Troubles phobiques

La prescription des psychotropes pour des troubles phobiques à un pourcentage de 22.22% chez les internistes, de 20% chez les dermatologues et de 8.33% chez les urgentistes. Le reste des spécialistes le taux était nul.

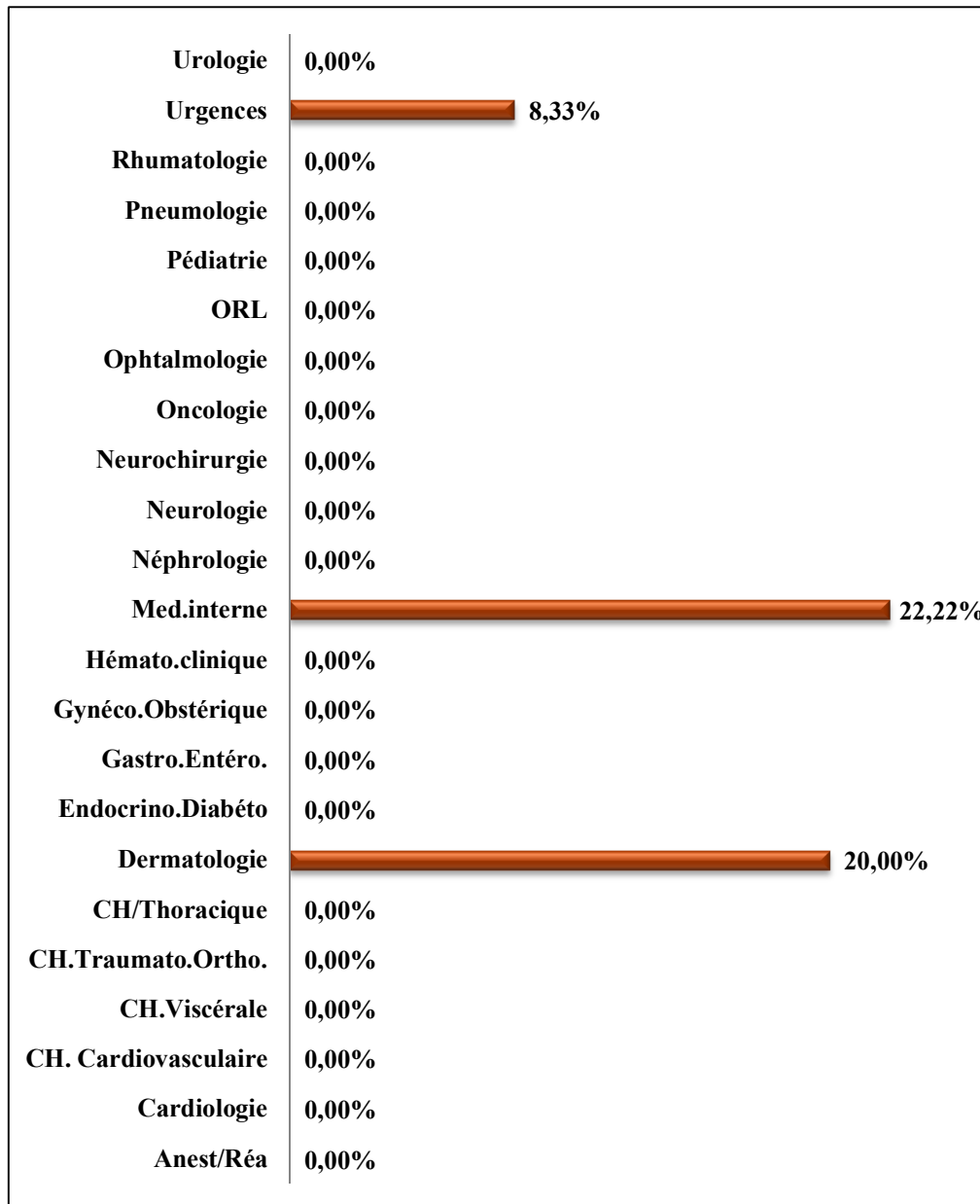


Figure 24: Répartition de la prescription des psychotropes pour des troubles phobiques par spécialité du prescripteur

## II.6.8. Autres troubles anxieux

Le taux de prescription des psychotropes pour les autres troubles anxieux était de 100% chez les neurologues, hématologues et les oncologues. Chez les anesthésistes réanimateurs le taux était de 75%. Dans le groupe des cardiologues, gastrologues et internistes le taux était de 66.67%, suivis par les neurochirurgiens et les chirurgiens généraux avec un taux de 57.14%. Alors que la moitié des prescriptions était chez les chirurgiens thoraciques et les gynécologues. Tandis que moins de 50% des prescriptions était chez les autres spécialistes. Le taux de prescription était nul chez les chirurgiens traumatolo-orthopédistes et les chez les dermatologues.

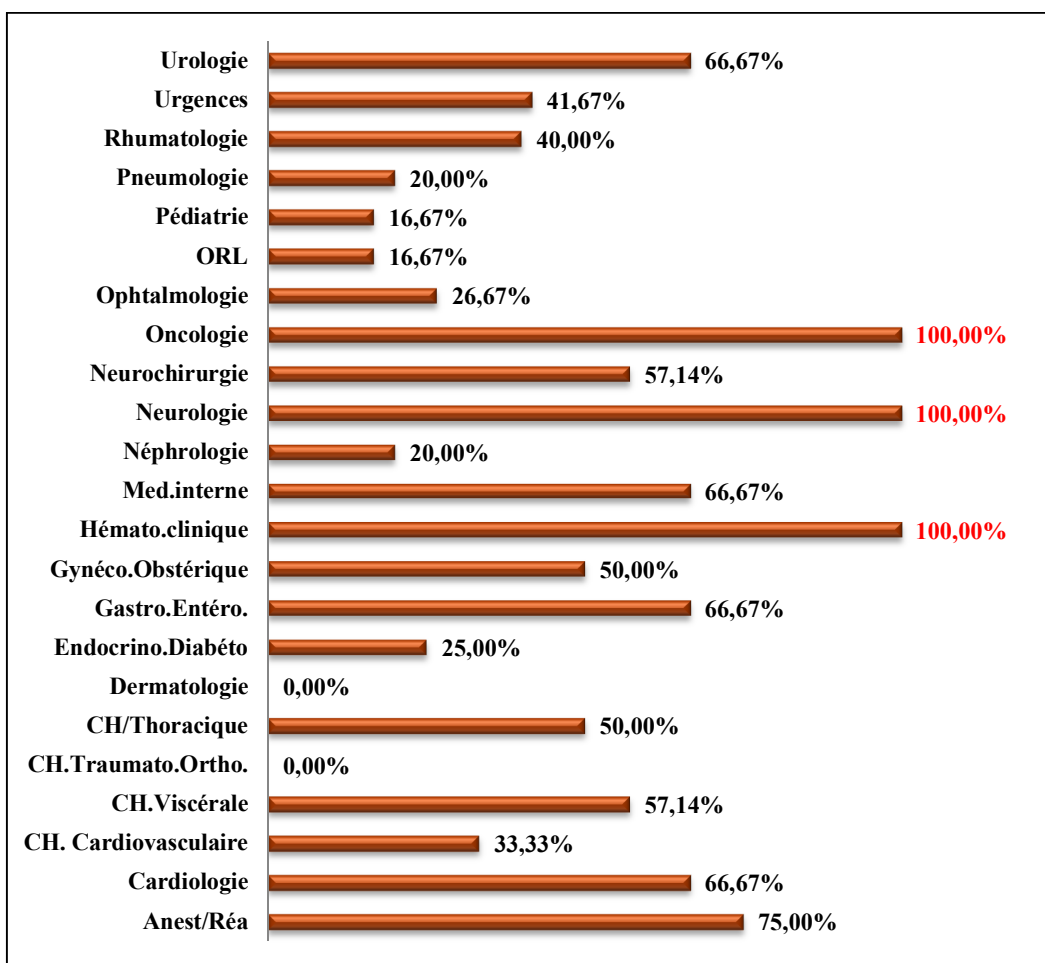


Figure 25: Répartition de la prescription des psychotropes pour les autres troubles anxieux par spécialité du prescripteur

## II.6.9. Trouble de conduite alimentaire

La prescription des psychotropes pour les troubles de conduite alimentaire avait un pourcentage de 50% chez les chirurgiens thoraciques, de 11.11% chez les internistes, et de 6.67% chez les ophtalmologues. Quant aux autres spécialistes la prescription pour des troubles de conduite alimentaires avait un taux nul.

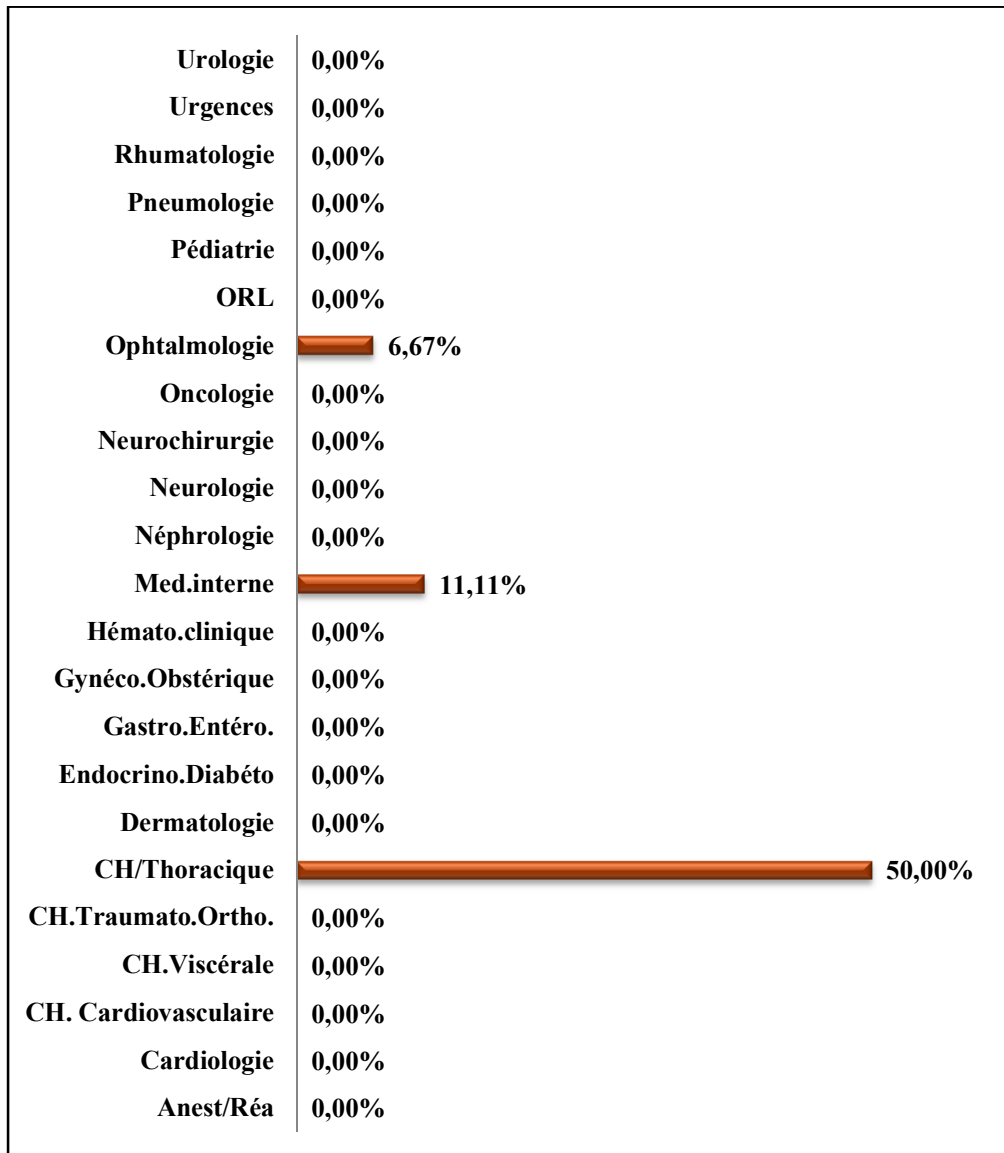


Figure 26: Répartition de la prescription des psychotropes pour les troubles de conduite alimentaire par spécialité du prescripteur

## II.6.10. Syndrome douloureux

La prescription des psychotropes pour un syndrome douloureux était indiquée chez tous les spécialistes à des taux différents, sauf chez les pneumologues et les pédiatres où le taux de prescription était nul.

