



HAL
open science

Les dangers de l'arrêt brutal d'un traitement médicamenteux

Bénédicte Camena d'Almeida

► **To cite this version:**

Bénédicte Camena d'Almeida. Les dangers de l'arrêt brutal d'un traitement médicamenteux. Sciences pharmaceutiques. 1991. dumas-01895011

HAL Id: dumas-01895011

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01895011v1>

Submitted on 15 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE

UFR DE PHARMACIE
Domaine de la Merci, La Tronche.

ANNEE 1991

N° D'ORDRE: 7037

**LES DANGERS DE L'ARRET BRUTAL
D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie.

Par

Bénédicte CAMENA D'ALMEIDA
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 15 Octobre 1991, devant :
Monsieur le Professeur J. CALOP, Président du jury.
Monsieur X. CHABOUD, Pharmacien.
Monsieur G. GAGNEUR, Pharmacien

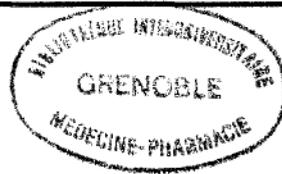
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE

UFR DE PHARMACIE
Domaine de la Merci, La Tronche.

ANNEE 1991

N° D'ORDRE:

**LES DANGERS DE L'ARRET BRUTAL
D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.**



THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie.

Par

Bénédicte CAMENA D'ALMEIDA

[Données à caractère personnel]



115 009663 8

Cette thèse sera soutenue publiquement le 15 Octobre 1991, devant :
Monsieur le Professeur J. CALOP, Président du jury.
Monsieur X. CHABOUD, Pharmacien.
Monsieur G. GAGNEUR, Pharmacien.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CALOP.

VOUS NOUS AVEZ PROPOSE CE SUJET DE THESE
VOUS AVEZ ACCEPTE DE DIRIGER ET DE JUGER CE TRAVAIL.
POUR LES CONSEILS ET LE TEMPS
QUE VOUS NOUS AVEZ CONSACRE, NOUS VOUS EXPRIMONS
TOUT NOTRE RESPECT ET NOTRE RECONNAISSANCE.

A MONSIEUR X. CHABOUD

VOUS NOUS AVEZ FAIT L'HONNEUR DE NOUS ACCEPTER
COMME STAGIAIRE DANS VOTRE OFFICINE
ET DE SIEGER DANS NOTRE JURY DE THESE.
POUR L'ATTENTION QUE VOUS AVEZ PORTE A NOTRE TRAVAIL
VEUILLEZ TROUVER ICI NOS SINCERES REMERCIEMENTS.

A MONSIEUR M. GAGNEUR

VOUS NOUS AVEZ SUIVI AVEC SAGESSE
DURANT NOTRE FORMATION.
VOUS NOUS AVEZ FAIT L'HONNEUR DE JUGER CE TRAVAIL.
POUR VOTRE SOUTIEN MORAL ET VOTRE BONNE HUMEUR
NOUS TENONS A VOUS REMERCIER.

A ERIC,

A MUM,

A TOUS LES AUTRES, D'ICI OU D'AILLEURS:

TABLE DES MATIERES.

I. INTRODUCTION	19
1. CIRCONSTANCES D'ARRET D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.	19
1.1. Le problème de l'observance médicamenteuse.	19
1.2. Les raisons d'abandon d'un traitement.	20
1.3. L'arrêt brutal.	21
1.4. Autres causes d'arrêt de traitement.	21
2. RISQUES ENCOURUS A L'ARRET D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.	21
2.1. Evaluation du risque.	21
2.2. Manifestations cliniques possibles à l'arrêt d'un traitement médicamenteux.	22
2.2.1. Le phénomène de rebond.	23
2.2.2. Le syndrome de sevrage ou "état de manque".	24
2.2.3. Facteurs favorisant la survenue des troubles.	25

PARTIE I	LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET DES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES.	28
I	LES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX.	29
1.	L'ARRET DES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX.	29
2.	RISQUES.	29
2.1.	La clonidine.	30
2.1.1.	Le rebond hypertensif.	30
2.1.2.	Facteurs favorisant l'accident.	30
2.1.3.	Associations thérapeutiques.	31
2.1.4.	Mécanisme.	31
2.1.5.	Traitement des manifestations de sevrage.	32
2.1.6.	Prévention. Protocole d'arrêt.	32
2.2.	Méthyl-dopa.	32
2.2.1.	Le rebond hypertensif.	32
2.2.2.	Traitement des troubles à l'arrêt de la Méthyl-dopa.	33
2.2.3.	Prévention.	33
2.3.	Autres anti-hypertenseurs centraux.	33
2.3.1.	Guanoxabenz, Guanfacine.	33
2.3.2.	Guanoxabenz.	33
2.3.3.	Autres produits anti-hypertenseurs modifiant l'activité du système sympathique.	33
2.3.4.	Traitement du syndrome.	33
3.	CONDUITE A TENIR EN PREVISION DE L'ARRET DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX D'UN ANTI- HYPERTENSEUR CENTRAL.	34
4.	CAS CLINIQUE.	34
5.	TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX	36
II	B-BLOQUANTS.	37
1.	MISE EN CAUSE DES B-BLOQUANTS.	37
2.	RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT B-BLOQUANT.	37
2.1.	Signes cliniques.	37

2.1.1.	Chez l'hypertendu.	37
2.1.2.	Chez le coronarien.	38
2.1.3.	Délai d'apparition des troubles chez l'angineux.	38
3.	CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	39
3.1.	Intensité de l'angor avant la mise en place du traitement.	39
3.2.	La durée du traitement, la posologie.	39
3.3.	b-bloquants concernés.	39
4.	PREVENTION, PROTOCOLE D'ARRET DU TRAITEMENT.	40
4.1.	Sevrage progressif.	40
4.1.1.	Chez l'hypertendu.	40
4.1.2.	Le sevrage chez l'angineux.	40
4.2.	Les risques de l'arrêt prolongé des β -bloquants avant une anesthésie.	40
4.2.1.	Insuffisance coronarienne.	40
4.2.2.	L'hypertension artérielle.	41
4.3.	Prévention des complications du sevrage.	41
5.	TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET.	42
6.	MECANISMES EVOQUES.	42
7.	CAS CLINIQUE.	43
8.	TABLEAU RECAPITULATIF DES B-BLOQUANTS	44
III	LES INHIBITEURS CALCIQUES.	45
1	RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.	45
2	FACTEURS FAVORISANTS.	45
3	PREVENTION.	45
4	TRAITEMENT DES TROUBLES A L'ARRET.	46
5	CAS CLINIQUE.	46
IV	DERIVES NITRES.	47
1	MISE EN CAUSE DES DERIVES NITRES.	47
2	RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.	47
2.1	Signes cliniques et délai.	48
2.1.1	Dans l'angor primaire instable.	48
3	FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	48
4	PROTOCOLE D'ARRET.	48

5	TRAITEMENT DES TROUBLES A L'ARRET.	48
6	MECANISMES EVOQUES.	48
7	TABLEAU RECAPITULATIF DES DERIVES NITRES.	50
V	ANTICOAGULANTS.	51
1	MISE EN CAUSE DES ANTICOAGULANTS A L'ARRET BRUTAL.	51
2	RISQUES A L'ARRET DES ANTICOAGULANTS.	51
2.1	Le rebond d'hypercoagulabilité.	51
2.2	Signes cliniques.	52
3	CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	52
3.1	L'arrêt intempestif.	52
3.2	La durée du traitement	52
4	PREVENTION.	52
4.1	Relation patient - traitement.	52
4.2	L'arrêt temporaire.	53
4.2.1	Risque hémorragique faible.	53
4.2.2	Le risque d'hémorragie est supérieur au risque de thrombose.	53
4.3	L'arrêt définitif.	54
4.4	Le relais héparine - AVK.	55
4.4.1	Modalités du relais.	55
4.5	Ticlopidine TICLID ®.	56
5	CAS CLINIQUE.	57
6	TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTICOAGULANTS.	59

PARTIE II	LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET DES MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES.	60
I	BENZODIAZEPINES.	61
1	MISE EN CAUSE DES BENZODIAZEPINES.	61
2	RISQUES DE L'ARRET BRUTAL D'UN TRAITEMENT AUX BENZODIAZEPINES.	61
2.1	Tolérance.	61
2.1.1	Tolérance fonctionnelle.	61
2.1.2	Escalade thérapeutique.	62
2.2	Dépendance aux benzodiazépines.	62
2.3	Syndrome de sevrage.	63
2.3.1	Aspect clinique.	63
2.3.1.1	Symptômes d'intensité moyenne.	63
2.3.1.2	Symptômes mineurs.	64
2.3.1.3	Symptômes majeurs.	64
2.3.2	Délai, durée d'apparition des symptômes.	65
2.3.3	Diagnostic différentiel : rebond - sevrage.	65
3	CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	65
3.1	Influence de la dose.	66
3.2	Influence de la durée du traitement.	66
3.3	Influence de la nature de la benzodiazépine.	66
3.4	Associations déconseillée.	66
3.4.1	L'alcool.	66
3.4.2	Association à d'autres benzodiazépines.	66
3.4.3	Barbituriques.	67
3.4.4	Anti-dépresseurs imipraminiques.	67
3.4.5	La personnalité du sujet.	67
4	PROTOCOLE D'ARRET.	67
4.1	Prévention.	67
4.2	Comment prescrire une benzodiazépine?	68

4.2.1	Quelques conduites à tenir face à l'instauration d'un traitement aux benzodiazépines.	68
5	TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE.	69
5.1	Réintroduction de la benzodiazépine.	69
5.2	Autres traitements.	69
6	MECANISME EVOQUE.	69
7	CAS CLINIQUE.	70
8	TABLEAU RECAPITULATIF DES BENZODIAZEPINES.	71
II	DERIVES MORPHINIQUES ET BARBITURIQUES.	72
1	MISE EN CAUSE DES DERIVES MORPHINIQUES ET DES BARBITURIQUES.	72
2	RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.	72
2.1	Syndrome de sevrage aux morphiniques.	72
2.1.1	Symptômes.	72
2.1.2	Délai.	73
2.1.3	Symptômes observés avec les dérivés morphiniques.	73
2.1.4	Syndrome de sevrage provoqué par les antagonistes morphiniques.	74
2.2	Barbituriques.	74
2.2.1	Symptômes du sevrage.	74
2.3	Hypnotiques non barbituriques.	75
2.4	Amphétamines.	75
3	CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	76
3.1	Posologies.	76
3.2	Durée du traitement avant l'arrêt.	76
3.3	Autres facteurs.	77
4	PREVENTION.	77
4.1	La prévention avant la mise en place du traitement.	77
4.2	Comment sevrer ?	77
4.3	Quelques conseils sur le sevrage en dehors du milieu hospitalier.	77
5	TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE.	78

