

Item 176 : Prescription et surveillance des Psychotropes

Objectifs:

- Savoir distinguer les différents types d'hypnotiques
- Connaître les effets des hypnotiques sur le sommeil
- Savoir distinguer les benzodiazépines hypnotiques et les benzodiazépines anxiolytiques
- Connaître les effets indésirables
- Savoir expliquer les règles du maniement des hypnotiques

Plan

Introduction

- 1. Définition**
 - 2. Les benzodiazépines**
 - 3. Les apparentés aux benzodiazépines**
 - 4. Les antihistaminiques H1**
 - 5. Maniement général des hypnotiques**
-

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- *Information importante*

Introduction

Ce chapitre illustre les difficultés de la classification des médicaments du système nerveux central car il y a de nombreux recouvrements entre différentes classes (chimiques ou pharmacologiques) de médicaments qui sont utilisés dans des indications différentes.

0. Définition

Médicaments qui permettent aux insomniaques de dormir

Les troubles du sommeil sont un motif fréquent de plainte : difficulté d'endormissement (délai de plus de 30 min.), sommeil entrecoupé de réveils, sommeil non réparateur... *La prescription de médicaments hypnotiques doit être évaluée et ne doit pas être la réponse médicale systématique à une plainte d'insomnie.*

Quelques rappels sur le sommeil et l'insomnie sont utiles à une bonne compréhension de la pharmacologie des hypnotiques :

Rappel : Caractéristiques des différentes phases du sommeil

| Les phases | Durée | EEG | Particularités cliniques |
|-------------------|--------------|-------------------------|--|
| Endormissement | 10 min. | Stade I ondes lentes | |
| Sommeil léger | 30 min. | Stade II | - Pauses respiratoires |
| Sommeil profond | 10 à 30 min. | Stade III puis IV | - Relaxation musculaire importante - Chute de la PA, ralentissement du rythme cardiaque |
| Sommeil paradoxal | 15 à 20 min. | Rythmes rapides | - Atonie musculaire - Mouvements oculaires horizontaux et rapides - Irrégularité du pouls et de la PA - Rêves |

L'insomnie n'est pas une maladie mais un symptôme aux contours très variables dans ses formes et dans le temps ; elle peut être : occasionnelle, transitoire ou chronique. De nombreux facteurs peuvent occasionner une insomnie :

- facteurs psychophysiologiques : anxiété, comportement négatif vis-à-vis du sommeil ;
- facteurs psychiatriques : dépression, schizophrénie ;
- facteurs organiques : la douleur est le plus fréquent ;
- médicaments et alcool : hypnotiques, alcool ;
- environnement : facteurs climatiques, bruit, lumière, altitude ;
- perturbation du rythme circadien : horaires irréguliers du sommeil.

Il faut souligner la difficulté de définir la qualité du sommeil par le patient lui-même car l'avis est très subjectif comme illustré ci-dessous. Les données d'une étude clinique sur la qualité du sommeil montrent les différences entre « bons » et « mauvais » dormeurs.

Comparaison du temps et de la structure du sommeil chez des «mauvais» et des «bons» dormeurs

| | Mauvais dormeurs (n =46) | Bons dormeurs (n = 56) | Δ |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------|
| Période totale de sommeil (min) | 386 | 420 | 34 |
| Sommeil réel (min) | 362 | 408 | 46 |
| Latence d'apparition du sommeil (min) | 36 | 16 | 20 |
| Veille intercurrente (%) | 6,4 | 2,88 | 3,5 |
| Nbre d'éveils par 100 min de sommeil | 5,1 | 2,8 | 2,3 |
| Sommeil lent profond -stade II et IV (min) | 92 | 118 | 26 |

données enregistrées sur 3 à 4 nuits consécutives, sujets de même âge

1. Les benzodiazépines

1-4 benzodiazépine

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| <i>Flunitrazépam</i> | <i>Noriel®</i> , <i>Rohypnol®</i> |
| <i>Nitrazépam</i> | <i>Mogadon®</i> |
| <i>Lormétazépam</i> | <i>Noctamide®</i> |
| <i>Témazépam</i> | <i>Normison®</i> |