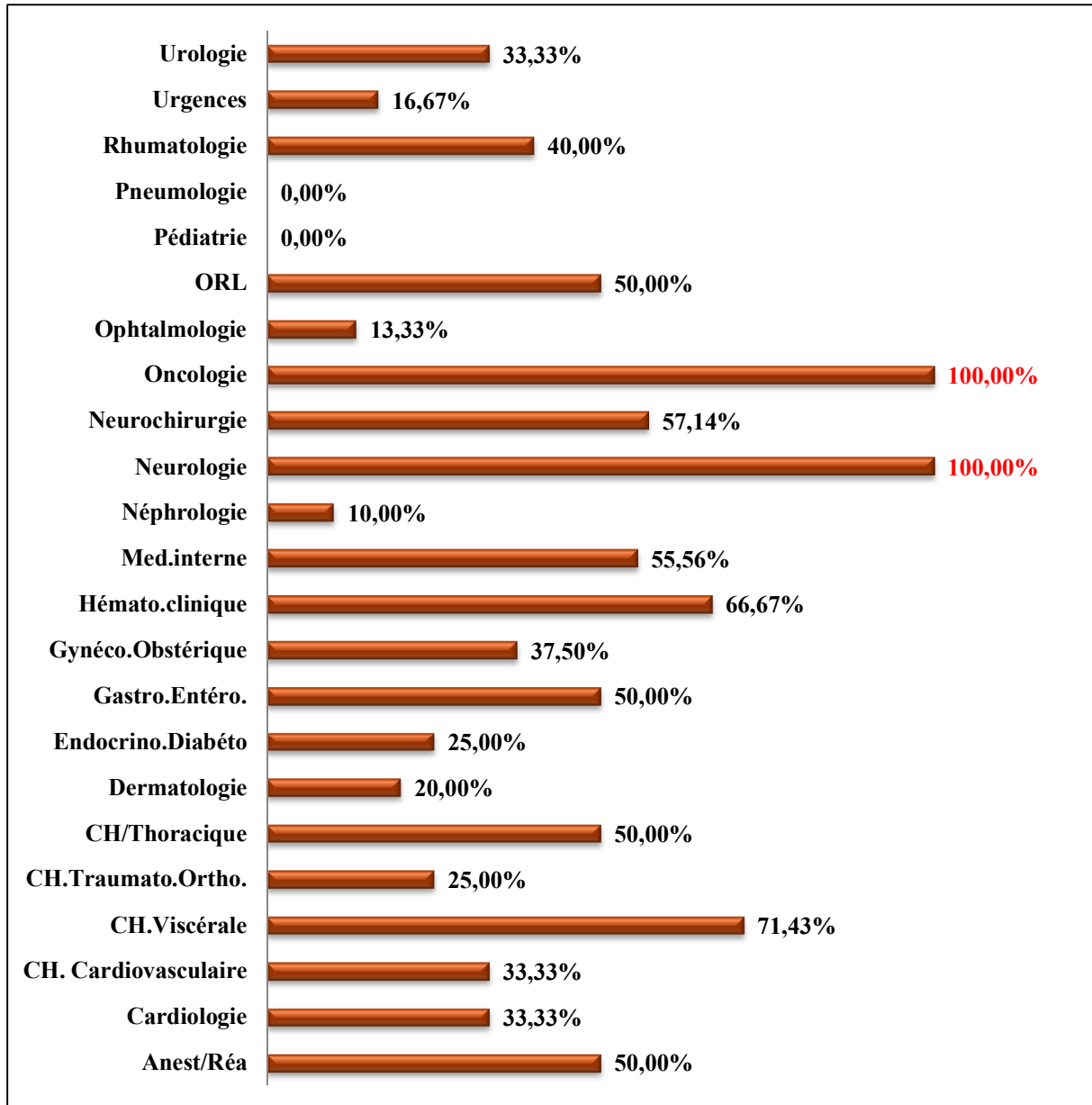


Figure 27: Répartition de la prescription des psychotropes pour un syndrome douloureux par spécialité du prescripteur

## II.6.11 Insomnie

L'insomnie est pris en charge par tous les spécialistes, d'où les différents taux de prescription de psychotropes pour ce motif à l'exception des pédiatres et des dermatologues.

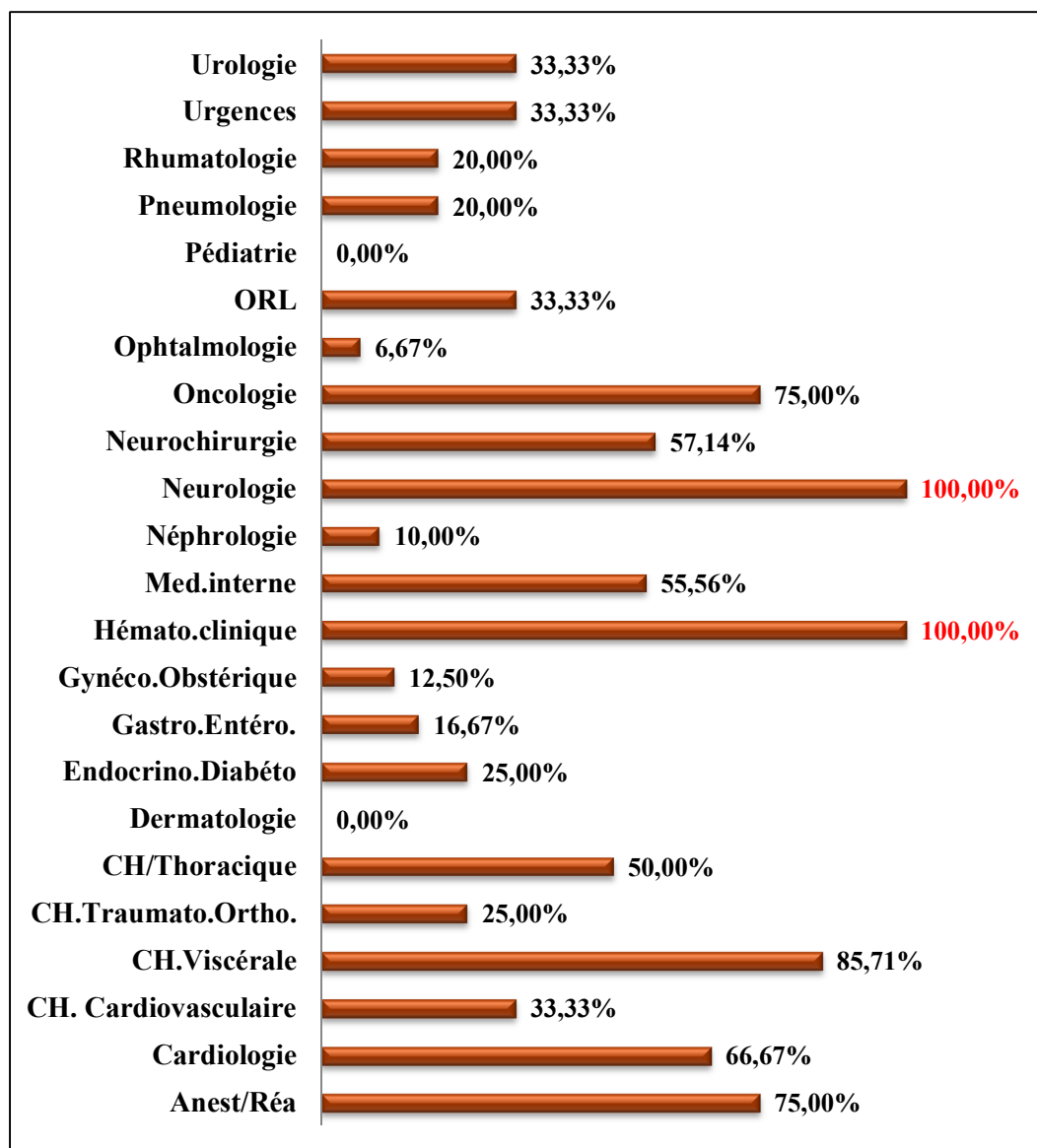


Figure 28: Répartition de la prescription des psychotropes pour l'insomnie par spécialité du prescripteur

## II.6.12. Agitations

La prescription des psychotropes pour les agitations était d'un taux de 100% chez les hématologues, de 75% chez les anesthésistes réanimateurs et les neurologues et de 50% chez les chirurgiens thoraciques et les urologues. Tandis que les internistes, les chirurgiens généraux, les cardiologues, les neurochirurgiens, les pédiatres et les urgentistes avaient respectivement des taux de 44.44%, 42.86%, 33.33%, 28.57%, 20%, 16.67%, 16.67%, et 8.33%. Quant aux autres spécialistes le taux de prescription pour des agitations était nul.

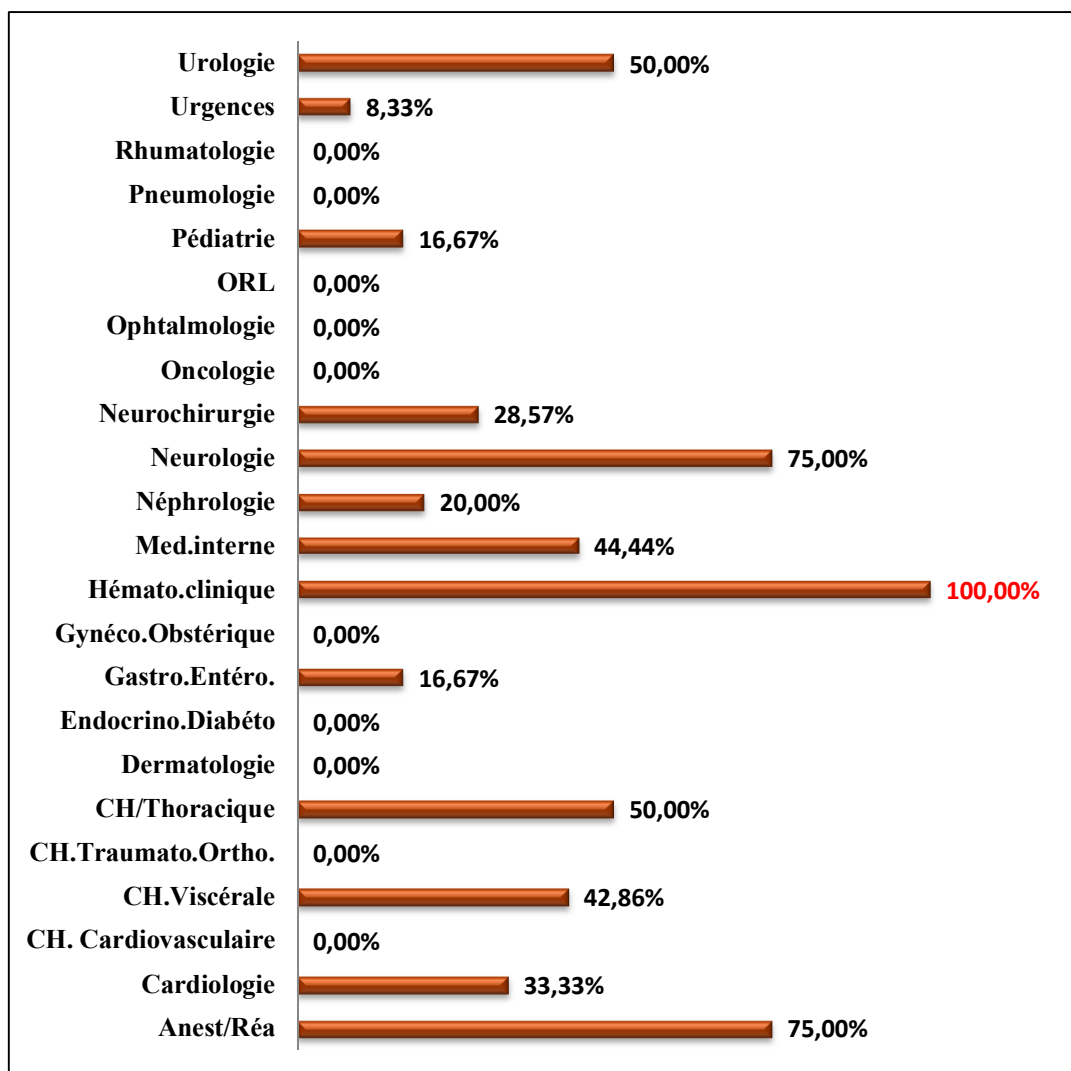


Figure 29: Répartition de la prescription des psychotropes pour les agitations par spécialité du prescripteur

### II.6.13. Autres motifs de prescription

Les autres motifs de prescription indiqués par quelques intervenants sont indiqués dans le tableau (18) suivant:

**Tableau 19: Les autres motifs de prescription indiqués par quelques spécialistes**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Epilepsie et crises épileptiques</li><li>- Neuropathie</li><li>- Démences</li><li>- Migraine</li></ul>	Neurologie Neurochirurgie	Carbamazépine
<ul style="list-style-type: none"><li>- Préparation pré-chirurgicale</li><li>- Membres fantômes</li></ul>	Chirurgie viscérale Chirurgie traumatologique	Benzodiazépines
<ul style="list-style-type: none"><li>- Glaucome</li></ul>	Ophtalmologie	Alprazolam
<ul style="list-style-type: none"><li>- Troubles fonctionnels intestinaux</li></ul>	Gastro-entéro-hépatologie	IRSNa
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ejaculation précoce</li><li>- Cystite interstitielle</li></ul>	Urologie	ISRS

## II.7. L'initiateur du traitement

Soixante pour cent des intervenants avaient initié eux-mêmes le traitement psychotrope chez les patients. Tandis que 25% des patients suivis avaient commencé un traitement psychotrope prescrit par un psychiatre et seulement 14,58% par un médecin généraliste.