III ANTI-EPILEPTIQUES.	79
1 MISE EN CAUSE DES ANTI-EPILEPTIQUES A L'ARRET BRUTAL.	79
2 RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE.	79
2.1 L'arrêt du traitement barbiturique chez les épileptiques.	79
2.1.1 Arrêt intempestif.	80
2.1.2 Arrêt progressif du traitement anti-épileptique.	80
2.2 Symptômes à l'arrêt du traitement barbiturique.	80
3 FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT - CONDITIONS D'ARRET.	81
3.1 Facteurs favorisant un bon arrêt du traitement anti-épileptique.	81
3.2 Pronostic à l'arrêt en fonction du type de crise traitée.	81
4 PROTOCOLE D'ARRET.	83
4.1 Quand ne faut-il pas arrêter le traitement ?	83
4.2 Règles à suivre si l'arrêt du traitement anti-épileptique est jugé nécessaire.	83
4.3 L'arrêt des anti-épileptiques est-il une hérésie ?	84
4.4 Contre-indications liées à l'arrêt du traitement anti-épileptique.	84
5 TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET.	84
5.1 Traitement de la crise généralisée.	84
5.2 Traitement de la crise pendant le sevrage.	85
6 CAS CLINIQUE.	85
7 TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-EPILEPTIQUES	86
IV. ANTI-PARKINSONIENS.	87
1. MISE EN CAUSE DES ANTI-PARKINSONIENS.	87
2. RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT.	87
2.1. Anti-cholinergiques ou anti-parkinsoniens de synthèse.	87
2.1.1. Signes cliniques apparaissant à l'arrêt brutal.	87
2.1.2. Délai.	88
2.2. L Dopa.	88
2.2.1. Circonstances d'arrêt brutal du traitement.	88
2.2.2. Conséquences de l'arrêt brutal du traitement.	88

2.3. Risques avec les Anti-Parkinsoniens associés aux neuroleptiques.	88
2.3.1. Tableau physique.	89
2.3.2. Tableau psychiatrique.	89
2.3.3. Tableau psychique.	90
2.3.4. Conseils sur l'association anti-parkinsoniens et neuroleptiques.	90
3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	90
3.1. L'arrêt brutal.	90
3.2. L'âge du patient.	91
3.3. Population à risque.	91
3.4. Intervention chirurgicale.	91
4. PREVENTION.	91
5. TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET.	91
5.1. Anti-parkinsonien de synthèse.	91
5.2. L Dopa.	92
5.3. Anti-parkinsonien dans le traitement neuroleptique.	92
6. CAS CLINIQUE.	92
7. TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-PARKINSONIENS.	94
V NEUROLEPTIQUES.	95
1. MISE EN CAUSE DES NEUROLEPTIQUES A L'ARRET D'UN TRAITEMENT.	95
2. RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT.	95
2.1. Symptômes somatiques de manque.	95
2.2. Dyskinésies.	96
2.3. Rechute psychotique.	96
3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	96
3.1. Syndrome de manque.	96
3.2. Dyskinésies.	97
4. PREVENTION, PROTOCOLE D'ARRET.	97
5. TRAITEMENT DES SYMPTOMES A L'ARRET.	98
5.1. Traitement des symptômes somatiques de manque.	98

5.2. Traitement de la dyskinésie.	98
5.3. Traitement de la décompensation.	98
6. TABLEAU RECAPITULATIF DES NEUROLEPTIQUES.	99
VI ANTI-DEPRESSEURS.	100
1. PROBLEMES LIES A L'ARRET DES ANTI-DEPRESSEURS ET DU LITHIUM.	100
2. RISQUES A L'ARRET D'UN TRAITEMENT ANTI-DEPRESSEUR.	100
2.1. La rechute de la maladie dépressive.	100
2.1.1. Les anti-dépresseurs en général.	100
2.1.2. Les anti-dépresseurs tricycliques.	100
2.1.3. L'arrêt de la lithiothérapie.	101
2.2. La résurgence du ou des symptômes traités.	101
2.3. Apparition de symptômes de sevrage.	101
2.3.1. Les IMAO.	101
2.3.2. Les anti-dépresseurs tricycliques.	101
2.3.3. Les anti-dépresseurs non imipraminiques.	102
3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT LES TROUBLES.	102
3.1. L'arrêt brutal.	102
3.2. Nature de la maladie traitée.	102
3.3. Le sujet traité.	103
3.4. La nature de l'anti-dépresseur.	103
3.4.1. Anti-dépresseurs très sédatifs.	103
3.4.2. Anti-dépresseurs psychostimulants.	103
3.4.3. Anti-dépresseurs anticholinergiques.	103
3.5. La dose d'anti-dépresseur et la durée du traitement.	104
4. PREVENTION ET PROTOCOLE D'ARRET.	104
4.1. Quand peut on arrêter un traitement anti-dépresseur ?	104
4.1.1. Le moment de l'arrêt.	104
4.1.2. Les critères d'arrêt des anti-dépresseurs.	105
4.2. Comment s'assurer que le traitement est bien adapté au patient et à sa maladie ?	105
4.2.1. Savoir choisir le traitement.	105
4.2.2. Savoir attendre l'effet voulu du traitement.	105
4.2.3. Savoir augmenter les doses.	105

4.2.4.	Prévenir les échecs possibles à l'arrêt.	105
4.2.5.	Les faux diagnostics de dépression.	105
4.3.	Modalités d'arrêt des anti-dépresseurs.	106
4.3.1.	La diminution progressive de la posologie.	106
4.3.2.	L'arrêt brutal.	107
4.4.	Exemple d'ordonnance.	107
5.	TRAITEMENT DES SYMPTOMES A L'ARRET.	107
6.	LES ANTI-DEPRESSEURS ET L'ANESTHESIE.	108
6.1.	Les IMAO.	108
6.2.	Anti-dépresseurs tricycliques.	108
6.3.	Le lithium.	108
7.	CAS CLINIQUE.	108

PARTIE III	LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET D'AUTRES TYPES DE TRAITEMENT.	110
I	LES CORTICOIDES.	111
1.	MISE EN CAUSE DES GLUCOCORTICOIDES A L'ARRET BRUTAL DES TRAITEMENTS.	111
2.	RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.	111
2.1.	Tableau clinique.	112
2.2.	Délai.	112
3.	FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.	113
3.1.	Posologie.	113
3.2.	Durée du traitement.	113
3.3.	Mode d'administration.	114
3.4.	La nature du glucocorticoïde.	114
3.5.	Age.	115
3.6.	Susceptibilités individuelles.	115
4.	PREVENTION - PROTOCOLE D'ARRET.	115
4.1.	Les principes du sevrage.	115
4.1.1.	Evolution de la maladie.	115
4.1.2.	Le sevrage progressif.	115
4.1.3.	Ajouter de l'hydrocortisone.	116
4.2.	Prévention des accidents de sevrage.	116
4.2.1.	Limiter au maximum les indications de la corticothérapie.	116
4.2.2.	Rechercher l'ensemble des contre-indications à la corticothérapie.	116
4.2.3.	Déterminer la posologie minimale active.	116
4.2.4.	Adapter les modalités d'administration du corticoïde.	117
4.2.5.	Arrêter le traitement de façon progressive.	117
4.2.6.	Prendre des précautions supplémentaires en cours de sevrage.	118
4.3.	Suivi du malade après sevrage.	118
5.	CAS CLINIQUE.	118
6.	TABLEAU RECAPITULATIF DES CORTICOIDES.	120

II	L'ARRET BRUTAL D'ASSOCIATIONS MEDICAMEN- TEUSES.	121
1.	INTRODUCTION.	121
1.1.	Interactions médicamenteuses au niveau de la résorption.	122
1.2.	Interactions médicamenteuses au niveau de la distribution.	122
1.3.	Interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination.	122
1.4.	Interactions médicamenteuses au niveau de la métabolisation.	122
1.5.	Interactions médicamenteuses pharmacologiques.	122
2.	RISQUES A L'ARRET BRUTAL D'ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES.	123
2.1.	Risques d'interaction médicamenteuse au niveau de la résorption gastro-intestinale.	123
2.1.1.	Les variations de pH.	123
2.1.2.	La formation de complexes.	123
2.2.	Risques au niveau de la distribution.	124
2.3.	Interactions au niveau de la métabolisation.	126
2.3.1.	Stimulation des bio-transformations.	126
2.3.2.	Traitement associant une induction enzymatique à un autre principe actif X.	126
2.3.3.	Traitement associant un inhibiteur enzymatique et un autre médicament.	128
2.4.	Risques au niveau de l'élimination.	129

PARTIE IV CONCLUSION	131
I PREVENTION DES MANIFESTATIONS A L'ARRET DES TRAITEMENTS.	132
1. CONNAITRE LES CAS LES PLUS FREQUENTS OU LES PLUS GRAVES.	132
1.1. Phénomènes de rebond.	132
1.2. Syndrome de sevrage.	132
2. ENVISAGER LA POSSIBILITE D'UNE ETIOLOGIE IATROGENE PAR ARRET MEDICAMENTEUX DEVANT CERTAINS TABLEAUX CLINIQUES.	133
2.1. Accidents de rebond.	133
2.2. Accidents de sevrage.	133
3. RESPECTER LES MODALITES D'ARRET DU TRAITEMENT PROPOSEES PAR LE FABRICANT OU DECRITES DANS LA LITTERATURE.	133
3.1. Longueur du traitement.	134
3.2. Arrêt progressif.	134
3.3. Association d'un traitement correcteur lors de la suspension du traitement.	134
4. CRITERE DE SUSPENSION DE TRAITEMENT.	134
5. LE PROBLEME DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT EN CAS D'ANESTHESIE.	135
6. PRIVILEGIER LA RELATION PATIENT - TRAITEMENT.	135
6.1. Les problèmes posés.	135
6.2. Les solutions.	136
6.2.1. L'instauration du traitement.	136
6.2.2. La poursuite du traitement.	137
6.2.3. A l'arrêt du traitement.	139
7. CONCLUSION.	140
BIBLIOGRAPHIE.	141

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La décision de prescrire des médicaments repose sur la conviction que le bénéfice thérapeutique est supérieur au risque encouru avec l'administration de ces médicaments. Une fois mis en place, un traitement est toujours susceptible d'entraîner différents effets secondaires. Parmi les effets indésirables des traitements, les manifestations cliniques liées à une interruption brutale sont les plus mal connues, or elles peuvent être graves ou même entraîner des décès.