Triazolo-benzodiazépine

| | |
|------------------|------------------|
| <i>Estazolam</i> | <i>Nuctalon®</i> |
| <i>Triazolam</i> | <i>Halcion®</i> |

Imidazolo-benzodiazépine

| | |
|-------------------|-----------------|
| <i>Loprazolam</i> | <i>Havlane®</i> |
|-------------------|-----------------|

Chimiquement, ces médicaments appartiennent aux mêmes familles que les benzodiazépines prescrites comme anxiolytiques.

Pharmacologie expérimentale - Mécanisme d'action

Mêmes propriétés pharmacologiques et même mécanisme d'action que les benzodiazépines anxiolytiques. Se reporter au chapitre "les Anxiolytiques".

Pharmacologie clinique

Mêmes propriétés pharmacologiques que les benzodiazépines anxiolytiques. Se reporter au chapitre "les Anxiolytiques".

Effets propres sur le sommeil

- diminution de la latence du sommeil,
- diminution du nombre de réveils,
- augmentation de la durée totale du sommeil (surtout si le sommeil habituel est court).

Ces effets sont susceptibles de s'estomper avec la durée du traitement et correspondent à un effet de tolérance.

- Modification de l'organisation du sommeil lent :
 - stade I : augmentation ou diminution ;
 - stade II : augmentation aux dépens du stade III et stade IV surtout qui peut être absent.
 - sommeil paradoxal : augmentation de la latence d'apparition et diminution de la durée totale.

En cas d'arrêt brutal des benzodiazépines : on observe une augmentation du sommeil paradoxal ce qui correspond à un phénomène de rebond.

Pharmacocinétique

Elle est caractérisée par plusieurs points importants qui permettent de distinguer les benzodiazépines anxiolytiques des benzodiazépines hypnotiques :

- vitesse de résorption rapide avec pic plasmatique atteint en 30 à 120 min.
- action relativement courte pour diminuer l'effet résiduel, cette action courte est la résultante d'une demi-vie relativement courte.

Comparaison des demi-vies :

Benzodiazépines d'action prolongée

| | |
|----------------------|-----------|
| <i>Nitrazépam</i> | 23 heures |
| <i>Flunitrazépam</i> | 19 heures |
| <i>Estazolam</i> | 17 heures |

Benzodiazépines d'action intermédiaire

| | |
|---------------------|---------------|
| <i>Loprazolam</i> | 8 heures |
| <i>Lormétazépam</i> | 10 heures |
| <i>Témazépam</i> | 8 - 10 heures |

Benzodiazépines d'action courte

| | |
|------------------|----------|
| <i>Triazolam</i> | 3 heures |
|------------------|----------|

Ces valeurs sont à comparer avec les demi-vies des benzodiazépines anxiolytiques qui sont en moyenne de 50 heures :

- Élimination urinaire sous forme de métabolites glycoconjugués inactifs
- Passage transplacentaire et dans le lait maternel

Effets indésirables

Mêmes effets indésirables que les benzodiazépines anxiolytiques. Se reporter au chapitre "les Anxiolytiques". Il faut rappeler que ces effets sont en rapport avec la posologie et/ou la sensibilité individuelle.

Certains doivent plus particulièrement être pris en compte dans cette indication :

- amnésie rétrograde
- réactions paradoxales (plus particulièrement avec le triazolam mais aussi avec le Flunitrazépam)
- dépendance physique et psychique en cas de traitement prolongé (facteur important de surconsommation, 40 millions de boîtes/an en France) pouvant entraîner à l'arrêt un syndrome de sevrage (anxiété, insomnie, irritabilité, céphalées, myalgies)
- tolérance

Interactions médicamenteuses

De manière générale, il faut considérer que tous les hypnotiques sont des déprimeurs du système nerveux central et peuvent, en association avec un autre déprimeur du système nerveux central (notamment un dérivé morphinique) ou de l'alcool, entraîner une majoration de l'effet sédatif.