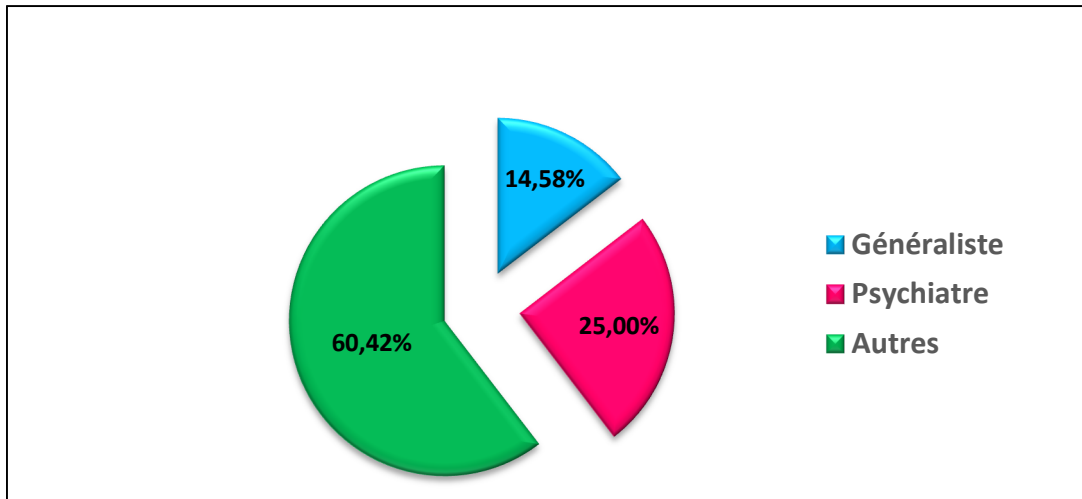


Figure 30: Répartition des médecins initiateurs d'un traitement psychotrope

## II.8. L'observance thérapeutique

Plus de 80% des patients sous traitement psychotrope sont des adhérents.

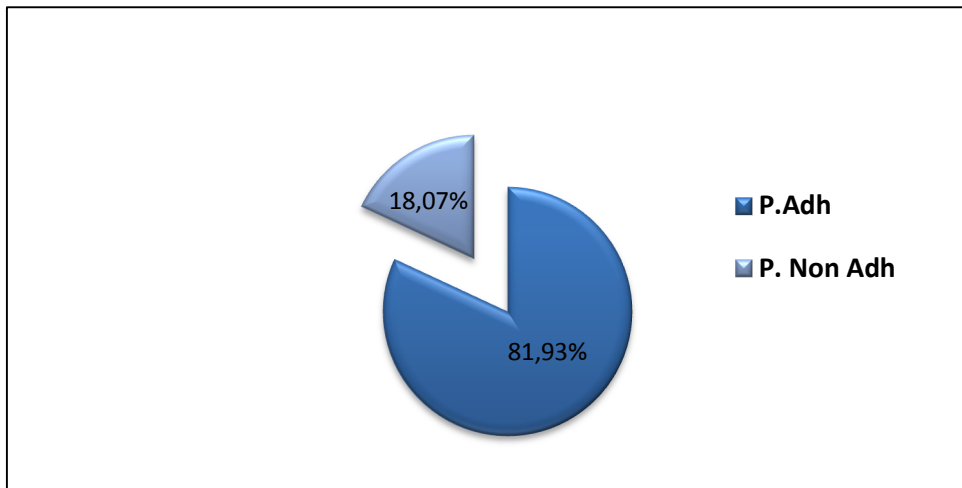


Figure 31: L'observance thérapeutique d'un traitement psychotrope

## II.9. Fréquence de prescription

La fréquence de prescription des psychotropes est variable d'un service à un autre et d'un spécialiste à un autre.

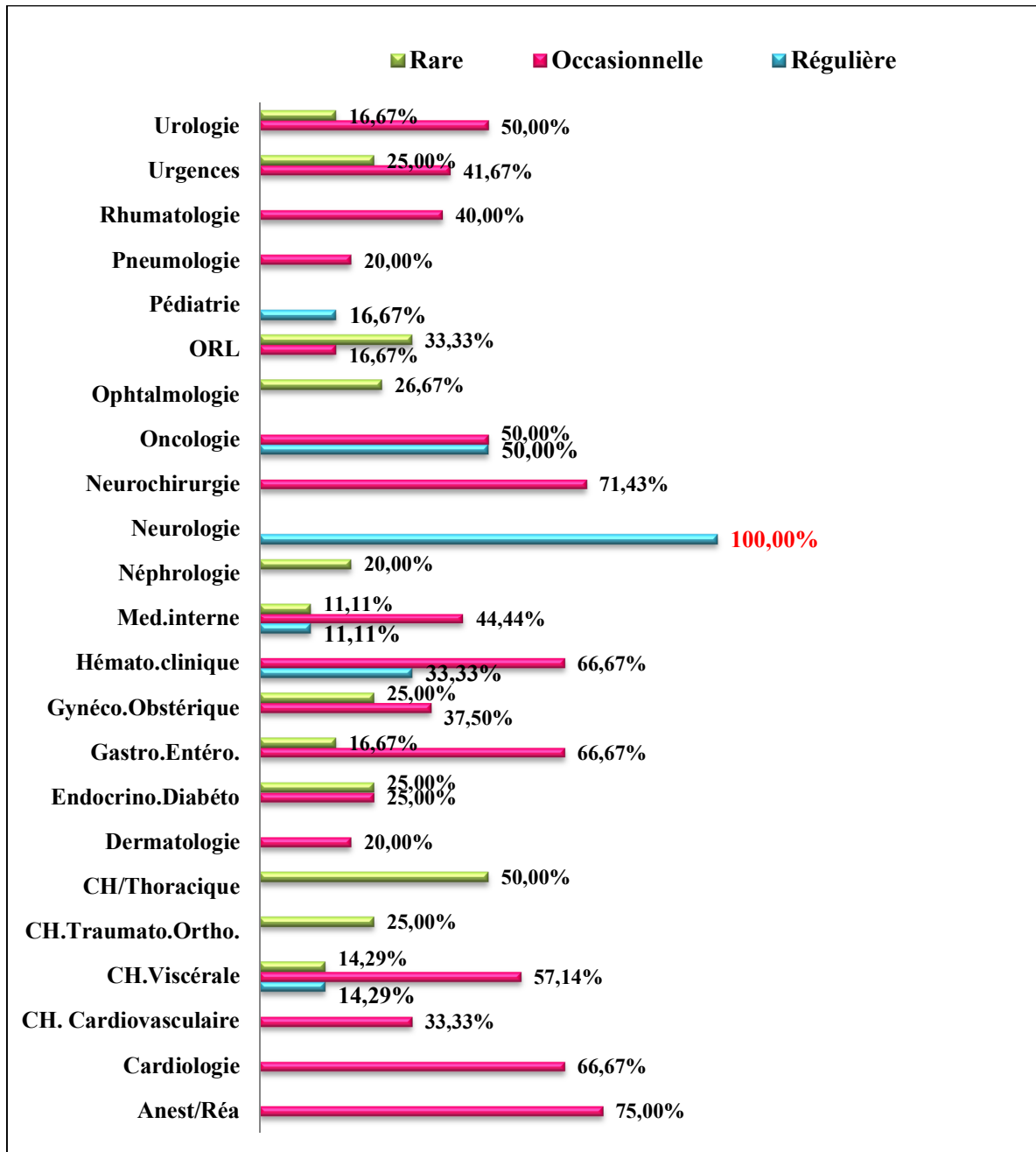
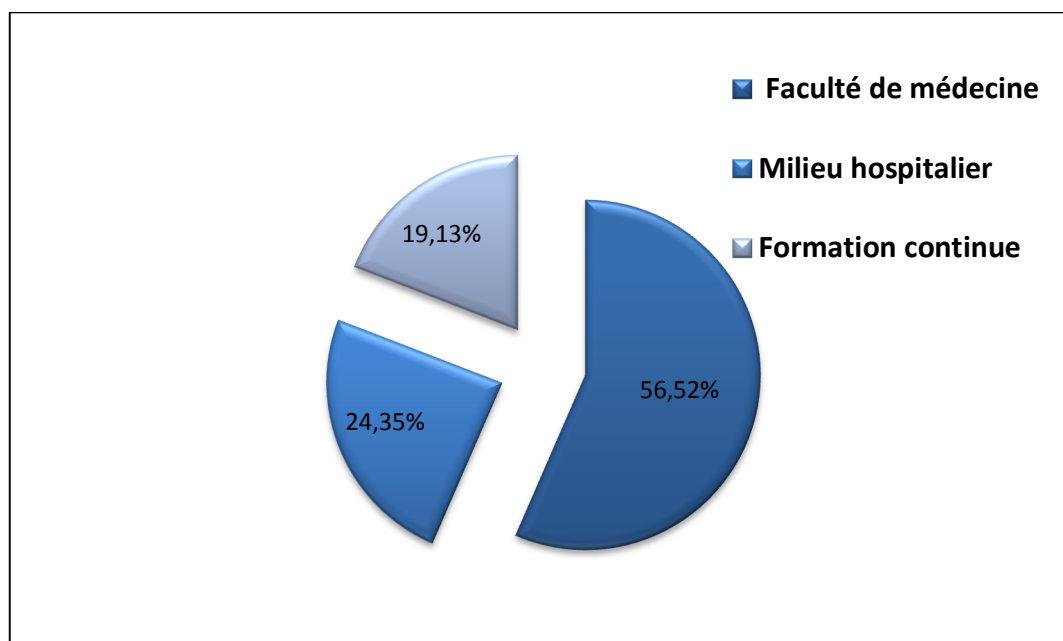


Figure 32: Fréquence de prescription des psychotropes par service

## II.10. Sources des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes

Les sources de connaissances de 56.52% des prescripteurs provenaient des études académiques au sein de la faculté de médecine, tandis que 24.35% des intervenants avaient approfondi leurs connaissances dans le milieu hospitalier et 19.13% en formation continue.