Une étude de 1988 effectuée au CHRU de Grenoble sur 247 cas d'hospitalisations suite à un arrêt de traitement a montré que [18] :

- 11 % des hospitalisations au CHRU de Grenoble sont de cause médicamenteuse, dont 18% dues à l'arrêt d'un traitement.
- dans 20,68 % des cas, il s'agit d'un arrêt par oubli.
- contre 56,60 % des cas où l'arrêt a lieu pour une autre cause : effet indésirable, coté astreignant, inefficacité apparente.

A la suite de cette étude sur les accidents thérapeutiques médicamenteux, il semble intéressant d'approfondir les différentes classes thérapeutiques risquant d'entraîner des troubles à l'arrêt brutal. Ainsi les symptômes, les facteurs favorisants, les traitements à mettre en place pour chaque type de médicament seront développés dans ce travail pour tenter de sensibiliser médecins et pharmaciens sur les conséquences de l'arrêt brutal d'un traitement.

1. CIRCONSTANCES D'ARRET D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX .

1.1. Le problème de l'observance médicamenteuse.

L'observance est un point commun à tous les traitements: elle est la base de soins corrects et d'un bon rétablissement du patient. Mais l'arrêt du traitement demeure souvent le fait du malade, ce qui rattache l'arrêt d'un traitement médicamenteux à l'observance.

Un traitement demande de la part du malade une certaine servitude: horaire et nombre des prises, renouvellement de l'ordonnance... Ainsi une étude française récente [18] montre que 28,8% des personnes interrogées "arrêtent leur traitement quand elles ne ressentent pas de bienfait".

L'observance est d'autant plus délicate que le traitement est :

- de longue durée.
- polymédicamenté.
- en prises multiples.

L'ignorance du patient face à son traitement est parfois nécessaire pour que celui-ci soit bien appliqué (traitement lourd, ayant mauvaise presse auprès du public). D'un autre côté, un malade bien informé sur le contenu, l'utilité de son traitement rend probablement l'application de celui-ci plus facile.

1.2. Les raisons d'abandon d'un traitement.

Apparemment les raisons à l'origine d'un arrêt du traitement médicamenteux sont différentes selon qu'il s'agit d'un traitement de la crise donc court, et d'un traitement de fond donc long :

Les traitements courts (durée inférieure à 1 mois) :

Les arrêts du traitement médicamenteux peuvent alors être dûs à :

- l'apparition de troubles gênants que le malade attache, à tort ou à raison, à la prise de celui-ci.
- la disparition des symptômes à l'origine des soins.
- une prescription trop lourde et/ou trop changeante.

L'incidence de l'arrêt du traitement sur la maladie pourra être :

- violente, avec réapparition des troubles à l'origine de la prescription, d'où nouvelle consultation. Les récurrences d'arrêt du traitement seront alors plus faibles.
- discrète ou nulle : l'absence de symptômes à l'arrêt fait que le malade ne se rend pas compte de son erreur et n'en tire aucune leçon.

Les traitements au long cours :

Les traitements de maladies chroniques sont malheureusement plus prédisposés à être abandonnés par le patient, et cela essentiellement à cause du caractère de longue durée du traitement.

Dans ce cas l'arrêt du traitement médicamenteux peut apparaître à la suite de facteurs comme :

- ➔ contrainte, lassitude vis à vis du traitement, surtout s'il y a polymédication avec prises quotidiennes et/ou pluriquotidiennes.
- ➔ méfiance à l'égard d'une substance "chimique", souvent appréhendée comme "anti-naturelle" et administrée sur une longue période, avec crainte mal formulée d'effets secondaires à long terme.
- ➔ bénéfice non ressenti au jour le jour (cas fréquent des hypertendus).

1.3. L'arrêt brutal.

L'interruption brutale d'un traitement est un cas limite qui peut survenir :

- ➔ lors d'accidents d'intolérance ou de suspicion d'allergie médicamenteuse.
- ➔ en vue d'une intervention chirurgicale sous anesthésie.
- ➔ lors de modification d'un schéma thérapeutique sans transition.
- ➔ après guérison de la maladie ou disparition des troubles.

1.4. Autres causes d'arrêt de traitement.

Le non renouvellement d'une ordonnance: il touche plutôt les sédatifs, les hypnotiques et les anxiolytiques. Dans ce cas, le prescripteur refuse le renouvellement d'une ordonnance lorsque le profil psychologique du patient laisse supposer un risque d'automédication et de pharmacodépendance. Mais ce refus sera également le fait du pharmacien, lorsqu'on lui demandera sans ordonnance un médicament en attente d'un renouvellement...

2. RISQUES ENCOURUS A L'ARRET D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.

2.1. Evaluation du risque.

La pharmacovigilance est à la base d'un nombre important d'observations, mais l'imputabilité de l'effet indésirable à l'arrêt du traitement, sa spécificité, sa gravité, sa fréquence demeurent difficiles à établir.

Les résultats d'un certains nombres d'études contrôlées prospectives, avec groupes ou périodes témoins versus placebo sont actuellement analysés. Ils peuvent mettre en évidence l'existence d'un risque potentiel à l'arrêt d'un traitement médicamenteux et de noter les différentes manifestations cliniques en découlant.

Mais une divergence existe souvent quant à la gravité, la fréquence des accidents observés, en fonction :

- ➔ de l'importance de l'effectif.
- ➔ du type d'essai.
- ➔ de la pathologie traitée, de sa gravité.
- ➔ de la durée du traitement.
- ➔ de la posologie.
- ➔ de la progression dans la suspension du traitement.

Sans oublier que des risques particuliers à chaque molécule peuvent se surajouter aux risques inhérents à la classe.

Ainsi les généralisations semblent hâtives dans le cas :

- ➔ des neuroleptiques où le syndrome de sevrage diffère selon la polarité de la molécule (plus désinhibitrice ou plus sédatif),
- ➔ des anti-hypertenseurs centraux : manifestation de rebond avec des fréquences très variables.

Enfin il est possible d'évaluer partiellement les risques de l'interruption brutale d'un traitement lors de l'expérimentation clinique des nouveaux principes actifs. Mais l'insuffisance statistique des études cliniques fait que seule une large utilisation et plusieurs années de recul permettront une approche réelle des risques.

2.2. Manifestations cliniques possibles à l'arrêt d'un traitement médicamenteux.

Les manifestations qui peuvent survenir dans les heures, les jours et parfois les semaines qui suivent une interruption thérapeutique correspondent à des phénomènes très différents :

- Le plus simple correspond à la réapparition plus ou moins rapide des symptômes de la maladie initiale. Dans le cas des maladies aiguës, cette réapparition est due à un traitement d'une durée insuffisante.
- Le phénomène de rebond, avec exacerbation généralement brutale des manifestations de la maladie initiale. Ce phénomène apparaît dépendant de la thérapeutique interrompue.
- Le phénomène de sevrage qui exprime la pharmacodépendance d'un organisme, même non malade, vis à vis d'une molécule utilisée régulièrement.
- Dernière manifestation possible : le malade ne ressent aucun trouble à l'arrêt.

Nous nous intéresserons particulièrement aux deux manifestations cliniques qui portent plus à conséquence sur la santé du patient, c'est à dire le phénomène de rebond et le phénomène de sevrage provenant tous deux de la rupture d'un nouvel état d'équilibre obtenu après une thérapeutique prolongée.

2.2.1. Le phénomène de rebond.

Ce phénomène se caractérise par la survenue de manifestations indésirables à l'arrêt brutal du médicament. Cela se traduit généralement par une exacerbation de la maladie antérieure traitée par le médicament arrêté, mais il peut s'agir de manifestations cliniques nouvelles.

Le phénomène de rebond se produit presque immédiatement après l'arrêt du médicament, compte tenu de la pharmacocinétique de ce dernier. Les manifestations du rebond sont par définition diverses puisqu'elles reproduisent ou exagèrent les symptômes antérieurs. Le traitement d'un phénomène de rebond correspond en la reprise du traitement arrêté, ce qui entraîne une disparition de tous les symptômes. Mais elle peut ne pas être nécessaire car les symptômes de rebond sont très fugaces et spontanément résolutifs.

Certains phénomènes de rebond sont caractéristiques :

- aggravation de la maladie épileptique lors du sevrage du phénobarbital.
- rebond d'insomnie à l'arrêt des hypnotiques.

- ➔ rechute avec aggravation d'une dépression ou d'une psychose à l'arrêt trop précoce des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques.
- ➔ rebond hypertensif à l'arrêt de la clonidine.
- ➔ crise angineuse à l'arrêt brutal des β -bloquants.
- ➔ aggravation de l'asthme à l'arrêt d'une corticothérapie...

2.2.2. Le syndrome de sevrage ou "état de manque".

Ce sont des accidents de pharmacodépendance sans rapport avec les troubles ayant motivé la prescription et pouvant imposer la réadministration du médicament. Dans ce cas, les manifestations présentées constituent une pathologie spécifique, propre à chaque classe de médicaments et qui peut exacerber les symptômes de l'affection initiale. Le syndrome de sevrage apparaît après un temps de latence ou sorte d'incubation souvent courte, de deux à cinq jours et jusqu'à une semaine.