Triazolam

| | |
|--|---|
| <i>Contre-indication</i> | + itraconazole, kétoconazole = augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam avec majoration importante de la sédation |
| <i>Association déconseillée</i> | + antiprotéases, diltiazem, vérapamil, macrolides = augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam avec majoration de la sédation |

Maniement- Contre-indications

Voir les recommandations de la fiche de transparence 1999 de l'AFSSaPS (en annexe).

NB : cas particulier du triazolam (Halcion ®) :

- Des troubles du comportement ont été décrits : ils sont importants s'il y a augmentation des doses ou lors d'un réveil inopiné, le risque de syndrome de sevrage est très important.
- rapport bénéfique/risque moindre qu'avec les autres benzodiazépines.

- Durée maximale de prescription: 2 semaines (RMO).

| | |
|---------------------------|---|
| Contre indications | Insuffisance respiratoire, apnées du sommeil, myasthénie, insuffisance hépatique sévère |
|---------------------------|---|

2. Les apparentés aux benzodiazépines

Ils en diffèrent chimiquement, mais leur pharmacologie est assez proche de celle des benzodiazépines.

Cyclopyrrolones (sans relation avec un groupe chimique connu.)

Zopiclone

Imovane®

Pharmacologie expérimentale - Mécanisme d'action

- Myorelaxant ;
- Hypnosédatif ;
- Anticonvulsivant chez l'animal.

Mécanisme d'action

La zopiclone facilite la transmission gabaergique. Les techniques de liaison au récepteur ont montré que la zopiclone déplace les benzodiazépines fixées sur le complexe GABA_A-canal Cl. En fait, des études plus poussées ont permis de définir que cette molécule se fixe soit sur un site distinct de celui des benzodiazépines, soit induit des modifications conformationnelles du complexe qui sont différentes de celles des benzodiazépines.

Pharmacologie clinique

- Hypnotique sans effet myorelaxant, ni anticonvulsivant
- Effets dose-dépendants chez les volontaires sains.
- Peu de perturbations de la physiologie du sommeil
Diminution de la latence du sommeil,
diminution du nombre de réveils,
augmentation de la durée et de la qualité du sommeil avec une efficacité comparable à celle des benzodiazépines.
Diminution latence stade I, pas d'effet sur stade II, stades III et IV : tendance à l'augmentation.
Pas d'effet sur le sommeil paradoxal.
- Tolérance et rebond : la tolérance ne semble pas apparaître mais il existe une possibilité de rebond (rare)
- Dépendance (dépend de la durée du traitement et de la dose).

Pharmacocinétique

Résorption supérieure à 95%, demi-vie plasmatique de 3,5 à 6 heures, volume de distribution de 100 l/kg, biodisponibilité de 80%, pratiquement complètement métabolisé par le foie (d'où la possibilité d'un allongement de la demi-vie en cas d'insuffisance hépatocellulaire). Passe le placenta et dans le lait maternel.

Effets indésirables

- Dépendance
- Goût métallique dans la bouche, amertume
- Amnésie rétrograde

Plus rarement :

- *Somnolence, cauchemars, céphalées, asthénie,*
- *Nausées, vomissements,*
- *Réactions paradoxales : irritabilité, agressivité, agitation,*
- *Rebond.*

Imidazopyridine (sans relation avec un groupe chimique connu.)
 Zolpidem Stilnox ®, Ivadal ®

Pharmacologie expérimentale - Mécanisme d'action

Comparable à celui de la zopiclone

- Myorelaxant ;
- Hypnosédatif ;
- Anticonvulsivant chez l'animal.

Mécanisme d'action

Le zolpidem agit également au niveau de la transmission gabaergique mais à un site différent de celui des benzodiazépines et de la zopiclone.