**Figure 33: Répartition de la source des connaissances des prescripteurs en matière de psychotropes**

**Tableau 20: récapitulatif des résultats obtenus dans chaque service**

Psychotropes Spécialité	Antidépresseurs en %				Hypnotiques en %			Anxiolytiques en %		Neuroleptiques en %		Thymorégulateurs en %			
	Tri	ISRS	IRSNa	Autres	BZD	Anlg. BZD	Autres	BZD	Agst. GABA	NL.typiques	NL.atypiques	Lithium	Carbam.	Acide. Val	Lamtrg.
<b>Anesthésie.Réa.</b>	50.00	25.00	0.00	0.00	75.00	33.33	75.00	75.00	25.00	75.00	25.00	0.00	75.00	50.00	0.00
<b>Cardiologie</b>	33.33	33.33	66.67	0.00	66.67	0.00	0.00	66.67	0.00	33.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>CH.Cardiovasculaire</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	14.29	0.00	33.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>CH.Viscérale</b>	57.14	0.00	0.00	0.00	71.43	0.00	14.29	85.71	0.00	14.29	14.29	0.00	28.57	0.00	0.00
<b>CH.Traumato.Ortho</b>	25.00	25.00	25.00	0.00	25.00	0.00	0.00	25.00	25.00	0.00	0.00	0.00	25.00	0.00	0.00
<b>CH.Thoracique</b>	50.00	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	50.00	50.00

<b>Dermatologie</b>	20.00	0.00	0.00	0.00	20.00	0.00	0.00	20.00	0.00	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Endocrino.Diabéto</b>	25.00	25.00	0.00	0.00	25.00	25.00	25.00	25.00	0.00	25.00	0.00	0.00	25.00	25.00	0.00
<b>Gastro.Entéro</b>	0.00	0.00	66.67	0.00	66.67	16.67	16.67	66.67	0.00	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00
<b>Gynéco.Obstériq</b>	12.50	25.00	0.00	0.00	25.00	0.00	12.50	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.50	25.00	0.00
<b>Hémato.Clinique</b>	100	66.67	0.00	0.00	100	66.67	100	100	0.00	100	0.00	0.00	33.33	0.00	0.00
<b>Médecine interne</b>	33.33	55.56	50.00	22.22	66.67	33.33	33.33	55.56	11.11	22.22	11.11	0.00	22.22	11.11	11.11
<b>Néphrologie</b>	0.00	0.00	22.22	0.00	10.00	10.00	0.00	10.00	0.00	20.00	0.00	0.00	0.00	10.00	0.00
<b>Neurologie</b>	100	100	0.00	0.00	100	100	75.00	100	75.00	100	100	0.00	100	100	100
<b>Neurochirurgie</b>	57.14	28.57	100	14.29	42.86	28.57	14.29	42.86	14.29	14.29	0.00	0.00	28.57	42.86	42.86

<b>Oncologie</b>	50.00	0.00	14.29	0.00	75.00	0.00	25.00	75.00	25.00	0.00	0.00	0.00	25.00	50.00	0.00
<b>Ophtalmologie</b>	13.33	6.67	0.00	0.00	20.00	0.00	0.00	26.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>ORL</b>	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Pédiatrie</b>	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	16.67	0.00	16.67	16.67	16.67
<b>Pneumologie</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Rhumatologie	40.00	40.00	0.00	0.00	40.00	20.00	0.00	40.00	20.00	0.00	0.00	0.00	20.00	0.00	0.00
Urgences	33.33	16.67	0.00	0.00	41.67	8.33	16.67	33.33	16.67	41.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00
Urologie	33.33	50.00	0.00	0.00	16.67	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	16.67	16.67	0.00

# *DISCUSSION*

### **III. DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE DE TRAVAIL**

Dans cette étude nous nous sommes intéressés aux praticiens non psychiatres de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, une grande structure qui joue un rôle important dans la prise en charge médicale et chirurgicale d'une grande partie de la population militaire et civile.

Il faut d'emblée souligner que beaucoup de difficultés dans l'élaboration de ce travail, ont été rencontrées. Le choix de l'échantillon de 154 médecins a été conditionné de part leur disponibilité et leur présence effective dans les services, dans lesquels ils sont affectés, et d'autre part la coopération des intervenants de divers statuts qui a été aussi un facteur déterminant dans la réalisation de cette étude. Ainsi, nous sommes conscients des insuffisances qui seraient liées à cette enquête quant au mode de sélection des médecins. Nous aurions dû faire un recensement total de l'ensemble des médecins exerçant à l'hôpital militaire, mais cela semblerait nécessiter beaucoup plus de temps et voire même impossible de pouvoir tous les interroger, vu que les médecins actifs au niveau de cet établissement sont appelés très souvent à assurer des missions de longues durées en dehors de l'hôpital.

#### **III.1 Profil du prescripteur**

##### **III.1.1 Statuts du prescripteur**

Comparativement à notre étude les médecins, autres que psychiatres, les plus prescripteurs des médicaments psychotropes étaient des enseignants, les généralistes en seconde position, suivis par les internes, puis les spécialistes et les résidents en dernière position, une enquête réalisée dans un organisme de Sécurité sociale marocain, la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale) au cours de l'année 1997 avait montré que les généralistes étaient au premier rang des prescriptions des médicaments psychotropes avec un taux de 27,2% [142].

##### **III.1.2 Spécialité des prescripteurs**

Nos résultats ont montré que la prescription des médicaments psychotropes variait d'un service à l'autre et d'un médecin à l'autre du même service.

La plupart des médecins intervenants de toutes les spécialités, tous statuts confondus sont des prescripteurs à des taux différents.

Les neurologues, oncologues et hématologues étaient tous prescripteurs.

### **III.1.3 Durée d'exercice**

*Contrairement à ce qu'on entend dire un peu partout, par rapport aux jeunes médecins qui se lâchent à prescrire les médicaments psychotropes, notre enquête a montré que la prescription des psychotropes augmente avec l'ancienneté de l'expérience du praticien, car les trois quarts des prescripteurs avaient plus que dix ans d'exercice dans leurs disciplines.*

## **III.2. La prescription des psychotropes**

Parmi les médecins interrogés, il y avait ceux qui prescrivaient les psychotropes et d'autres qui s'abstenaient pour différentes raisons qui étaient indiquées dans la case libre.

En ce qui concerne la prescription des médicaments psychotropes, il était plus judicieux de traiter chaque service à part.

## **III.3. Services médicaux**

### **III.3.1. Dermatologie**

Dans la pratique habituelle du dermatologue, il est fréquent de constater une morbidité psychiatrique qui peut se manifester sous forme de psycho-dermatoses, ou de complication psychologique dans des maladies chroniques. Le premier groupe comprend le syndrome d'Ekbohm, le prurit psychogène, la dermatite factice, la trichotillomanie, et le trouble somatoforme. Le second groupe comprend le psoriasis, et la dermatite atopique.

Notre étude a montré que seul 20% des dermatologues prescrivaient occasionnellement des médicaments psychotropes, à savoir les antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques, et les antipsychotiques typiques.

Par ailleurs, les indications de ces prescriptions étaient les autres troubles psychotiques chroniques, des syndromes douloureux, et des troubles phobiques. Tandis que les autres dermatologues s'abstenaient par manque d'expérience et par manque ou absence d'observance thérapeutique.

En Espagne en 2014, une étude avait expliquée les principaux médicaments psychotropes utilisés dans cette pratique clinique. Les antidépresseurs, les benzodiazépines, et les antipsychotiques. Parmi ces 3groupes, les antidépresseurs sont les plus prescrits en particulier les ISRS. Ils sont principalement utilisés dans les excoriations névrotiques, la dysmorphophobie, la trichotillomanie, et le prurit chronique.

Les benzodiazépines anxiolytiques/sédatifs, sont utilisées pour minimiser l'anxiété secondaire à une maladie dermatologique. Les antipsychotiques sont un groupe de médicaments qui sont difficiles à gérer par le dermatologue. Le plus largement utilisé est le pimozide comme traitement de première intention dans les délires de parasitoses [143].

### **III.3.2 Oncologie, hématologie clinique**

Les patients atteints de cancer éprouvent souvent une détresse psychologique étroitement liée à la peur, l'incertitude au sujet de la maladie et sa progression, ainsi qu'en réponse au traitement du cancer et la peur de la récurrence.

Des études antérieures ont rapporté que jusqu'à 50% des patients atteints de cancer, ont des troubles psychiatriques. Le trouble d'adaptation, le trouble dépressif majeur et le trouble anxieux sont les comorbidités psychiatriques les plus courantes chez cette population [144].

En dehors de l'insomnie, les psychotropes sont couramment utilisés chez les patients atteints de cancer dans des manifestations non psychiatriques, la douleur et le traitement de la fatigue [144].

Une étude réalisée dans un hôpital universitaire en Malaisie entre 2008 et 2012 sur la prescription des psychotropes en oncologie avait montrée un taux de 12,3% de prescription d'anxiolytique et hypnotique, 7,8% des antidépresseurs et 5,6% des antipsychotiques, avec une co-prescription de plus d'un type de médicaments psychotropes [146].

Dans notre étude tous les oncologues et hématologues prescrivait les médicaments psychotropes.

La moitié des oncologues prescrivait à une fréquence occasionnelle et l'autre moitié à une fréquence régulière. Tandis que les deux tiers des hématologues avaient une fréquence de prescription occasionnelle et le reste avait une fréquence régulière.

Chez les oncologues, les prescriptions avaient concernées les antidépresseurs tricycliques, et toutes les classes des hypnotiques et anxiolytiques.

Chez les hématologues, les prescriptions étaient variées, les antidépresseurs tricycliques et ISRS, les benzodiazépines et les neuroleptiques classiques parmi les antipsychotiques.

Quant aux thymorégulateurs seules l'acide valproïque et la carbamazépine qui ont été prescrits dans les deux spécialités

Les indications de ces prescriptions étaient les troubles dépressifs, les autres troubles anxieux, les syndromes douloureux, les insomnies, et les agitations

### **III.3.3 Médecine interne**

Les internistes prescrivait les médicaments psychotropes à un taux de 66.67% et a une fréquence occasionnelle à rare. Les restants préféraient l'avis d'un psychiatre.

Les psychotropes prescrits étaient tous les antidépresseurs à l'exception des ISRS et tous les hypnotiques, anxiolytiques, antipsychotiques et thymorégulateurs.

Les motifs des prescriptions étaient des troubles dépressifs, des troubles anxieux, des troubles de conduite alimentaire, des syndromes douloureux, des insomnies, et des agitations.

Dans la littérature, une étude menée par Locca et al en 2004 en Suisse, avait montré les médicaments psychotropes les plus souvent utilisés en médecine interne pour l'agitation étaient antipsychotiques (Halopéridol à 26%) et les antipsychotiques atypiques (20,8%). Pour l'insomnie comme hypnotiques (clométiazole à 42,4%) et (mirtazapine à 30,3%). Pour la dépression les ISRS à 47,6%, et pour les douleurs, les antidépresseurs tricycliques à 14,3% [147].

### **III.3.4 Neurologie**

Les troubles psychiatriques sont relativement fréquents chez les patients épileptiques, et donc l'utilisation des médicaments psychotropes est nécessaire chez ces patients [148].

Parmi les différentes classes de médicaments indiquées en neurologie et qui ont été rapportées efficace pour la gestion de la douleur neuropathique on en trouve les antidépresseurs [149].

Une enquête réalisée dans un organisme de Sécurité sociale marocain, la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale) au cours de l'année 1997 avait montré que chez les neurologues, les régulateurs de l'humeur étaient prescrits à 43,3% [142].

Dans notre étude, tous les neurologues prescrivait les psychotropes à une fréquence régulière.

Toutes les classes des antidépresseurs, à l'exception des tétracycliques, et toutes les classes hypnotiques, anxiolytiques et antipsychotiques ont été indiqués. De même que tous thymorégulateurs ils étaient tous indiqués à l'exception du lithium.

Les indications de ces prescriptions étaient les troubles dépressifs, les troubles anxieux (en dehors de la schizophrénie), des troubles psychotiques aigus, les troubles psychotiques chroniques, des syndromes douloureux, les insomnies, et des agitations.

Par ailleurs, les prescriptions étaient essentiellement pour les troubles psychiatriques au cours des maladies neurologiques (Parkinson, Alzheimer et autres syndromes démentiels du sujet âgé et aussi les tremblements neuropathiques).

### **III.3.5 Pédiatrie**

Dans notre étude les pédiatres avaient un taux de prescription de 16.67%. Ces mêmes pédiatres prescrivait à une fréquence régulière, tandis que le reste préférait l'avis d'un psychiatre.

Les classes médicamenteuses concernées étaient, les antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques et les antipsychotiques atypiques ; quant à la classe des thymorégulateurs, l'acide valproïque, la carbamazépine et lamotrigine étaient également prescrits.

Globalement les indications les plus fréquentes étaient les manifestations anxieuses, les troubles de comportements avec agressivité, les troubles psychotiques aigus et la dépression.

Acquaviva et al avaient effectuée une étude en 2011 qui avait estimé une fréquence annuelle de 2.2% de prescription de psychotropes chez les enfants et adolescents de 18 ans et moins [150].

Natasha et al. avaient montré en 2013 chez des pédiatres travaillant dans des États américains, que la prescription des médicaments antidépresseurs était d'un taux de 9%, les thymorégulateurs de 12%, les anxiolytiques et les antipsychotiques de 10%.

Ces mêmes résultats suggèrent que le manque d'accès aux pédopsychiatres était un facteur supplémentaire qui poussait les pédiatres à élargir leur champ d'exercice pour inclure l'utilisation d'antipsychotiques et de stabilisateurs de l'humeur [151]

### **III.3.6. Rhumatologie**

Le taux de prescription dans cette catégorie était de 40% à une fréquence occasionnelle, tandis que le reste recommandait l'avis d'un psychiatre.

Les classes prescrites étaient les antidépresseurs tricycliques, ISRS, les hypnotiques, et les anxiolytiques. Dans le groupe de thymorégulateur la carbamazépine et l'acide valproïque étaient les seuls prescrits.