Les manifestations cliniques, beaucoup plus stéréotypées que celles du syndrome de rebond, sont comparables à celles observées lors du sevrage des éthyliques ou des héroïnomanes. Ce syndrome de sevrage est constitué de troubles de la conscience et de troubles neurovégétatifs...

Chronologiquement, on peut observer :

- ➔ Deux à trois jours après l'arrêt du traitement, un état d'anxiété avec tachycardie, sueurs, tremblements. Tout peut en rester là dans les formes légères.
- ➔ Si le sevrage est complet, il peut aller jusqu'à des crises convulsives identiques à celles du délirium tremens avec aggravation de l'anxiété, sueurs, tremblements, agitation, insomnie et jusqu'à des hallucinations visuelles. On peut même atteindre un état de confusion mentale avec déshydratation.
- ➔ Le traitement reste symptomatique avec, le plus couramment, réadministration du principe actif, associé ou non à une réhydratation et des sédatifs.

On peut rappeler ici quelques syndromes de sevrage :

- aux benzodiazépines avec un syndrome mineur comportant anxiété, agitation, anorexie, cauchemars.
- aux anti-angineux.
- aux anti-hypertenseurs centraux.

2.2.3. Facteurs favorisant la survenue des troubles.

L'intensité et la fréquence des effets indésirables dépendent :

- de l'intensité de la maladie avant le traitement.
- de la nature de l'affection traitée. Il existe, par exemple, un syndrome de rebond lors du traitement de l'angor par les β -bloquants, alors qu'il n'a pas été décrit de crise hypertensive grave lors de l'interruption du traitement anti-hypertenseur par β -bloquant.
- de la dose de médicament.
- de la durée de la prescription (surtout pour les psychotropes).
- de l'automédication éventuelle, avec les phénomènes de pharmacodépendance-toxicomanie à y rattacher.
- des paramètres pharmacocinétiques, notamment de la demie-vie d'élimination (surtout dans le cas des barbituriques et des benzodiazépines).

COMPARAISON ENTRE LES SYMPTOMES DE REBOND ET DE SEVRAGE.

	REBOND	SEVRAGE
CARACTERES	<p><u>Exacerbation</u> de la maladie antérieure traitée par le médicament arrêté. Manifestations cliniques nouvelles pouvant être observées</p>	<p><u>Pharmacodépendance</u> sans rapport avec les troubles ayant motivé la prescription</p>
DELAI D'APPARITION	Rapide après l'arrêt	2 à 5 jours après l'arrêt
SIGNES CLINIQUES MAJEURS	<p>Très divers Correspondent à une exagération des troubles antérieurs</p>	<p>Stéréotypes Comparables au délirium tremens avec trouble neurovégétatif de la conscience</p>
TRAITEMENT	La réadministration du médicament n'est pas toujours nécessaire	Réadministration de la drogue

PARTIE I

**LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET DES
MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES.**

Les accidents provoqués par l'arrêt brutal des anti-hypertenseurs posent des problèmes de pratique courante car l'hypertension artérielle est une maladie fréquente, au traitement prolongé, dont l'observance est parfois imparfaite. D'autre part, l'interruption du traitement peut-être discutée à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale urgente. Il est donc nécessaire de s'interroger sur les risques inhérents à la suspension, volontaire ou indésirable, du traitement et sur les précautions utiles pour éviter tout accident.

Les accidents à l'arrêt des médicaments cardiovasculaires peuvent soit correspondre à un phénomène de rebond soit, ce qui est plus fréquent, être liés à la décompensation de la maladie dont les symptômes étaient contrôlés par les médicaments pris au long cours.

Avec les médicaments anti-hypertenseurs, il faut distinguer :

- ➔ le phénomène de rebond induit par les anti-hypertenseurs centraux, surtout par la clonidine, et qui est lié à une libération excessive de catécholamines associée à une hypersensibilité des récepteurs adrénergiques post-synaptiques.
- ➔ La simple réapparition de l'élévation tensionnelle. Mais dans certains cas, celle-ci ne se produit pas, ce qui pose alors la question de la justification dans certaines hypertensions modérées du traitement médicamenteux.

Chez le coronarien, les accidents les plus sévères sont à redouter à l'interruption d'un traitement β -bloquant : réapparition sur un mode très aggravé de l'insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde, troubles sévères du rythme ventriculaire.

L'arrêt des antagonistes calciques et des dérivés nitrés pose moins de problèmes bien que pour ces substances, un arrêt relativement progressif paraisse préférable.

Pour les anticoagulants, l'arrêt d'une héparinothérapie pose peu de problèmes si le relais par les antivitamines K est fait selon des modalités bien précises. L'arrêt des antivitamines K est possible lorsque le risque thrombotique a disparu.

I LES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX.

1. L'ARRET DES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX [1].

Lorsqu'un traitement anti-hypertenseur est interrompu, la pression artérielle remonte en général progressivement jusqu'à atteindre en quelques semaines ou quelques mois son niveau de départ. Cette remontée des chiffres tensionnels se produit d'autant plus lentement que la thérapeutique avait mieux normalisé les résistances vasculaires périphériques. Mais un arrêt soudain peut aussi être suivi d'une brusque ascension de la pression artérielle jusqu'à des chiffres plus élevés qu'avant le traitement. Ce rebond hypertensif peut s'accompagner d'une symptomatologie inquiétante. Son risque varie avec les médicaments, mais il est plus fréquent avec les β -bloquants et les anti-hypertenseurs centraux.

2. RISQUES.

On peut observer deux grands types de risques, associés ou non [50] :

- le rebond hypertensif avec brusque augmentation de la pression artérielle, jusqu'à des chiffres tensionnels plus élevés qu'avant le traitement.
- des signes cliniques d'hyper-activité sympathique avec :
 - sueurs
 - palpitations
 - tachycardie
 - bouffées de chaleur
 - appréhensions, vomissements et augmentation des taux plasmatiques des catécholamines.

La tachycardie est notée dans la plupart des cas, et elle est d'autant plus remarquable que sous traitement anti-hypertenseur central, le rythme cardiaque avait été ralenti. Ces symptômes surviennent dans les 24 à 72 heures suivant l'interruption.

La sévérité de l'hypertension, une forte posologie, l'association à un β -bloquant favorisent la survenue et la sévérité des troubles.

Les anti-hypertenseurs centraux peuvent provoquer toute une panoplie de symptômes allant du rebond hypertensif à la simple appréhension.

Nous allons décrire pour chaque type d'anti-hypertenseur central les risques les plus fréquents à l'arrêt du traitement médicamenteux.

2.1. La clonidine.

2.1.1. Le rebond hypertensif [34], [85].

La possibilité de rebond hypertensif après arrêt brutal d'un traitement par la clonidine a été largement établie.

Le rebond se traduit par une élévation rapide des chiffres tensionnels au dessus des valeurs de départ associée à des signes d'hyper-activité sympathique.

Le rebond s'observe 16 à 72 heures après arrêt de la clonidine. Ce syndrome de rebond pourrait être lié à une levée brutale du frein qu'exerce la stimulation α_2 -adrénergique présynaptique sur la libération des catécholamines et à une hyper-sensibilité des récepteurs post-synaptiques.

La fréquence du syndrome de rebond à la clonidine est mal connue [2] :

- ➔ faible, si l'on considère un rebond hypertensif vrai avec symptômes associés.
- ➔ élevée, si l'on considère seulement l'élévation des catécholamines plasmatiques et urinaires.

Plus de 150 cas sont connus depuis les publications initiales et malgré la multiplicité des travaux relatifs à cet accident et à cette molécule, il n'est pas possible d'estimer la fréquence du risque.

2.1.2. Facteurs favorisant l'accident [49].

Le sexe et l'âge des patients, l'ancienneté et la sévérité de l'hypertension ne semblent pas intervenir.

Le rôle de la dose a été discuté : il semblerait que les accidents sont d'autant plus fréquents que la dose est supérieure à 1,2 mg par jour, mais tout est relatif, car bon nombre d'études se contredisent, et malgré l'incertitude sur le rôle de la

dose, la prudence incite à rester dans la fourchette recommandée, à savoir 0,3 à 0,6 mg/ jour.

Classiquement, c'est l'arrêt brutal d'un traitement prolongé qui engendre la syndrome, mais en fait l'arrêt progressif ne supprime pas le risque .

2.1.3. Associations thérapeutiques [2].

Les associations thérapeutiques parfois indispensables au traitement de l'hypertension peuvent aggraver le syndrome de sevrage. C'est ce qui se passe inconstamment avec l'association clonidine - β -bloquant, puisque le β -bloquant potentialise l'effet α -vasoconstricteur des catécholamines.

C'est le risque aussi des associations clonidine-diurétique, car l'hypovolémie créée par le diurétique est un facteur de stimulation du sympathique. De même en théorie, l'interruption d'un traitement associant deux anti hypertenseurs centraux devrait par synergie , majorer le risque.

2.1.4. Mécanisme.

La clonidine abaisse la pression artérielle par son effet α_2 -stimulant central qui entraîne une stimulation vagale (expliquant la bradycardie) et une réduction de l'activité sympathique périphérique; les taux plasmatiques et urinaire de Noradrénaline diminuent.

Les manifestations de sevrage sont vraisemblablement dues à l'hyperactivité du système sympathique périphérique, elles s'accompagnent d'une élévation brutale des taux plasmatiques et urinaires de Noradrénaline. L'apparition des symptômes est probablement favorisée par l'hypersensibilité des sites récepteurs adrénérgiques ou par leur multiplication qui aurait été induite par la réduction chronique de la concentration de Noradrénaline dans la fente synaptique sous l'effet de la clonidine. Ainsi chez l'animal, l'administration d'un opiacé, qui inhibe la libération de Noradrénaline par stimulation des récepteurs pré-synaptiques, réduit les manifestations de sevrage. De même la clonidine réduit les manifestations apparaissant à l'arrêt brutal des opiacés.

2.1.5. Traitement des manifestations de sevrage [78], [86].

Le traitement repose :

- soit sur la réintroduction de la clonidine.
- soit sur l'utilisation d' α -bloquants seuls, puis associés à un β -bloquant. Il convient d'atteindre un effet α -bloquant suffisant d'où l'utilisation de Labétalol en IV.