Pharmacologie clinique

- hypnotique sans effet myorelaxant, ni anticonvulsivant (aux doses utilisées chez l'homme)
- peu de perturbations de la physiologie du sommeil :
 diminution de la latence du sommeil,
 diminution du nombre de réveils,
 augmentation de la durée et de la qualité du sommeil avec une efficacité comparable à celle des benzodiazépines.
 Diminution latence stade I, pas d'effet sur stade II, stades III et IV : tendance à l'augmentation.
 Pas d'effet sur le sommeil paradoxal.
- Tolérance et rebond : la tolérance ne semble pas apparaître mais il existe une possibilité de rebond (rare)
- Dépendance (dépend de la durée du traitement et de la dose).

Pharmacocinétique

Résorption rapide : 0,5 et 3 h .Entièrement métabolisé par le foie . Passe le placenta et dans le lait maternel.

Effets indésirables

Bien toléré en général, mais certains effets persistent avec une faible fréquence (< 5%)

- Dépendance
- *Amnésie rétrograde,*
- *Dépendent de la sensibilité du patient,*
- *Episodes confusionnels, troubles de la perception visuelle, céphalées, cauchemars,*
- Rarement : rebond, insomnie.

Interactions médicamenteuses

| | |
|---------------------|--|
| Précaution d'emploi | + rifampicine = diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem. |
|---------------------|--|

Maniement de ces apparentés

- Utiliser la plus faible dose efficace,
- Adaptation posologique nécessaire pour le sujet âgé et l'insuffisant hépatique,
- Arrêt progressif,
- Proposé dans le sevrage des benzodiazépines.

3. Les antihistaminiques H1

Il s'agit d'une grande famille de composés dont certains ont comme indication les troubles du sommeil (Cf. Chapitre "Les Antihistaminiques H1"). Leur utilisation est discutée dans cette indication car la connaissance des doses minimales efficaces est mauvaise.

Phénothiazines (seules)

Doxylamine

Aliménazine

Niaprazine

Donormyl®

Théralène®

Nopron®

Phénothiazines (en association)

Acéprométazine / méprobamate

Acéprométazine / Acépromazine

Mépronizine®

Noctran®

Pharmacologie expérimentale

- Effet sédatif au niveau du système nerveux central
- Nombreux autres effets qui n'interviennent pas dans cette indication (voir chapitre Les antihistaminiques H1)

Mécanisme d'action

Inhibiteur compétitif de l'histamine au niveau des récepteurs H1 mais aussi activité anticholinergique (effet antiémétique), anesthésique locale et faible antagoniste des récepteurs alpha.

Pharmacologie clinique

- Sédation,
- Effet sur le sommeil : diminution du nombre de réveils, augmentation de la durée totale du réveil, surtout aux stades III et IV, sommeil paradoxal plus ou moins modifié.
- *Antitussif (H1)*,
- *Antiémétique (péristaltisme H1)*,
- *Pas de dépendance, pas d'amnésie rétrograde,*

Pharmacocinétique

Résorption supérieure à 80%, rapide mais biodisponibilité réduite (25%) par un premier passage hépatique important, Demi-vies plasmatiques longues entraînant un effet résiduel important :

Doxylamine et Niaprazine : 24 heures

Effets indésirables

- Effets résiduels, entraînant une somnolence diurne, effet atropinique : sécheresse buccale, constipation.
- Excitation chez le nouveau-né et l'enfant si surdosage
- *Risque de photo-sensibilisation*

Maniement – Contre-indications

- Difficile à manier, en particulier chez la personne âgée ;
- Posologie difficile à définir en premier lieu
- Rebond
- Attention à l'association avec les neuroleptiques

Contre-indications

- risque de glaucome par fermeture de l'angle
- insuffisance respiratoire, apnées du sommeil
- porphyries (pour Mépronizine ®)
- nourrisson à risque d'apnée âgé de moins d'un an

4. Maniement général des hypnotiques

Deux contre-indications absolues :

- Allergie aux benzodiazépines
- Insuffisance respiratoire sévère

Pour les règles de maniement voir la Fiche de transparence **Prescription des hypnotiques et anxiolytiques**: dans le chapitre précédent.