Les motifs de prescription variaient entre troubles dépressifs, autres troubles anxieux, syndromes douloureux et insomnies.

Jorge A. et al avaient montré dans une étude réalisée en 2014 aux Etats Unis que 34% de prescription des antidépresseurs tricycliques et des ISRS et autres psychotropes (IMAO, bupropion et trazodone) ont été indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde [152].

Dans une autre étude réalisée à Madrid en 2012, par Javier Rivera et al, avait montrée que l'introduction des antidépresseurs (72% des patients) et des benzodiazépines (32,3%) dans le traitement de la fibromyalgie, produit une amélioration clinique significative [153].

### **III.3.7. Urgences**

R. Hoff et al, avaient réalisé une étude en 2013 dans le service des urgences à Willem Arntzhuis à Utrecht (Pays-Bas), qui avait montré un de taux prescription des médicaments psychotropes de 41%. Ceci impliquait en particulier les antipsychotiques (54%) et les benzodiazépines (38%). Les indications principales étaient agressivité, agitation et problèmes de sommeil [154].

Chris Bervoets et al, avaient montré en 2015, que dans le service des urgences de la région néerlandophone de la Belgique, le taux de prescription des antipsychotiques était de 59.3% et le taux des benzodiazépines était de 40.7%, thymorégulateurs 37.4%, et les antidépresseurs avaient un taux de 38.3%.

La principale indication était l'agitation aiguë qui représente un motif de consultation régulièrement rencontrée chez les urgentistes [155].

Dans notre étude, les urgentistes et les médecins généralistes affectés aux services des urgences avaient un taux de prescription de 66.67% et c'était à une fréquence occasionnelle, tandis que le reste s'en abstenait à cause des difficultés d'observance thérapeutique.

- Les antidépresseurs prescrits étaient les tricycliques, et les ISRS; Tous les hypnotiques et anxiolytiques ; Uniquement les antipsychotiques typiques et Seuls l'acide valproïque du groupe thymorégulateurs.
- Ces prescriptions avaient comme motifs, les troubles anxieux, les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les syndromes douloureux, les insomnies, et les agitations.

### **III.3.8. Anesthésie-réanimation**

Les médecins anesthésistes réanimateurs prescrivaient les médicaments psychotropes à un taux de 75% et à une fréquence occasionnelle, tandis que les restants préféraient l'avis d'un psychiatre.

Les psychotropes prescrits étaient les antidépresseurs tricycliques et les ISRS, ainsi que toutes les classes des médicaments hypnotiques, anxiolytiques et antipsychotiques. Quant au groupe des thymorégulateurs, seuls la carbamazépine et l'acide valproïque étaient prescrits.

Les indications de ces prescriptions étaient les troubles dépressifs, les troubles anxieux, les syndromes douloureux, les insomnies, et les agitations.

Une étude réalisée au Danemark entre 2006 et 2008, sur l'utilisation des médicaments psychotropes chez des patients recevant une ventilation mécanique dans des services de réanimations, avait montré un taux de prescription de 48,7% [156].

### **III.3.9. Endocrino-diabétologie**

Ragnar Westerling en 1988, avait réalisé une étude sur les diagnostics associés à la prescription de médicaments psychotropes dans un centre de santé suédois, qui avait montré respectivement des taux de 10%, 10.5% et 5.3% des hypnotiques, antipsychotiques et antidépresseurs [157].

Dans notre étude, la moitié des endocrinologues-diabétologues prescrivait les psychotropes. Ces prescriptions étaient d'une fréquence occasionnelles à rare. Tandis que l'autre moitié préférait l'avis du psychiatre.

Les classes prescrites étaient les antidépresseurs tricycliques et ISRS, les hypnotiques et les anxiolytiques. Pour le groupe des thymorégulateurs seuls la carbamazépine, et l'acide valproïque l'étaient.

Les motifs variaient entre les troubles dépressifs, les autres troubles anxieux, les syndromes douloureux, l'insomnie, et aussi comme traitement de fond de la migraine et pour la neuropathie diabétique.

### **III.3.10. Gastro-entéro-hépatologie**

La prescription des médicaments psychotropes chez des gastro-entéro-hépatologues était d'un taux de 83,33% à une fréquence occasionnelle. Tandis que le reste préférait l'avis d'un psychiatre.

Les classes prescrites étaient les anxiolytiques benzodiazépines, les antipsychotiques, et les hypnotiques. Quant aux régulateurs de l'humeur, seuls l'acide valproïque l'étaient.

Dans la littérature, les gastrologues prescrivaient les antidépresseurs à des taux faibles (2,9%) et les hypnotiques à un taux de 6,1% et les antipsychotiques 4,3% [157].

Les motifs de prescription dans notre étude consistaient en trouble anxieux, syndrome douloureux, insomnie, agitations, mais aussi les troubles fonctionnelles intestinaux.

### **III.3.11. Néphrologie**

Le trouble du sommeil et les autres troubles anxieux sont fréquent chez les patients hémodialysés et justifient l'utilisation benzodiazépines.

Mathieu et al avaient montré dans son étude sur la prise de benzodiazépine chez les hémodialysés, que la prévalence d'utilisation des benzodiazépines chez les hémodialysés était de 78,3% [158].

Dans notre étude, seul 20% des néphrologues prescrivait rarement les médicaments psychotropes et la majorité d'entre eux adressaient leurs patients aux psychiatres.

Les seuls psychotropes indiqués étaient les hypnotiques benzodiazépiniques, anxiolytiques, et l'acide valproïque du groupe thymorégulateurs

Les indications de ces prescriptions étaient les troubles anxieux, les troubles psychotiques aigus, les troubles psychotiques chroniques, les syndromes douloureux, les insomnies et pour les agitations.

### **III.3. 12 Pneumologie**

Contrairement à l'étude de Ragnar.W qui avait trouvé que la prescription des hypnotiques avait un taux de 4,3%, les antipsychotiques 2,7%, et les antidépresseurs 2,4% [157].

Dans notre étude, les pneumologues avaient un taux de prescription équivalent à 20% et à une fréquence occasionnelle, tandis que la majorité ne retrouvait pas d'indication ou préféraient l'avis d'un psychiatre.

La seule classe prescrite était des agonistes GABA pour des insomnies et des autres troubles anxieux

### **III.3. .13 Cardiologie**

Blkacem et al avaient montré dans une enquête réalisée dans un organisme de Sécurité sociale marocain, la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale) au cours de l'année 1997, que la prescription des médicaments psychotropes chez les

cardiologues était d'un taux de 9,4%, dont la majorité des prescriptions est faite d'anxiolytique avec un taux de 65,9%. [142].

Dans notre étude, les cardiologues prescrivait les psychotropes à un taux de 66,67% et à une fréquence occasionnelle.

Les psychotropes prescrits étaient les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, IRSNa et les antipsychotiques. Quant aux benzodiazépines, ils étaient prescrits aussi bien comme hypnotiques qu'anxiolytiques.

Les motifs des prescriptions étaient des troubles dépressifs, des troubles paniques et les autres troubles anxieux, les syndromes douloureux, les insomnies, et les agitations.

### **III.4. Services chirurgicaux**

#### **III.4.1. Gynéco-obstétriques**

La prescription des médicaments psychotropes en gynécologie avait un taux de 62.50% et d'une fréquence occasionnelle à rare.

Dans une étude similaire en Autriche, la prescription des psychotropes dans le service de gynécologie, était d'un taux de 37,8%, avec 3,3% des antidépresseurs, 5,8% des anxiolytiques, et 15,4% des hypnotiques [158]. Ces résultats sont similaires aux nôtres.

Les classes médicamenteuses indiqués dans notre étude étaient les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, aussi les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques et l'acide valproïque.

Ces prescriptions étaient pour le trouble dépressif, les troubles anxieux, les syndromes douloureux et l'insomnie,

### **III.4.2. Urologie**

Dans notre étude, les urologues avaient un taux de prescription de 66.67% à une fréquence plus occasionnelle que rare. Tandis que le reste n'en retrouvait pas l'indication.

Ces prescriptions avaient concernées le groupe des antidépresseurs, les tricycliques et les ISRS, tous les hypnotiques et uniquement les antipsychotiques typiques ; La carbamazépine et l'acide valproïque étaient les seuls thymorégulateurs prescrits.

Les motifs de prescription étaient des troubles dépressifs, les autres troubles anxieux, les syndromes douloureux, l'insomnie et les agitations. Mais aussi l'éjaculation précoce et la cystite interstitielle.

En 2013 à Taiwan, une étude a été menée par Hasandeep et al, qui avaient montré que 48% des antidépresseurs en particulier les ISRS, ont été prescrits en urologie pour traiter la dysfonction érectile [159].

### **III.4.3. Neurochirurgie**

Les neurochirurgiens prescrivait les psychotropes à un taux de 85.71% à une fréquence occasionnelle. Tandis que le reste, ils ont précisé que leur abstinence est due à leur manque de maîtrise des psychotropes, où ils préféraient l'avis d'un psychiatre.

Ils prescrivait toutes les classes des antidépresseurs, des hypnotiques, des anxiolytiques, et des thymorégulateurs à l'exception du lithium, tandis que les antipsychotiques, étaient essentiellement les neuroleptiques typiques.

Les motifs de prescription étaient les troubles dépressifs, les autres troubles anxieux, les troubles bipolaires, les syndromes douloureux, les insomnies, et les agitations mais aussi l'épilepsie et les névralgies faciales tandis que la prescription des thymorégulateurs était essentiellement pour la prévention ou le traitement des crises comitiales.

Belkacem et al avaient montré dans une enquête réalisée dans un organisme de Sécurité sociale marocain, la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale) au cours de l'année 1997, que la prescription des médicaments psychotropes chez les neurochirurgiens était d'un taux de 5.6%. Les neurochirurgiens prenaient en charge des épileptiques et des patients souffrant de névralgie, et plus de la moitié de leurs prescriptions était faite de régulateurs de l'humeur avec un taux de 31% [142].

#### **III.4.4. Chirurgie viscérale**

La majorité des chirurgiens viscéraux (85,71%) prescrivait les médicaments psychotropes à une fréquence plus occasionnelle que rare. Le reste des chirurgiens recommandait l'avis du psychiatre.

Les classes prescrites étaient les antidépresseurs tricycliques, les anxiolytiques benzodiazépines, les antipsychotiques, les hypnotiques. Quant aux régulateurs de l'humeur, seul la carbamazépine qui a été prescrit.

Les motifs de prescription consistaient en des troubles dépressifs, les autres troubles anxieux, les troubles psychotiques aigus, les syndromes douloureux, l'insomnie et les agitations mais aussi la préparation des patients aux interventions chirurgicales.

J.Wancata et al avaient réalisé une étude au sein d'un hôpital général en Autriche, où il a été rapporté que la prescription des médicaments psychotropes dans les services de chirurgie était d'un taux de 59,3%, avec 7.3% des antipsychotiques et des antidépresseurs, 50,8% des anxiolytiques et 12,6% des hypnotiques [158].

#### **III.4.5. Chirurgie cardiovasculaire**

Seul le tiers des chirurgiens cardiovasculaires prescrivait les médicaments psychotropes à une fréquence occasionnelle, tandis que les deux autres tiers préféraient l'avis du psychiatre.

Une seule classe était prescrite, les benzodiazépines anxiolytiques pour les troubles anxieux, les syndromes douloureux et l'insomnie.

Malin et al avaient trouvé que parmi tous les patients ayant eu un pontage primaire non émergent en Suède pendant une période de trois ans, il y avait une association forte et statistiquement significative entre l'utilisation d'antidépresseur et la survie à long terme. L'utilisation d'antidépresseurs ISRS était d'un taux de 10% [161].

### **III.4.6. Ophtalmologie**

Seul le quart des ophtalmologues prescrivait des psychotropes à une fréquence rare, tandis que les autres avaient mentionnés que l'indication ne s'était pas présentée ou préféraient carrément l'avis d'un psychiatre.

Les classes des psychotropes prescrites étaient les antidépresseurs tricycliques et ISRS et les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques.

Quant aux indications, les troubles dépressifs, les troubles paniques, les autres troubles anxieux, les troubles de conduite alimentaire, les syndromes douloureux et les insomnies, mais aussi dans les glaucomes oculaires.

Dans la littérature les taux étaient faibles, hypnotiques 0,8%, antipsychotiques 0,4% et antidépresseurs 1,2% [157].