Les vasodilatateurs périphériques injectables peuvent être utilisés si la poussée hypertensive est grave.

2.1.6. Prévention. Protocole d'arrêt [49].

Pour éviter les accidents de sevrage il faut mettre en garde les patients contre les risques d'un arrêt brutal du traitement. Mais la diminution progressive de la dose ne met pas totalement à l'abri de tout accident.

Le pré-traitement par la réserpine (qui déplete les terminaisons nerveuses en catécholamine) protège des manifestations de sevrage chez l'homme. Il en est vraisemblablement de même si l'emploi d'un β -bloquant neutralise les effets tensionnels de l'arrêt de la clonidine.

2.2. Méthyl-dopa.

2.2.1. Le rebond hypertensif [2], [49].

Des observations exceptionnelles de rebond ont été rapportées avec la Méthyl dopa.

En revanche, on note l'apparition plus fréquente à l'arrêt du traitement médicamenteux de la méthyl-dopa de :

- troubles digestifs.
- céphalées.
- agitation.

Les accidents hypertensifs restent pourtant rares.

2.2.2. Traitement des troubles à l'arrêt de la Méthyl-dopa.

La réintroduction de la Méthyl-dopa normalise l'état clinique.

2.2.3. Prévention.

Il est conseillé de réduire progressivement la posologie surtout si la médication est ancienne et si le malade était traité pour une pression artérielle très élevée.

2.3. Autres anti-hypertenseurs centraux.

2.3.1. Guanoxabenz, Guanfacine.

D'autres anti-hypertenseurs centraux dont le mode d'action est proche de celui de la clonidine, n'entraînent qu'exceptionnellement des manifestations de sevrage chez l'homme, comme chez l'animal.

L'arrêt brutal de la guanfacine ne s'accompagne le plus souvent d'aucun trouble; la fréquence cardiaque et la pression artérielle reviennent progressivement en quelques jours à leurs niveaux antérieurs. On explique habituellement cette observation par la pénétration plus lente de la guanfacine dans le système nerveux central et par sa durée d'action plus longue [86].

2.3.2. Guanoxabenz.

Les accidents hypertensifs sont exceptionnels à l'arrêt du traitement médicamenteux.

2.3.3. Autres produits anti-hypertenseurs modifiant l'activité du système sympathique [49].

Résérpine ou Guanathidine et Béthanidine n'ont été que très rarement à l'origine de manifestations de sevrage.

2.3.4. Traitement du syndrome.

On procédera à la réintroduction du principe actif.

3. CONDUITE A TENIR EN PREVISION DE L'ARRET DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX D'UN ANTI-HYPERTENSEUR CENTRAL.

Lors de la prescription d'anti-hypertenseurs centraux, il est nécessaire de prévenir le malade de la symptomatologie d'un éventuel rebond (palpitations, céphalées, nervosité) qui doit le convaincre de reprendre immédiatement son traitement.

Les facteurs permettant de déterminer l'évolution favorable d'un arrêt du traitement médicamenteux sont :

- ➔ Le caractère modéré ou léger de l'hypertension artérielle essentielle initiale.
- ➔ La qualité et la durée du contrôle tensionnel.
- ➔ L'absence de lésions vasculaires importantes.

Il est possible que chez certains sujets dont l'hypertension est modérée et récente, une longue période de normotension induite par le traitement puisse entraîner un réajustement des baro-récepteurs et partant, une régulation adéquate de la pression artérielle.

Néanmoins cette éventualité est rare et difficilement prévisible, elle demande une surveillance prolongée. Elle ne saurait justifier aujourd'hui des tentatives d'arrêt du traitement sauf dans le cadre d'études contrôlées, en réduisant les risques inhérents à l'interruption brutale de certains médicaments, et en assurant une surveillance tensionnelle à distance.

4. CAS CLINIQUE. [51].

Un homme de 65 ans, traité depuis 10 ans pour son hypertension artérielle, a, sans antécédents de troubles coronariens, le traitement suivant :

- ➔ clonidine CATAPRESSAN® 0,2 mg/j.
- ➔ métoprolol LOPRESSOR® 50 mg 2 fois par jour.

Le patient, alcoolique, est hospitalisé pour des tremblements persistants. A l'admission sa pression artérielle est de 140/70 mm Hg et les pulsations cardiaques sont de 80 par min. Le jour même de l'admission, la clonidine et le métoprolol ne sont pas administrés par erreur et 24 heures plus tard le patient est

retrouvé en plein délire avec une pression artérielle de 210/105 mm Hg et 126 pulsations minute.

On lui administre en IV 2 fois 5 mg de labétalol qui permet une diminution rapide de la pression systolique et diastolique ainsi que des pulsations. L'administration de labétalol est poursuivie pendant 36 heures puis relayée par une forme orale de labétalol à raison de 400 mg 2 fois par jour.

Les tremblements à l'origine de l'hospitalisation furent attribués à l'alcoolisme chronique du patient. Cependant l'administration de labétalol pour compenser le sevrage brutal en clonidine entraîna également la diminution des tremblements et du délire.

5. TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX

SEVRAGE EN ANTI-HYPERTENSEUR CENTRAL	
SYMPTOMES	<u>Habituels</u> : Ceux de l'hyper-activité adrénergique : - Sueurs - Palpitations, tachycardie - Bouffées de chaleur - Appréhension, vomissements - Augmentation des taux plasmatiques en catécholamine
	<u>Sévères</u> : - Ceux du rebond hypertensif
FACTEURS FAVORISANTS	- Sévérité de l'hypertension - Forte posologie (surtout pour la clonidine) - Association à un β -bloquant
DELAI	16 à 36 heures
GRAVITE	Souvent modérée, parfois sévère
TRAITEMENT	Reprise du traitement Pour les sympatho-mimétiques : α -bloquants
PREVENTION	- Contrôle de la pression artérielle dans les 3 jours suivant l'arrêt - Sevrage progressif (discuté car ne diminue pas le risque)

II β-BLOQUANTS.

1. MISE EN CAUSE DES β-BLOQUANTS.

Chez l'homme normal, chez l'hypertendu ou le coronarien, le traitement β-bloquant entraîne typiquement une réduction de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la fréquence des crises d'angor le cas échéant [15], [74].

A l'arrêt du traitement, on attend une réascension du pouls et de la pression artérielle ou une augmentation de la fréquence des crises. Ces phénomènes attendus témoignent de la réversibilité du blocage des récepteurs β adrénergiques après l'arrêt d'un antagoniste compétitif; il ne constitue pas une particularité du traitement β-bloquant. Ainsi l'arrêt des β-bloquants entraîne rarement un rebond hypertensif 1 à 4 jours après l'arrêt, mais simplement le retour aux chiffres tensionnels antérieurs. Par contre cet arrêt semble entraîner plus souvent un "rebond" de la maladie coronarienne chez les coronariens. Ces manifestations surviendraient chez 5 à 10% des malades et peuvent être observés avec différents β-bloquants [69], [76].

2. RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT β-BLOQUANT.

2.1. Signes cliniques.

2.1.1. Chez l'hypertendu.

D'après les travaux publiés [91], [20] comparant la pression artérielle avant et après le sevrage, on peut dire que ces études tendraient plus à confirmer le bienfondé de l'indication et l'efficacité du traitement plutôt qu'à démontrer la survenue d'un rebond au sens propre. Elles concluent à une réascension tensionnelle sans particularité en une huitaine de jours, associée ou non à des symptômes mineurs et transitoires :

- céphalées
- sueurs.
- tremblements.
- anxiété.

et ceci quelque soit le β-bloquant en cause.

Ces symptômes de sevrage n'ont pas de gravité clinique et sont en général négligés par le patient.

2.1.2. Chez le coronarien.

On sait depuis une quinzaine d'années que chez le malade atteint d'angine de poitrine, l'arrêt des β -bloquants peut-être à l'origine :

- ➔ d'une réapparition des manifestations angineuses avec, angoisse, tremblements, agitation, confusion mentale.
- ➔ de l'apparition de troubles du rythme ventriculaire graves responsables parfois de mort subite ou de la survenue d'un infarctus du myocarde.

Ces complications peuvent s'observer quel/que soit le type de β -bloquant utilisé.

2.1.3. Délai d'apparition des troubles chez l'angineux [76].

Le délai séparant le sevrage de ces éventuelles complications coronariennes chez l'angineux est variable de 24 heures à 3 semaines.

Il est très supérieur au délai de la disparition plasmatique du propranolol, et cette dissociation dans le temps ne s'explique pas par la plus longue rémanence du propranolol dans le myocarde: les biopsies myocardiques suivant l'administration de propranolol marqué au C14 montre la disparition de toute radioactivité détectable 28 heures après la dernière prise. Ce délai déborde largement celui de la disparition des effets inotrope et bathmotrope négatifs du traitement. La rapidité de la disparition du β -bloquant ou la brutalité du retrait de ses effets myocardiques ou électrophysiologiques directs ne suffisent donc pas à expliquer les accidents observés.

Ces dissociations dans le temps conduisent à rechercher la responsabilité d'adaptation à long terme, induites par le blocage des récepteurs β et démasqués par le sevrage.

3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.

3.1. Intensité de l'angor avant la mise en place du traitement [64].

Chez un coronarien symptomatique, le risque d'accident est plus grand que l'angor était plus sévère avant l'institution du traitement. Mais on peut penser que la probabilité d'un défaut d'observance décroît avec la sévérité de la séméiologie initiale.

3.2. La durée du traitement, la posologie [69].

Dans la majorité des cas, ce syndrome apparaît chez des sujets traités depuis plusieurs mois et par de fortes doses: plus de 100 mg/j de propranolol.

3.3. β-bloquants concernés [76].

Des accidents de sevrage menaçant le pronostic vital ont été rapportés au cours d'études portant sur des coronariens ambulatoires. Elles concernaient :

- le propranolol et le sotalol.
- β-bloquant à spécificité β₁ : métoprolol.
- β-bloquant à action sympathomimétique intrinsèque : oxyprénolol.
- β-bloquant ayant les deux propriétés : acébutolol.