### **III.4.7. Oto-rhino-laryngologue (ORL)**

La fréquence de prescription des psychotropes chez la moitié des ORL était variable, rare, occasionnelle ou régulière. Tandis que les autres ne trouvaient pas d'indications ou préféraient l'avis d'un psychiatre.

Les médicaments prescrits étaient les antidépresseurs tricycliques et les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques. Ces derniers étaient prescrits pour les autres troubles anxieux, les syndromes douloureux, les insomnies et aussi pour des algies faciales.

Nos résultats sont différents de ceux de Ragnar., qui avait révélé que la prescription des antidépresseurs était absente dans le service d'ORL du centre de santé Suédois, et que les taux de prescription étaient 1,7% pour les hypnotiques et 1,2% pour les antipsychotiques [157].

## **III.5. Autres spécialités**

Malgré les différentes tentatives de recherche, aucune étude antérieurs sur la prescription des psychotropes dans le service traumatolo-orthopédique ou dans le service chirurgie thoracique, n'a été trouvé dans la littérature.

### **III.5.1. Chirurgie Traumato-Orthopédique**

Seul le quart des orthopédistes prescrivait d'eux-mêmes à une fréquence rare, tandis que 75% recommandaient l'avis d'un psychiatre.

Les classes prescrites étaient les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, les IRSNa, les Benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques et la carbamazépine.

Les indications quant à elles variaient entre syndromes douloureux, insomnies ou syndrome des membres fantômes.

### **III.5.2. Chirurgie Thoracique**

La moitié des chirurgiens thoraciques prescrivait les psychotropes à une fréquence de prescription rare, tandis que le reste préférait l'avis du psychiatre.

Les différentes classes prescrites étaient les antidépresseurs tétracycliques, presque tous les anxiolytiques, les hypnotiques benzodiazépines, les antipsychotiques typiques et tous les thymorégulateurs.

Les motifs aussi variaient, entre les autres troubles anxieux, les troubles des conduites alimentaires, les syndromes douloureux, les insomnies et les agitations.

# *CONCLUSION*

Les différents constats faits à travers ces études montrent, en outre, que les prescriptions de psychotropes chez les médecins autres que psychiatres concernent un nombre non négligeable d'individus.

Il ressort de cette étude également que la plupart des médecins, autres que psychiatres, de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, prescrivent tous types de psychotropes dans des indications psychiatriques et d'autres somatiques à des fréquences variables, alors que leur formation en matière de psychotropes est jugée par eux-mêmes comme étant très insuffisante. Seulement 19,13% de ces intervenants avaient approfondi leurs connaissances en formation continue, alors que plus de la moitié prescrivaient les psychotropes en se basant sur leurs acquis des cours thérapeutiques reçu durant leur cursus de formation en médecine générale.

Cela met en exergue une inadéquation entre la formation et ce qui se fait sur le terrain avec comme conséquence une utilisation irrationnelle des médicaments psychotropes et le non respects des règles de prescription qui sont liés au patient et son environnement ; au traitement pharmacologiques ; à la maladie ; à la relation thérapeutique entre médecin et malade et il faut ajouter aussi la conscience du trouble chez le patient

Dès lors, il est nécessaire d'institutionnaliser, la formation continue pour les médecins spécialistes autres que psychiatres. De plus, un système d'information pharmaceutique fonctionnel devrait être mis en place pour rappeler régulièrement, aux prescripteurs, les règles de prescription à savoir des médicaments en général et des médicaments potentiellement toxicomanogènes en particulier.

La prescription de psychotropes ne représente qu'un aspect d'un projet thérapeutique en matière de santé mentale. Ainsi, elle doit être pertinente avec le respect du diagnostic, des indications, des règles de prescription et il ne devrait pas y avoir de réticence à faire appel à l'avis du psychiatre.

# *RESUMES*

## RESUME

**Titre** : La prescription des médicaments psychotropes en médecine somatique.

**Auteur** : GUAOUGUAOU Rachida

**Mots clé** : Prescription – Psychotropes – Médecine somatique

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les attitudes des médecins autres que psychiatres au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, tous statuts confondus, par rapport à la prescription des médicaments psychotropes.

Une enquête a été réalisée durant 5 mois (Mois de Mars - Juillet 2017), avec un échantillon de 154 médecins de différentes disciplines et différents services médico-chirurgicaux de l'hôpital. Les médecins ont répondu à un questionnaire anonyme portant surtout sur les principales classes médicamenteuses des psychotropes prescrites, les principales indications, ainsi que leur fréquence de prescription.

La majorité des médecins intervenants de toutes les spécialités et tous statuts confondus sont des prescripteurs à des taux variables. Les neurologues, oncologues et hématologues avaient un taux de prescription de 100%. Quant aux principaux psychotropes prescrits, étaient des antidépresseurs et les benzodiazépines hypnotiques/anxiolytiques, tandis que les principales indications étaient les troubles dépressifs, les troubles anxieux, le syndrome douloureux, l'insomnie et l'agitation. Pratiquement 61% de ces prescripteurs étaient eux même les initiateurs du traitement, et plus de la moitié des intervenants avaient indiqué que leurs connaissances en matière de psychotrope se limitaient aux cours de thérapeutiques reçus durant leur formation de médecine générale à la faculté de médecine, jugé par certains d'entre eux très insuffisant.

En fait, la prescription des psychotropes n'est pas limitée aux psychiatres mais elle interpelle tout médecin, généraliste ou spécialiste quelle qu'elle soit sa spécialité. D'où la nécessité d'accorder plus de volume horaire aux cours de thérapeutique aux facultés de médecine et de pharmacie et d'asseoir une formation continue obligatoire pour tout médecin en matière de thérapeutique et particulièrement celle des médicaments psychotropes, afin d'assurer le respect des règles de prescription des psychotropes dont certains ayant un potentiel d'abus ou de dépendance.

## ABSTRACT

**Title** : The prescription of psychotropic drugs in somatic medicine.

**Author**: GUAOUGUAOU Rachida

**Key words** : Prescription- Psychotropics- Somatic medicine

The purpose of this study was to assess the attitudes of non-psychiatric physicians in the Mohamed V military training hospital in Rabat, all statuses combined, with respect to the prescription of psychotropic drugs.

A survey was carried out during 5 months (March - July 2017), with a sample of 154 doctors from different disciplines and different medico-surgical services of the hospital. Physicians responded to an anonymous questionnaire mainly on the main drug classes prescribed psychotropic, the main indications, and their frequency of prescription.

The majority of physicians involved in all specialties and all statuses are prescribers at variable rates. Neurologists, oncologists and hematologists had a 100% prescription rate. As for the main prescribed psychotropic drugs, were antidepressants and benzodiazepines hypnotics / anxiolytics, while the main indications were depressive disorders, anxiety disorders, pain syndrome, insomnia and agitation. Virtually 61% of these prescribers were the initiators of treatment themselves, and more than half of the presenters indicated that their knowledge of psychotropic drugs was limited to the therapeutic courses they received during their training in general medicine at the Faculty of Medicine. by some of them very inadequate.

In fact, the prescription of psychotropic drugs is not limited to psychiatrists, but it appeals to any doctor, general practitioner or specialist whatever his specialty. Hence the need to grant more time to the therapeutic courses at the faculties of medicine and pharmacy and to establish a continuous training compulsory for any doctor in the field of therapeutics and particularly that of psychotropic drugs, to ensure the compliance with the prescription rules for psychotropic drugs, some of which have potential for abuse or dependence.

## ملخص

العنوان: وصف العقاقير العقلية في الطب الجسدي

من طرف: كاوكاو رشيدة

الكلمات الأساسية: وصفة طبية - العقاقير العقلية - طب جسدي

الغرض من هذه الدراسة هو تقييم مواقف الأطباء من مختلف الاختصاصات (ألا النفسيين منهم) بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط، ، فيما يتعلق بوصف العقاقير العقلية.

تم إجراء مسح خلال 5 أشهر (مارس - يوليو 2017)، مع عينة من 154 طبيباً من مختلف التخصصات العاملين بمختلف المصالح الطبية والجراحية بهذا المستشفى.

أجاب الأطباء على الإستمارة، بدون ذكر هويتهم، التي كانت تتضمن أهم فئات العقاقير العقلية مع ذكر سبب الوصفة و نسبة تردد هته الوصفات.

غالبية الأطباء المشاركين من مختلف التخصصات و مختلف المستويات تبين على أنهم يصفون العقاقير العقلية لكن بنسب مختلفة. أما بالنسبة للأطباء الأعصاب أطباء أمراض السرطان و أطباء أمراض الدم فمعدل الوصفات كان بنسبة 100%.

أهم فئات الأدوية الموصوفة كانت هي مضادات الاكتئاب، و البنزوديازيبين المنومات منها و مضادات القلق ، في حين أهم أسباب هذه الوصفات كانت هي اضطرابات الاكتئاب ، اضطرابات القلق ، متلازمة الألم، الأرق والاهتياج العصبي.

ما يقارب 61% من هؤلاء الأطباء كانوا مبادرين لبدأ ، العلاج النفسي مع مرضاتهم وأكثر من نصفهم أشاروا على أن مستوى معرفتهم في مادة العقاقير النفسية اقتصرت على الدورات العلاجية التي تلقوها خلال تدريبهم في الطب العام في كلية الطب. فيما أن البعض منهم أكدوا على أن هاته الحصص كانت غير كافية في الواقع

بالتالي فإن وصف العقاقير العقلية لا يقتصر على الأطباء النفسيين ولكنه يهم أي طبيب عام كان أو مختص و كيفما كان تخصصه. ومن هنا نؤكد الحاجة إلى منح المزيد من الوقت للدورات العلاجية في كليات الطب والصيدلة وإقامة تدريب مستمر إلزامي لأي طبيب في مجال العلاجات ولا سيما العقاقير العقلية لضمان الامتثال لقواعد الوصفات الطبية لعقاقير العقلية، حيث أن إمكانية إساءة استخدام هذه الأدوية أو الإدمان عليها جد محتمل.

# *ANNEXES*



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT



Madame, Monsieur

Je suis externe en pharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, et dans le cadre de ma thèse je réalise une enquête sur la prescription des psychotropes en dehors des services de psychiatrie.

Ce questionnaire est **strictement anonyme**, ce qui signifie qu'il ne contient aucune information nominative de nature à identifier la personne qui y répond.

Le questionnaire est rapide à compléter (environ de 5 minutes).

Je vous remercie par avance pour votre temps et votre participation.

1) Vous êtes :

- Interne
- Résident
- Généraliste
- Spécialiste
- Enseignant

2) Spécialiste en : .....

3) Durée d'exercice dans votre spécialité (si confirmé) :

- < 5 ans
- 5 à 10 ans
- > 10 ans

4) Avez-vous prescrit des psychotropes à chaque fois que c'était nécessaire :

- Non
- Oui

Si non, Pourquoi :

.....  
.....

Si oui, lesquels :



Antidépresseurs :

- Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Inhibiteurs de la recapture (ou du recaptage) de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa)
- Antidépresseurs autres, groupes hétérogène

Hypnotiques :

- Benzodiazépine
- Analogues structuraux des Benzodiazépines (zolpidem, zopiclone ...)
- Autres médicaments hypnogènes (Hydroxyzine ...)

Anxiolytiques :

- Benzodiazépine
- Agonistes GABA

Les neuroleptiques (Antipsychotiques) :

- Neuroleptiques atypiques (Risperidone, Olanzapine ...)
- Neuroleptiques typiques (Lévomépromazine, Halopéridol, amisulpride ...)

Thymorégulateurs :

- Lithium
- Carbamazépine
- L'acide valproïque
- Lamotrigine

5) Motifs de prescription des psychotropes :

- Etat dépressif
- Troubles bipolaire
- Troubles psychotiques aigus
- Schizophrénie
- Autres troubles psychotiques chroniques
- Trouble panique
- Troubles phobiques
- Autres troubles anxieux
- Trouble de conduite alimentaire
- Syndrome douloureux
- Insomnie



- Agitations
- Autres : .....

6) Médecin initiateur du traitement :

- Généraliste
- Psychiatre
- Autre

7) L'observance thérapeutique d'un traitement psychotrope :

- Patient adhérent
- Patient non adhérent

8) Fréquence de prescription des Psychotropes:

- Régulière
- Occasionnelle
- Rare

9) Vos connaissances en matière de psychotropes sont acquises:

- A la faculté de médecine et de pharmacie.
- Au milieu hospitalier.
- En formation continue.