Quels que soient les mécanismes suggérés par l'étude d'un β-bloquant particulier, les risques d'accidents paraissent communs à la classe thérapeutique, indépendamment des caractères pharmacodynamiques des différents agents disponibles. Ceci a justifié une mise en garde dans la notice de tous les β-bloquants commercialisés en France ou aux Etats-Unis, qu'ils soient ou non sympathomimétiques [88].

4. PREVENTION, PROTOCOLE D'ARRÊT DU TRAITEMENT.

4.1. Sevrage progressif.

4.1.1. Chez l'hypertendu.

Le risque de rebond chez l'hypertendu est faible et on peut remarquer que le syndrome de sevrage est identique après sevrage abrupt ou progressif [90].

4.1.2. Le sevrage chez l'angineux.

Sur la plan pratique, il est conseillé d'éviter l'arrêt du traitement β-bloquant chez les angineux. D'ailleurs peu de circonstances justifient le sevrage d'un traitement β-bloquant.

Toutefois, si l'arrêt survient il devra être progressif et s'accompagner d'une réduction de l'activité physique pendant au moins 8 jours [76].

4.2. Les risques de l'arrêt prolongé des β-bloquants avant une anesthésie [22].

La présomption de difficultés per-anesthésiques liées au maintien du traitement par les β-bloquants jusqu'au jour de l'intervention a entraîné la préconisation de leur arrêt à distance de celle-ci. Cette attitude a été motivée par les difficultés à relancer l'activité cardiaque après circulation extra-corporelle chez les malades opérés de pontage aorto-coronarien.

Cependant, l'arrêt à distance des interventions des β-bloquants a fait apparaître aussi des complications qu'il importe de connaître avant d'ordonner le sevrage de ce traitement, dans les indications où il est prescrit.

4.2.1. Insuffisance coronarienne.

La poursuite du traitement β-bloquant est conseillée.

Le risque d'infarctus du myocarde dans la phase pré-opératoire est considérablement accru quand le malade est atteint d'un syndrome de menace [67].

De même, la stimulation adrénergique, lors de la phase de réveil post-anesthésique, est intense du fait de la douleur, des troubles ventilatoires voire circulatoires.

Le risque d'infarctus du myocarde dans la période post-opératoire est certain et peut être prévenu par la poursuite de la prescription des β -bloquants.

4.2.2. L'hypertension artérielle.

L'arrêt à distance de l'intervention des anti-hypertenseurs provoque la remontée de la pression artérielle à des valeurs mesurées avant le traitement en quelques jours. L'instabilité tensionnelle par anesthésique est d'autant plus grande que la pression artérielle est élevée.

La pression artérielle post et per-opératoire est plus stable si les valeurs pré-opératoires sont normalisées, d'où l'importance du maintien de la pression artérielle à des valeurs aussi proches que possible de la normale.

Le traitement par les β -bloquants doit donc être maintenu jusqu'à l'intervention s'il s'agit d'une intervention ne comportant pas de risque hémorragique majeur. Sinon, l'arrêt du traitement 24 à 48 heures avant l'intervention est préférable.

Le repos au lit, des sédatifs, et éventuellement le recours à des hypotenseurs d'action fugace permettent de maintenir la pression artérielle à des valeurs convenables [22].

4.3. Prévention des complications du sevrage.

Si un arrêt des β -bloquants est jugé nécessaire, cet arrêt n'est concevable que de façon progressive sous stricte surveillance et toute manifestation si minime soit-elle impose la reprise du traitement et la surveillance du malade.

5. TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET [46].

La survenue éventuelle d'une aggravation de l'angor après l'arrêt du traitement justifie :

- une surveillance continue (monitoring).
- la ré-introduction du blocage des β récepteurs; l'administration orale ou parentérale dépendra de l'urgence de la situation et de la sévérité des symptômes du sevrage.

Une dose initiale IV de propranolol à 0,5 mg suivie par 1 mg toutes les 5 à 10 min dès que l'effet souhaité est atteint, suivi par une perfusion de 0,01 à 0,05 mg/min de propranolol. L'efficacité de cette dernière mesure venant confirmer la responsabilité du sevrage [46].

6. MECANISMES EVOQUES [75].

Après l'arrêt de différents types de β -bloquants (purs ou cardio-sélectifs), il est observé :

- Un rebond de la fréquence cardiaque d'intensité et de durée variable selon le bêta-bloquant utilisé.
- Une hyper-sensibilité transitoire (3 à 13 jours) à l'Isoprenaline, à l'origine de l'augmentation de la réponse cardiaque et donc de la consommation d'oxygène.

Pour expliquer les syndromes de sevrage aux β -bloquants, on a invoqué les différents mécanismes suivants :

- hyper-tension incontrôlable.
- augmentation du nombre de récepteurs β -adrénergiques.
- majoration de leur sensibilité aux catécholamines circulantes.
- augmentation de l'adhésivité ou de l'agrégation plaquettaire.
- progression asymptotique de la cardiopathie ischémique au cours du traitement.
- augmentation de la dépense physique à laquelle s'est habitué le malade du fait de l'efficacité de cette thérapeutique.

Toutefois, selon les études, les résultats sont contradictoires, et il est très possible que les mécanismes à l'arrêt de l'hyper-sensibilité de la réponse de la stimulation β soient multi-factoriels.

7. CAS CLINIQUE [46].

Cas d'un homme de 47 ans souffrant d'hypertension depuis 20 ans et traité par :

- aténolol TENORMINE® 100 mg/jour.
- prazosine MINIPRESS® 5 mg, 2 fois/jour.
- captopril LOPRIL® 25 mg, 3 fois/jour.
- hydrochlorothiazide ESIDREX® 25 mg/jour.

Sa pression artérielle initiale, sans aucun traitement 20 ans plus tôt était de 180/110 mm Hg.

Sous traitement, sa pression artérielle est de 130-140/80-85 mm Hg en moyenne. Au cours de la mise en place d'un changement de son traitement anti-hypertenseur, à cause des effets secondaires de l'aténolol (dépression, fatigue, perte de libido), ce dernier a été éliminé progressivement sur 6 jours.

Au 8^{ème} jour, le patient ressent un rebond d'hypertension et sa pression artérielle monte à 240/125 mm Hg associée à des maux de tête, à de l'agitation, de l'insomnie, une altération des capacités visuelles, des palpitations, de la tachycardie malgré la poursuite du traitement avec prazosine, captopril et hydrochlorothiazide à leurs doses respectives.

La ré-introduction de l'aténolol à raison de 100 mg/jour fait rapidement diminuer l'amplitude des symptômes et permet de retrouver une pression artérielle de 140/90 mm Hg.

8. TABLEAU RECAPITULATIF DES β -BLOQUANTS

Dangers chez le coronarien	Récidive d'angine de poitrine Syndrome de menace Troubles rythmiques ventriculaires Infarctus Mort subite
Fréquence	8%
Facteur favorisant	Angor persistant sévère
Délai	24 heures à 3 semaines
Evolution	"Période de risque" prolongée
Traitement	Reprise des β -bloquants Monitoring continu
Prévention	Interruption rarement justifiée Repos Sevrage progressif (discuté)

III LES INHIBITEURS CALCIQUES.

1 RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.

Les inhibiteurs calciques sont essentiellement utilisés dans le traitement des angors d'effort, spontanés ou instables, et dans certains types d'hypertensions (insuffisance coronarienne spastique, syndrome de Raynaud...).

Les risques majeurs observés à l'arrêt du traitement sont des accidents liés à une reprise évolutive de la maladie coronarienne. Il ne s'agit pas alors véritablement d'accidents, mais de la réapparition des signes cliniques de l'insuffisance coronarienne qui était bien contrôlée par le médicament c'est à dire la reprise de l'angor avec des crises plus fréquentes ou déclenchées pour un effort plus faible [42].

Ainsi, quelques observations de reprise évolutive de la maladie coronarienne ont été rapportées avec infarctus du myocarde et mort subite qui se sont produits dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'inhibiteur calcique [76] [89].

2 FACTEURS FAVORISANTS.

La fréquence des accidents reste mal connue mais pourrait atteindre 20 à 30% des sujets à risque [3] :

Angor spastique de Prinzmetal.

Coronaropathie obstructive sévère.

Certaines molécules sont, semble t-il, plus souvent mises en cause [57]:

le vérapamil.

le diltiazem.

Malgré le caractère occasionnel de cette reprise de la maladie coronarienne, les risques semblent plus importants après un long traitement avec inhibiteurs calciques.

3 PREVENTION.

La prévention est assez simple : il vaut mieux réaliser l'arrêt d'un traitement avec un inhibiteur calcique sur plusieurs jours, au repos, sous surveillance médicale si le sujet est à risque.

4 TRAITEMENT DES TROUBLES A L'ARRET.

Il s'agit de la réintroduction de l'inhibiteur calcique en voie sublinguale pour traiter la crise.

5 CAS CLINIQUE [89].

Infarctus myocardique après sevrage brutal d'un inhibiteur calcique.

M^{me} B a présenté en 1981 une nécrose myocardique .Par la suite, elle a eu comme traitement :

180 mg/j de diltiazem, TILDIEM[®]

50 mg/j d'hydrochlorothiazide, ESIDREX[®]

5 mg/j d'amiloride, MODURETIC[®]

En février 85, une dyspnée d'effort entraîne l'adjonction de 0,25 mg de digoxine 1 jour sur 2

Le 9 mars 1985 on l'hospitalise en urgence pour état de lipothymie et recrudescence de la dyspnée.

On constatait une bradycardie régulière, aucun trouble métabolique, une digoxémie à 1,18 ng/ml. 60 mg de furosemide furent administrés par voie veineuse associé à une héparinothérapie, 0,2 ml de calciparine 3 fois par 24 heures. Les autres médicaments ont été arrêtés.

Le lendemain à 19 heures, la malade a ressenti une douleur angineuse pendant plusieurs minutes et des vomissements, symptômes calmés par de la trinitrine par voie veineuse.

Un traitement de nifédipine a été institué à raison de 10 mg, 3 fois par jour. L'ascension progressive de la créatinine-phosphokinase et l'accentuation d'une onde Q ont permis d'établir le diagnostic d'infarctus. L'évolution a été favorable sans récurrence angineuse ou dyspnéique.

IV DERIVES NITRES.

1 MISE EN CAUSE DES DERIVES NITRES [42].

La connaissance d'accidents de week-end, angor spontané, infarctus myocardique ou mort subite chez les ouvriers manipulant la nitroglycérine dans les manufactures d'armes soulève le problème de la dépendance aux dérivés nitrés. Dans les accidents de poudrerie, survenant chez des sujets jeunes, indemnes d'affection coronarienne, le phénomène de rebond est possible : compte tenu du mode d'action des dérivés nitrés, le rebond peut se manifester au niveau de la circulation périphérique ou de la vasomotricité coronarienne. Ainsi chez les ouvriers manipulant de la nitroglycérine, on observe pendant leurs vacances, des modifications du pouls, de la fréquence cardiaque, des migraines, qui cèdent en quelques semaines à la reprise du travail et reprennent le dimanche.

2 RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT [42], [50].

En pratique, trois notions doivent être retenues :

- La rareté des accidents en regard du nombre des prescriptions et des interruptions de traitement.
- Les doses élevées retrouvées dans certaines observations cliniques ou l'imprégnation massive habituelle aux accidents de manufacture.
- La condition clinique dans laquelle la prescription est faite :
 - dans l'insuffisance cardiaque, le risque théorique ne pourrait s'observer que dans l'arrêt brutal de doses élevées de dérivés nitrés par voie veineuse.
 - dans l'angor stable, le déséquilibre entre apport et besoin en oxygène s'exprimant à l'effort et l'effet des dérivés nitrés étant surtout périphérique, le risque à l'arrêt du traitement est négligeable même si cet arrêt est brutal. Ce n'est que dans le cas de très fortes doses qu'un arrêt progressif serait conseillé.
 - dans l'angor instable, le risque de spasme par effet rebond sur la vasomotricité coronarienne est plus grand et les accidents peuvent survenir même pour l'arrêt de doses modérées. Ce sont d'ailleurs ces formes qui réagissent le mieux aux dérivés nitrés.

L'absence d'accidents après arrêt d'un traitement au long cours peut s'expliquer par l'atténuation des effets pharmacologiques, tolérance ou échappement thérapeutique.

2.1 Signes cliniques et délai.

2.1.1 Dans l'angor primaire instable.

Le risque majeur est la reprise de la maladie coronarienne. Ces accidents peuvent s'observer quel que soit le produit utilisé, la forme, la voie d'administration y compris la voie percutanée.

Le délai va de quelques heures à deux ou trois jours. Dans les utilisations percutanées, l'accident peut apparaître en moins d'une journée.

3 FACTEURS FAVORISANTS.

Les sujets à risques sont ceux prenant des dérivés nitrés :

- ➔ pour le traitement d'un angor instable, avec une forte posologie.
- ➔ pour un traitement au long cours, et qui l'arrêtent brutalement.

4 PROTOCOLE D'ARRET.

L'angor instable constitue une situation à risque au cours de laquelle un arrêt de traitement n'est pas indiqué. Malgré tout, si le traitement par dérivés nitrés doit être supprimé, le médecin doit mettre en place un arrêt progressif sous surveillance, sans que pour autant cette précaution mette à l'abri des accidents.

La meilleure protection des accidents réside plutôt dans une prescription éclairée par la connaissance précise de la maladie et dans le refus de traiter des douleurs thoraciques non authentifiées par ces médicaments vasoactifs dont l'arrêt brutal, s'il s'agissait d'un spasme méconnu, pourrait entraîner un accident grave.

5 TRAITEMENT DES TROUBLES A L'ARRET.

Quelle que soit la gravité des troubles, il faut réintroduire le principe actif en plus des traitements momentanément nécessaires.

6 MECANISMES EVOQUES [80].

Chez les angineux, aucun travail ne permet de chiffrer cet éventuel risque et il est toujours malaisé lorsque l'augmentation des doses est nécessaire de savoir s'il s'agit de tolérance ou d'évolutivité de la maladie. Sans doute faut-il distinguer les accidents de manufactures et les accidents à l'arrêt d'un traitement.

Dans le premier cas, l'artère coronaire est saine et l'imprégnation massive est peut-être nécessaire pour que les réajustements vasculaires puissent provoquer un phénomène de rebond.

Dans le deuxième cas, l'artère est pathologique et le rebond plus facile à provoquer.

7 TABLEAU RECAPITULATIF DES DERIVES NITRES.

DANGER DANS LE CAS D'UN ANGOR INSTABLE	Récidive d'angine de poitrine Infarctus Mort subite
FACTEURS FAVORISANTS	Angor instable Forte posologie Traitement au long cours
DELAI D'APPARITION	Quelques heures à 2 ou 3 jours
GRAVITE	Quelques cas d'accidents majeurs (0,03%)
TRAITEMENT DU SEVRAGE	Reprise des dérivés nitrés
PREVENTION	Prescription adaptée Arrêt progressif

V ANTICOAGULANTS.

1 MISE EN CAUSE DES ANTICOAGULANTS A L'ARRET BRUTAL [55].

Les anticoagulants sont rarement indiqués dans les accidents ischémiques cérébraux. L'embolie d'origine cardiaque constitue la seule indication vraiment indiscutable.

Dans la majorité des cas, la cause de l'embolie est permanente; en pareil cas, il n'y a guère lieu de discuter du sevrage. Si le traitement anticoagulant est entrepris en raison de l'infarctus du myocarde, il doit généralement être poursuivi assez longtemps (6 mois voire 1 an). Des phénomènes de rebond à l'arrêt prématuré du traitement anticoagulant peuvent se produire et s'appliquent aux complications neurologiques et cardiaques.

Le problème et les risques thrombo-emboliques peuvent s'observer également lors du relais héparine - anticoagulants.

Du fait des complications possibles sous héparine, (thrombocytopénie), l'héparinothérapie doit avoir une durée limitée dans le temps. Cela impose, notamment dans la maladie veineuse thrombo-embolique, de commencer précocement le relais de l'héparine par un anticoagulant oral. Cette attitude demande une rigueur accrue dans la conduite et dans la surveillance de cette période du traitement. La précocité du relais accroît les risques d'une insuffisance, même transitoire, de l'hypocoagulabilité sans diminuer pour autant les risques d'hémorragie.

2 RISQUES A L'ARRET DES ANTICOAGULANTS.

Le danger de l'interruption d'un traitement anticoagulant est la survenue de l'accident que ce traitement prétend prévenir : la thrombose.

2.1 Le rebond d'hypercoagulabilité.

A l'arrêt brutal du traitement anticoagulant, la réalité d'une hypercoagulabilité réactionnelle est discutée. Une étude récente [60] n'a pas relevé de différences entre l'arrêt brutal et l'arrêt progressif d'un traitement anticoagulant. Ceci est peut être dû à la pharmacocinétique des anticoagulants oraux, dont l'action ne décroît que lentement.

2.2 Signes cliniques.

- Douleur
- Augmentation de la température locale.
- Augmentation du volume du membre.
- Absence de pouls.

3 CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT [87].

3.1 L'arrêt intempestif.

L'arrêt brutal par le malade survient souvent lorsque celui-ci est mal informé sur son traitement : mauvaise observance, contrôles biologiques trop espacés.

L'hypercoagulabilité ne tarde alors pas à apparaître.

3.2 La durée du traitement

Quand un traitement au long cours a été instauré et s'est poursuivi pendant quelques années, il devient très difficile de l'arrêter. L'habitude qu'en prennent patient et praticien fait craindre un accident à l'arrêt. C'est pourquoi, en pratique, les arrêts volontaires des traitements anticoagulants au long cours sont rares. L'auteur ne craint d'ailleurs pas la poursuite de ces traitements à moins que n'apparaisse l'une des contre-indications : ulcère digestif, hypertension artérielle...

4 PREVENTION [8].

4.1 Relation patient - traitement.

Le contact avec le patient doit être encore plus étroit que d'habitude, comme toujours, lorsqu'il s'agit d'un traitement actif comportant ses dangers propres. Les simples échanges téléphoniques laboratoire d'analyse - clinicien - malade ne sont à la rigueur admissibles qu'après plusieurs mois ou années, toute variation biologique inopinée devant conduire à une véritable enquête.

4.2 L'arrêt temporaire [87].

La fenêtre thérapeutique.

Elle est instaurée lorsqu'un acte comportant un traumatisme vasculaire est indispensable.

Lors d'une extraction dentaire, le risque hémorragique est faible et les progrès de l'hémostatique locale permettent de ne pas arrêter le traitement anticoagulant. Mais dans d'autres cas plus délicats, un choix fondamental doit être fait entre le risque spontané de thrombose et le risque iatrogène d'hémorragie. On peut en déduire deux comportements.

4.2.1 Risque hémorragique faible.

L'allègement du traitement est possible. C'est le cas lors d'une extraction dentaire et de toute intervention superficielle.

La date du début de l'allègement du traitement est calculée en fonction du délai d'action de l'anticoagulant :

- ➔ 2 à 5 jours pour les AVK.
- ➔ 2 à 10 heures selon le type d'héparine.

On réduira alors à un tiers ou à la moitié les doses assurant jusqu'alors l'efficacité du traitement.

Le contrôle biologique n'est pas indispensable si les réactions du patient sont connues.

La reprise thérapeutique est calculée en fonction du même délai d'action de l'anticoagulant de façon à retrouver l'action anticoagulante antérieure quand la cicatrisation est assurée.

4.2.2 Le risque d'hémorragie est supérieur au risque de thrombose.

La suppression paraît d'autant plus indispensable que l'hypovolémie est elle-même un facteur de thrombose. C'est le cas de la plupart des interventions chirurgicales.

La date de suppression dépend, là encore, du délai d'action de l'anticoagulant. L'héparine, en particulier intraveineuse, peut prendre le relais des AVK, diminuant la longueur de l'interruption.

La date de la reprise est calculée comme précédemment, en fonction du degré de cicatrisation. L'héparine permet de reprendre le traitement anticoagulant, même si le type d'intervention (digestive essentiellement) contre-indique provisoirement les AVK.