# *BIBLIOGRAPHIE*

- [1] [ **J.-P.Olié** ; Manuel de psychiatrie, Chap, 23, Masson, 2007]
- [2] [**F-J. Ayd, B.Blackwell** ; Discoveries in Biological psychiatry ; J.B.Lippincott, 245p Philadelphie ; 1970].
- [3] [**P.Deniker**; Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry; Biological Psychiatry ; J.B. Lippincott, p. 155-164; Philadelphie;1970].
- [4] [**Janssen**, The butyrophenone story; Discoveries in Biological psychiatry; Lippincott, p. 165-179; Philadelphie; 1970].
- [5] [**Delay Et Deniker** ; trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP ; compte rendu du Congrès des Aliénistes et Neurologues de Langue Française. Paris ; Masson et Cie ; 1952].
- [6] [**Laborit Huguenard, Alluaume** ; un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP), vol.60, p. 206-208 ; Presse médicale;1952].
- [7] [**Ayd et Blackwell**; Discoveries in Biological Psychiatry, Lippincott 254 p; Philadelphie,; 1970].
- [8] [**Baldessarini, Tarazi**; Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Psychosis and mabia; Limbird et A.Goodman Gliman, 10<sup>e</sup> éd. New York, McGraw-Hill, p.485-520; 2001].
- [9] [**Kuhn R** ; Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyle ; J. Suisse de Médecine,89:1135–1140 ; 1957]
- [10] [**Glowinski J., Axelrod J** ; Effects of drugs on the uptake, release, and metabolism of H3- norepinephrine in the rat brain , 43–49 ; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics ; 1965].
- [11] [**Carlsson A., Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T** ; Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-a-ethyl-meta-tyramine, 357–366 ; European Journal of Pharmacology ; 1969]

- [12] [Baldessarini; Drugs and the treatment of psychiatric disorders; Depression and anxiety disorders, p. 447-483; L.E. Limbird et A.Goodman Gliman, 10<sup>e</sup> éd. New York, McGraw-Hill; 2001]
- [13] [**Booth, Neumeyer**; Psychotherapeutic Drugs, antipsychotic and anxiolytic agents. Dans, Foye's Principales of Medecinal Chemistry, p. 408-429; 5<sup>e</sup> ed. Philadelphie, Lippincott Williams & Willikins ; 2001]
- [14] [**Shore, Giachetti**; Reserpine basic and clinical pharmacology, Handbook of psychopharmacology, Snyder, vol.10. New York, p. 197-219 ; Plenum Press;1978]
- [15] [**V. Laprevote, U.Heitz, P.D., Patrizio, E.Studerus, F.Ligier, T. Schwitzer, R. Schwan, A.Riecher-Rössler** ; Pourquoi et comment soigner plus précocement les troubles psychotiques , vol. 45, no. 11, pp. 992-1000 ; Presse Médicale ; 2016.]
- [16] [**B. Millet, J.M., Vanelle, J.Benyaya** ; Prescrire les psychotropes, P 31 ; Elsevier Masson ; 2010]
- [17] [**Crocq M-A.**; A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia, 41:84–92 ; Encephale ; 2015]
- [18] [**J-L. Senon, D.Secher, Denis Richard** ; Thérapeutique psychiatrique ; HERMANN éditeurs des sciences et des arts ; 1995]
- [19] [**Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al.**; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophreini, on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, p.14–44; World J Biol Psychiatry; 2012]
- [20] [**Hiemke C**; Consensus guideline based therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry and neurology, 13–61; Curr Drug Deliv; 2016]
- [21] [Drug management of agitation in emergency departments: theoretical recommendations and studies of practices, ;44–6; Presse Med; 2015]

- [22] [APC ; Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, p. 4-46; 36<sup>e</sup> éd. Ottawa, Association des pharmaciens du Canada ;2001]
- [23] [**Potter, Hollister**; Antipsychotic agent and lithium, Basic and Clinical Pharmacology, p.478-497, 8<sup>e</sup> éd. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001 ]
- [24] [**Conley, Mahmoud**; A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder; vol.158, p.765-774; American journal of psychiatry; 2001]
- [25] [**DAS-Taskforce, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, et al**; Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine; Revision (DAS-Guideline 2015); Ger Med Sci; 2015]
- [26] [**Zeller SL, Rhoades RW.**; Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation, 32:403–25 ; Clin Ther; 2010]
- [27] [**Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al.**; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder, 15:1–44 ; Bipolar Disord ; 2013]
- [28] [**Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al.** ; Clinical practice recommendations for bipolar disorder, 27–46 ; Acta Psychiatr Scand Suppl ; 2009]
- [29] [**Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, Perna G, Valchera A, Veronese N, et al.** ; Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebocontrolled clinical trials, 17:241; Int J Mol Sci; 2016].
- [30] [**Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, Bond DJ, Fountoulakis KN, Lam RW, et al.**; Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in

bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials, 150-408; J Affect Disord; 2013]

- [31] [Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R.; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium, 341-370; summary of NICE guidance.; 2010]
- [32] [Yoon H-J., Park K-M, Choi W-J., Choi S-H, Park J-Y, Kim J-J., et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium, 13-240 ; BMC Psychiatry ; 2013]
- [33] [Albrecht B., Staiger PK, Hall K., Miller P., Best D, Lubman DI.; Benzodiazepine use and aggressive behavior, a systematic review, 114-1096; Aust N Z J Psychiatry; 2014]
- [34] [American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors; Lorsqu'elles surviennent, il n'existe aucune recommandation claire quant à leur prise en charge ; 2003]
- [35] [Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus – la crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge; 2000].
- [36] [Murphy D, Bailey K, Stone M, Wirshing WC.; Addictive potential of quetiapine, 165-918; Am J Psychiatry; 2008]
- [37] [World Health Organization. Guidance on mental healthcare after trauma; 2013]
- [38] [Vaiva G., Lestavel P, Ducrocq F. ; Quand traiter le psychotraumatisme, 894–901; Presse Med ; 2008]
- [39] [Cusack K., Jonas DE., Forneris CA., Wines C., Sonis J., Middleton JC., et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis, 43-128; Clin Psychol Rev; 2016]
- [40] [Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel RR., Li C., Davis JM.; Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia a meta-analysis, 31-41; Lancet; 2009]

- [41] [Fédération Française de Psychiatrie – Conseil National Professionnel de Psychiatrie. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique; 2015].
- [42] [Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques; 2010]
- [43] [Amar G., Manetti A., Limosin F. ; Effets métaboliques des antipsychotiques. Antipsychotiques Sous Dir. Pierre Thomas. 2e ed. Paris: Coédition Médecine Sciences Publications; 2013].
- [44] [Wenzel-Seifert K., Wittmann M., Haen E.; QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes, 108-687; Dtsch Ärztebl Int ;2011]
- [45] [**Correll CU., Robinson DG., Schooler NR., Brunette MF., Mueser KT., Rosenheck RA., et al.**; Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP, 63-71; Study. JAMA Psychiatry; 2014;]
- [46] [**Leung JYT., Barr AM., Procyshyn RM., Honer WG., Pang CCY;** Cardiovascular sideeffects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system., p.22-113; Pharmacol Ther ; 2012].
- [47] [**De Berardis D., Serroni N., Campanella D., Olivieri L., Ferri F., Carano A., et al.** Update on the adverse effects of clozapine focus on myocarditis, p.55-62; Curr Drug Saf; 2012]
- [48] [**Franck N., Thibaut F.**; Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques, p. 282–99 ; EMC - Psychiatr; 2005]
- [49] [**Buchanan RW., Kreyenbuhl J., Kelly DL., Noel JM., Boggs DL., Fischer BA., et al.**; The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements; 71-93; Schizophr Bull; 2010]

- [50] [Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. “French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update p. 93-102; *Encephale*; 2015]
- [51] [Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA.; CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence, p.109-114; *Schizophr Res*; 2013]
- [52] [Uchida H., Takeuchi H., Graff-Guerrero A., Suzuki T., Watanabe K., Mamo DC.; Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis, p.497–502 ; *J Clin Psychopharmacol*; 2011]
- [53] [Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Örey D., Richter F., et al. ; Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia a multipletreatments meta-analysi, p.62-159; *Lancet*; 2013].
- [54] [Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. “Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review andmeta-analysis ofhead-to-head comparisons”. *SchizophrBull* ;2012]
- [55] [Kasper S, Lowry AJ, Hodge A, Bitter I, Dossenbach M. “Tardive dyskinesia: analysis of outpatients with schizophrenia from Africa and the Middle East, Asia, Central and Eastern Europe, and Latin America”. *Schizophr Res*; 2006]
- [56] [Bai Y-M, Yu S-C, Chen J-Y, Lin C-Y, Chou P, Lin C-C. “Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study”. *Int Clin Psychopharmacol*; 2005]
- [57] [Carpenter WT, Koenig JI. “The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities”. *Neuropsychopharmacology* ;2007]
- [58] [Hazari N, Kate N, Grover S. “Clozapine and tardive movement disorders: a review”. *Asian J Psychiatry*; 2013]

- [59] [Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. “Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs”. *Encephale* ;2016]
- [60] [Williams AM, Park SH. “Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management”. *CNS Drugs* ;2015]
- [61] [Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, McFarlane A, Devilly GJ, et al. Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry* ;2007]
- [62] [Portenoy, R.K et Payne, R ; Chapitre 52 : Acute and chronic pain. Dans : Substance Abuse.A Comprehensive Textbook, sous la dir. de J.H. Lowinson, P.Ruiz, R.B.Millman et J.G. Langrod, 2<sup>ème</sup> éd.Baltimore, Williams & Wilkins, 2003].
- [63] [Pignon B, Tebeka S, Schurhoff F, Szöke A. Traitement pharmacologique de la schizophrénie. Thérapeutique En Psychiatr. Différents Modèles Appl. Prat. Elsevier Masson; 2015]
- [64] [Vaiva G, Thomas P, Llorca PM, Dupont S, Cottencin O, Devos P, et al. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res*; 2002]
- [65] [Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR, Brown CH, Ehrenreich B, Afful J. Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* ; 2011]
- [66] [Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*; 2013]
- [67] [Recommandations ANAES concernant la surveillance hématologique d’un patient sous clozapine; 2013]
- [68] [Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales. *Encephale* ; 2014]

- [69] [Gao K, Wu R, Kemp DE, Chen J, Karberg E, Conroy C, et al. Efficacy and safety of quetiapine-XR as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*; 2014]
- [70] [Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010]
- [71] [Pilling S, Anderson I, Goldberg D, Meader N, Taylor C, Two Guideline Development Groups. Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009].
- [72] [Okai D, Samuel M, Askey-Jones S, David AS, Brown RG. Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: a broader conceptual framework. *Eur J Neurol* 2011]
- [73] [Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between antipsychotic drugs and mortality in older persons with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD* 2016]
- [74] [Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge; 2011]
- [75] [Stamelou M, Christodoulou C, Stefanis L. Dopamine agonists and delusional jealousy in Parkinson's disease: a cross-sectional prevalence study. *Mov Disord* 2013]
- [76] [Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*; 2010].
- [77] [Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res* 2013]

- [78] [Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. CNS Drugs ;2001]
- [79] [Roberts E, Eden Evins A, McNeill A, Robson D. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: a systematic review and network meta-analysis. Addict Abingdon Engl; 2016]
- [80] [Thase, M.E., Entsuah,A.R. er Rudolph, R.L. ; Remission rates during treatment with velafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. British Journal of psychiatry, vol. 178, p.243-241 ; 2001]
- [81] [Blouin, D. et Leblanc, J.; Le traitement de la dépression. Québec Pharmacie, vol. 34, p.165-203 ; 1986]
- [82] [Anderson, P.O. et Knoben, J.E. Handbook of Clinical Drug Data, 10<sup>e</sup> éd. New York, McGraw-Hill, 1148p ; 2002].
- [83] [Amsterdam, J., Burnswick, D. et Mendels, J. The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. American Journal of psychiatry, vol. 137, p.653-662 ; 1980]
- [84] [Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci U S A; 1996]
- [85] [Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. Nat Neurosci ;2007]
- [86] [Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ.; A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry; 1997]
- [87] [David DJ, Wang JW, Samuels BA, et al. Implications of the functional integration of adult-born hippocampal neurons in anxiety-depression disorders. Neuroscientist ;2010]
- [88] [Boldrini M, Hen R, Underwood MD, et al. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. Biol Psychiatry 2012].

- [89] [Chancellor D. The depression market. Nat Rev Drug Discov ;2011]
- [90] [Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. Nat Rev Drug Discov ;2010]
- [91] [Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, et al. Beneficial behavioral and neurogenic effects of agomelatine in a model of anxiety/depression in mice. Int J Neuropsychopharmacol 2011]
- [92] [Guilloux JP, Guid BP, Pehrson A, et al. Anxiolytic and antidepressant potential of the multimodal antidepressant Lu AA21004 assessed by behavioral and neurogenesis outcomes in mice. 67th annual meeting SOB. Philadelphia, USA ; 2012]
- [93] [Davis JM. Antidepressant drugs. In: Kaplan H, Sadock B, editors, Comprehensive textbook of psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins; 1985]
- [94] [Green AR, Nutt DJ. Antidépresseurs. In: GrahameSmith DG, Cowen PJ, editors, Psychopharmacology. Part 1. Preclinical psychopharmacology. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983]
- [95] [Lefur G. À propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. Encéphale 1980]
- [96] [Zarifian E, Léo H. Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques. Neuilly-sur-Seine: Laboratoire Roche; 1982]
- [97] [Devoize JL, Rigal F, Eschalièr A, D'Ambrosio A. Aspect cliniques et pharmacologiques de l'effet antalgique des antidépresseurs tricycliques. Presse Méd;1984].
- [98] [Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis de psychiatrie. Paris: Pradel; 1998]
- [99] [Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. J Clin Psychiatry ;1992]

- [100] [Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*; 1985].
- [101] [Scott MA, Shelton PS, Gattis W. Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine. *Pharmacotherapy* ;1996]
- [102] [Olie JP, Brochier T, Weil M. Thérapeutiques des dysthymies. *Encéphale* ; 1992].
- [103] [Rosenthal J, Hemlock C, Hellerstein DJ, Yanowitch P, Kasch K, Schupak C, et al. A preliminary study of serotonergic antidepressants in treatment of dysthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* ;1992]
- [104] [Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry*; 1999]
- [105] [Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Liebowitz MR, Harrison WM, Tricamo E, et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry*; 1988]
- [106] [Goodnick PJ, Extein J. Bupropion and fluoxetine in depressive subtypes. *Ann Clin Psychiatry* ;1989]
- [107] [Lôo H, Gallarda T. *Troubles dépressifs et personnes âgées*. Paris: John Libbey Eurotext; 2000]
- [108] [Ryan ND, Birmaher B, Perel JM, Dahl RE, Meyer V, al-Shabbout M, et al. Neuroendocrine response to L-5- hydroxytryptophan challenge in prepubertal major depression. Depressed vs normal children. *Arch Gen Psychiatry*; 1992].
- [109] [Emslie GJ, Rush J, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*; 1997]
- [110] [Lemoine P. *Dépressions saisonnières*. *Encycl Méd Chir* 1995; (Elsevier SAS, Paris), *Psychiatrie*; 1995]

- [111] [Ginestet D, Peron-Magnan P. Chimiothérapie psychiatrique. Paris: Masson; 1984]
- [112] [Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Ocepek-Welikson K, et al. Phenezine, imipramine and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* ;1989]
- [113] [Judd FK, Norman TR, Burrows GD. Pharmacological treatment of panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* ;1986]
- [114] [Noyes R, Garvey MJ, Cook BL. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1989]
- [115] [McTavish D, Benfield P. Clomipramine: an overview of pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive-compulsive disorder and panic disorder. *Drug* 1990]
- [116] [Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebocontrolled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* ; 2001]
- [117] [Kasviski Y, Marks IM. Clomipramine in obsessivecompulsive ritualers treated with exposure therapy: ritualers between dose, plasma levels, outcome and side effects. *Psychopharmacology* ;1988]
- [118] [Lôo H, Poirier MF, Brochier T. Antidépresseurs. *Encycl Méd Chir*; (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie ; 1995]
- [119] [McDaniel KD. Clinical pharmacology of monoamine oxidase inhibitors. *Clin Neuropharmacol*; 1986]
- [120] [Mouren MC. La dépression chez l'enfant. *Acta Psychosomatica*. Paris: Document Geity; 1979]

- [121] [**Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rappoport JL.** A double-blind comparison of clomipramine, desipramine and placebo in treatment of autistic disorder. Arch Gen Psychiatry; 1993]
- [122] [**Vantalon V, Mouren-Simeoni MC.** Médicaments psychotropes chez l'enfant : règles de prescription et tolérance. Encycl Méd Chir; (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie ; 2001]
- [123] [**Ginestet D, Peron-Magnan P.** Chimiothérapie psychiatrique. Paris: Masson, 246 p; 1984]
- [124] [**Gerard A.** Indications et efficacité des antidépresseurs. In: Gérard A, Lôo H, Olié JP, Zarifian E, editors, Séminaire de psychiatrie biologique. Gennevilliers: éditions Médicales Fournier Frères; 1984]
- [125] [**Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al.** Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessivecompulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry ;1992]
- [126] [**Emslie GJ, Rush J, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al.** A double-blind, randomized, placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997]
- [127] [**Lance JW, Curran DA, Anthony M.** Investigation into the mechanism and treatment of chronic headache. Med J Aust 1965]
- [128] [**Devoize JL, Rigal F, Eschalier A, D'Ambrosio A.** Aspect cliniques et pharmacologiques de l'effet antalgique des antidépresseurs tricycliques. Presse Méd 1984]
- [129] [**Porto R.** Essai en double aveugle de la clomipramine dans l'éjaculation prématurée. Marseille. Bull Soc Psychol ;1979]
- [130] [**Berstad A, Bjerke K, Carisien E, Aadland EI.** Treatment of duodenal ulcer with antiacids in combination with imipramine or cimetidine. Scand J Gastroenterol 1980; 15(suppl) ; 1980]

- [131] [**Limosin F, Ades J.** Aspect psychiatriques et psychologiques du syndrome prémenstruel. Encéphale ;2001]
- [132] [Afsaps. Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement ;2000]
- [133] [**Shader, R.I. et Greenblatt, D.J. (1993).** Use of Benzodiazépines in anxiety disorders, New England Journal of Medecine ; 1398-1405]
- [134] [**Trevor, A.J. et Way, W.L.** Chapitres 22 : Sedative-hypnotic drugs. Dans : Basic and Clinical pharmacology, sous la dir. de B.G. Katzung, 8<sup>e</sup> éd. New-York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p.364-381 ; 2001]
- [135] [**Charney, D.S., Mihic, S.J et Harris, R.A.** Chapitre 17 : hypnotics and sédatives. Dans : Goodman and Gliman's. The Pharmacological Basis of Thérapeutics, sous la dir, de J.G. Hardman, L.E. Limbird et A.Goodman Gliman, 10<sup>e</sup> éd. New York,McGraw-Hill ; 2001]
- [136] [**Cherney, D.S., Mihic, S.J. et Harris, R.A.** Chapitre 17 : hypnotics and sedatives. Dans : Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of thérapeutics sous la dir. de J.G.Hardman, L.E. Limbird et A.Goodman Gliman, 10<sup>e</sup> éd. New York, McGraw-Hill, p.399-427 ; 2001]
- [137] [**Carpenter WT, Koenig JI.** The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. Neuropsychopharmacology; 2007]
- [138] [**Grimsley Augustin, S. ;.** Chapitre 74 : Anxiety disorders. Dans : Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs, sous la dir. de M.A. Koda-Kimble, L.Y.Young, W.A. Kradjan et B.J. Guglielmo, 7<sup>e</sup> éd. Philadelphie, Lppincott Williams & Wlkins ; 2001]
- [139] [American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2001]

- [140] [Post R. M., Baldassano C. F., Perlis R. H., Ginsberg D. L. Treatment of bipolar depression. *CNS Spectr*, 2003]
- [141] [Denicoff K. D., Smith-Jackson E. E., Disney E. R. et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* ; 1997]
- [142] [A. BELKACEM, F. EL OMARI, J.E. KHADRI, M. PAES, J.E. KTIOUET ; Profil de prescription des psychotropes dans un organisme de Sécurité sociale marocain ; *L'Encéphale* ; 2006]
- [143] [A.M. Rodriguez Martin., M.Gonzalez Padilla, Utilización de psicofármacos en dermatología Psychotropic Drugs in Dermatology, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España, *Actas Dermo-Sifliograficas*, Page 3 , 2014)
- [144] [Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751–757 ; Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiat* ;2008]
- [145] [Lee R, Spencer PSJ. Antidepressants and pain: a review of the pharmacological data supporting the use of certain tricyclics in chronic pain. *J Int Med Res* 1977;5(suppl):146–156 ; Massie MJ, Holland JC. Diagnosis and treatment of depression in the cancer patient. *J Clin Psychiat* 1984]
- [146] (Chong Guan Ng, Salina Mohamed, Tai Yi Wern, Azwa Haris<sup>3</sup>, Nor Zuraida Zainal, Ahmad Hatim Sulaiman ; Comparison of Psychotropic Prescriptions between Oncology and Cardiology Inpatients: Result from a Pharmacy Database in a Teaching Hospital in Malaysia ; *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014*]
- [147] [Locca J-F, Feider L, Basterrechea G, Marty S ; USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN AN INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT (IMD) ; 2<sup>nd</sup> AACP-ESCP international congress on clinical pharmacy, Paris ; 2004)

- [148] [**Andres M. Kanner, M.D**, The Use of Psychotropic Drugs in Epilepsy: What Every Neurologist Should Know ; *SeMmnars in neurology*/volume 28, number 3 ; 2008]
- [149] [**Hasandeep Singh, Sakshi Bhushanb, Rohit Arora, Harpal Singh Buttar, Saroj Arora, Balbir Singh** ; Alternative treatment strategies for neuropathic pain: Role of Indian medicinal plants and compounds of plant origin-A review ; Elsevier Masson SAS. 2017].
- [150] [**E. Acquaviva, H. Peyre, B. Falissard**, Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France, 25 November 2011]
- [151] [**Natasha K. Segool, Tawnya Meadows, Holly Roberts, Ryan Thorson, Rebecca Dogan, Joseph Evans, Carmen Reisener** ; The Effect of Location on Psychotropic Treatment Practices Among Pediatricians ; *J Dev Behav Pediatr* 34:22–30, 2013]
- [152] [Javier Rivera, Miguel Ángel Vallejo, Joaquim Esteve-Vives ; Drug Prescription Strategies in the Treatment of Patients With Fibromyalgia ; *Reumatol Clin.* 2012]
- [153] [R. hoff, A.W. Braam ; Off-labelmedicatie in de crisisdienst: een praktijkevaluatie ; tijdschrift voor psychiatrie ; 2013]
- [154] [**Chris Bervoets, Ella Roelant Jürgen De Fruyt<sup>4</sup>, Hella Demunter, Barry Dekeyser, Leen Vandebussche, Koen Titeca, Guido Pieters, Bernard** ; Sabbe and Manuel Morrens ; Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians ; Bervoets et al. *BMC Res Notes* ; 2015]
- [155] [**HannahWunsch, MD, MSc; Christian F. Christiansen, MD, PhD; Martin B. Johansen, MSc; Morten Olsen, MD, PhD; Naeem Ali, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Henrik Toft Sørensen, MD, PhD, DSc** ; Psychiatric Diagnoses and Psychoactive Medication Use Among Nonsurgical Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation ; *JAMA* ; 2014]

- [156] [Ragnar Westerling ;Diagnoses Associated with the Prescription of Psychotropic Drugs at a Swedish Health Centre, Scandinavian Journal of Primary Health Care ; 1988]
- [157] [**Mathieu Collomb et al**, Prise de benzodiazépines au long cours chez les patients dialysés : une étude descriptive ; [Néphrologie & Thérapeutique Volume 11, Issue 4](#), July 2015]
- [158] [J.Wancta, N.Benda, U.Mesi, C.Muler ; Use of psychotropic drugs in gynecological, surgical, and medical wards of general hospitals ; psychiatry in medecine, Vol. 28(3) 303-314 ; 1998]
- [159] [Wei-Ming Cheng, Tzu-Ping Lin, Alex T.L. Lin, Kuang-Kuo Chen, Tzeng-Ji Chen ; A nationwide population study of trazodone use in urology patients, Journal of the Chinese Medical Association ; 2013]
- [160] [**Malin Stenman, Martin J. Holzmann, Ulrik Sartipy** ; Antidepressant use before coronary artery bypass surgery is associated with long-term mortality ; International Journal of Cardiology ; 2013]

# *Serment de Galien*

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

### أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 143

سنة : 2017

## وصف العقاقير العقلية في الطب الجسدي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: رشيدة كاوكاو**

المزودة في 31 غشت 1989 بتاهلة (تازة)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: وصفة طبية - العقاقير العقلية - الطب الجسدي.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد زكرياء بشرة

أستاذ في الطب النفسي

السيد: محمد قادري

أستاذ في الطب النفسي

السيد: جمال المحساني

أستاذ في الطب النفسي

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيد: حسن كسرى

أستاذ في الطب النفسي