Cependant, d'autres auteurs, redoutant avant tout le risque de thrombose, maintiennent une certaine hypocoagulabilité ou préviennent l'hypercoagulabilité à l'aide de petites doses d'héparine ou d'AVK.

Les discussions concernant l'efficacité et l'innocuité réelles de cette politique reflètent bien la difficulté du problème et l'absence d'unanimité sur quelque méthode que ce soit. Mais cela est l'occasion de rappeler qu'en cas d'accident hémorragique que :

- ➔ le sulfate de protamine neutralise l'héparine, ce qui nécessite de connaître l'héparinémie du sujet au moment donné.
- ➔ le PPSB, largement disponible maintenant, compense physiologiquement et immédiatement l'hypocoagulabilité due aux AVK.

4.3 L'arrêt définitif.

L'arrêt définitif signifie qu'on estime éteint le processus thrombotique.

Les signes classiques d'évolutivité, tant cliniques que biologiques, ont l'importance qu'ils ont toujours lors d'un accident aigu : ils doivent avoir disparu depuis une semaine au moins.

Les indications tenant au terrain et au type de thrombose sont plus complexes, et certaines demeurent discutées. Quelques exemples serviront de repères :

- ➔ Un traitement de plusieurs semaines ou de peu de mois est suffisant lorsqu'il n'existe aucun facteur de risque - phlébite déclarée ou prévention chez un plâtré, infarctus unique peu étendu chez un sujet qui n'est pas un malade artériel.

- ➔ A l'opposé, le traitement peut être pratiquement indéfini lors de certaines cardiopathies, artérites évolutives, etc...
- ➔ Entre ces deux extrêmes, se situent de nombreuses nuances dépendant de l'affection en cours mais aussi de préférences personnelles. Ainsi, une phlébite isolée mais idiopathique peut inciter à un traitement de plusieurs mois, même sans facteur de risque décelable. Une ou deux récurrences obligent à un traitement d'au moins une année après le deuxième accident. Ultérieurement, une autre récurrence peut inciter à un traitement à vie.

4.4 Le relais héparine - AVK [28].

L'arrêt de l'héparinothérapie équivaut en fait dans la grande majorité des cas à un relais par les anticoagulants oraux.

Ce relais n'est pas dénué de risques. Il doit donc se faire selon des modalités relativement standardisées et une surveillance adaptée.

4.4.1 Modalités du relais [2], [81].

- ➔ Continuer l'héparine aux doses antérieures.
- ➔ Commencer le traitement aux AVK en tenant compte de leurs caractéristiques :
 - ➔ AVK rapide tel que Tromexane[®].
délai d'action 24 à 36 heures.
posologie initiale 450 mg.
 - ➔ AVK à cinétique intermédiaire tels que :
 - Pindione[®]
délai d'action 24 à 48 heures.
posologie initiale 75 mg.
 - Sintrom[®]
délai d'action 24 à 48 heures.
posologie initiale 4 mg.
 - Previscam[®]
délai d'action 24 à 48 heures.
posologie initiale 20 mg.

➔ AVK à cinétique lente tels que :

Coumadine[®]

délai d'action 24 à 72 heures.

posologie initiale 10 mg.

Apegmone[®]

délai d'action 96 à 120 heures.

posologie initiale 4 mg.

➔ Effectuer un contrôle de l'activité de l'AVK en tenant compte du délai d'action : temps de Quick, INR en précisant que le malade est sous héparine. Contrôler aussi le temps de céphaline activé.

➔ Si le temps de Quick et l'INR sont dans la zone d'activité, arrêt de l'héparine en poursuivant l'AVK aux mêmes doses.

➔ Si le temps de Quick et l'INR sont insuffisants, deux possibilités :

- Temps de céphaline activé efficace, réduire l'héparien de moitié, maintien de l'AVK à la même dose . Recontrôler le temps de Quick et INR tous les jours.

- Temps de céphaline activé non efficace, maintien de l'héparine aux mêmes doses. Même stratégie pour l'AVK. L'héparine sera interrompue lors de l'obtention d'un effet anti coagulant jugé optimal de l'AVK.

4.5 Ticlopidine TICLID[®] [2].

Le risque pour ce produit, est la persistance prolongée d'activité antiagrégante se traduisant par un allongement du temps de saignement.

Cela explique les problèmes rencontrés en cas d'intervention chirurgicale. Si celle-ci est programmée, un arrêt de 8 jours de traitement est nécessaire.

Dans le cas contraire, l'équipe médico-chirurgicale doit impérativement être prévenue.

Aucune attitude standardisée ne peut être retenue, chaque cas doit être traité individuellement en fonction des modifications de l'hémostase (corticoïdes, concentration plaquettaire, sang frais).

5 CAS CLINIQUE.

Ce cas clinique rapporte l'hospitalisation au service des urgences de Grenoble d'un homme de 84 ans pour perte de connaissance et douleur thoracique.

Ses antécédents sont une embolie pulmonaire associée à une paraphlébite survenus 1 mois auparavant.

Son traitement en cours était :

ST 52® 2 cp par jour.

Hémoclar®, 2 glossettes 3 fois par jour.

Pipram®, 1 cp matin et soir, 5 jours sur 15.

Efferalgan codéiné, 1 cp en cas de douleur.

A l'admission, un traitement d'urgence est installé. Il comprend 5000 UI d'héparine en une injection.

Les examens sanguins réalisés dès le premiers jours sont :

Premier jour	TP	: 62
	TCK Témoins	: 32
	Malade	: 120
Deuxième jour	TP	: 74
	TQ Témoins	: 12,7
	Malade	: 13,3
	TCK Témoins	: 32
	Malade	: 36

Avec comme traitement, Calciparine en SC : 35000 UI , 3 injections par jour.

Après une discussion avec le malade, celui-ci admet avoir arrêté totalement son traitement. En fait ce patient pensait avoir suivi correctement son traitement en prenant pendant 5 jours le Pipram® et l'Hémoclar®, puis en cessant l'ensemble de son traitement pour les 10 jours suivants.

Les effets de l'arrêt de l'anticoagulant ne furent pas longs à apparaître : en effet, la phlébite traitée par anticoagulant récidiva moins de 24 heures après l'arrêt.

La remise en place du traitement s'effectua avec de nouvelles explications plus complètes sur l'utilité de chaque produit.

6 TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTICOAGULANTS.

DANGER DANS LE CAS DE PROCESSUS THROMBOTIQUES	
FACTEURS FAVORISANTS	Cardiopathies Artérite évolutive Récidive de phlébite
DELAI	Variable selon le traitement et le type de molécule à demie vie courte, moyenne, longue
TRAITEMENT DES SYMPTOMES	Thrombolytiques Héparinothérapie
PREVENTION	Contrôle rigoureux des facteurs de coagulation Arrêt progressif du traitement

PARTIE II

**LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET DES
MEDICAMENTS NEUROLOGIQUES ET
PSYCHIATRIQUES.**

I BENZODIAZEPINES.

1 MISE EN CAUSE DES BENZODIAZEPINES.

Dès 1961, le premier cas de dépendance probable à une benzodiazépine a été rapporté : il s'agissait du chlordiazépoxyde LIBRIUM[®], mis sur le marché l'année précédente.

Il a fallu attendre ces dernières années pour commencer à apprécier l'importance de ce phénomène et sa relative fréquence chez les utilisateurs au long cours de benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont des médicaments largement prescrits, avec pour principales indications (par ordre d'importance décroissant) l'anxiété, l'insomnie, l'épilepsie. Ces indications exposent, à l'évidence, à une prescription de longue durée qui crée les conditions d'une tolérance et d'une dépendance.

La dépendance aux benzodiazépines s'exprime, aux doses usuelles, par l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt d'un traitement prolongé. On estime que 30 % à 45 % des patients traités au long cours (8 mois ou plus) pourraient être concernés [36], [40].

2 RISQUES DE L'ARRET BRUTAL D'UN TRAITEMENT AUX BENZODIAZEPINES.

2.1 Tolérance [26], [36].

La tolérance aux benzodiazépines se traduit par une diminution de l'effet thérapeutique lors d'un traitement chronique, avec nécessité d'augmenter les doses pour maintenir cet effet. Si cette limite à l'utilisation des benzodiazépines est bien connue dans le domaine de l'épileptologie, elle est en revanche plus discutée en ce qui concerne les benzodiazépines hypnotiques ou anxiolytiques : dans ces deux indications, le problème de la dépendance est plus apparent.

2.1.1 Tolérance fonctionnelle [54].

Elle se caractérise par une augmentation transitoire de la sensibilité des récepteurs au sevrage. Celle-ci est particulièrement notable chez les personnes âgées.

La découverte des récepteurs aux benzodiazépines dans le système nerveux central suggère l'existence de substances endogènes benzodiazépiniques. La tolérance pourrait s'expliquer par une modification du nombre et surtout de la sensibilité des récepteurs.

2.1.2 Escalade thérapeutique [54].

Mis à part les cas d'utilisation de doses massives de benzodiazépines par des toxicomanes, il est notable que malgré les prises prolongées de benzodiazépines, les patients n'augmentent que très rarement leurs dosages.

On ne peut donc conclure à un fort pouvoir de tolérance de la part des benzodiazépines.

2.2 Dépendance aux benzodiazépines [10], [36].

La dépendance aux benzodiazépines se caractérise par la sensation d'un besoin impérieux de prise du médicament pour en ressentir les effets thérapeutiques, mais aussi pour éviter l'inconfort psychique et/ou physique qui résulterait de son absence, donc le syndrome de sevrage.

La dépendance aux benzodiazépines se rencontre dans différentes circonstances [9] :

- ➔ Abus volontaire : toxicomanie souvent associée dans le cadre de dépendances secondaires.
- ➔ Abus involontaire.
- ➔ Traitement à doses thérapeutiques, voire à doses minimales.

Cinq critères peuvent être retenus pour définir un abus de benzodiazépine [54] :

- ➔ Consommation à des doses supérieures à celles prescrites.
- ➔ Recherche d'un effet euphorisant.
- ➔ Maintien d'une régression psychologique évitant une propre remise en question de soi-même afin d'échapper à un éventuel changement.
- ➔ Utilisation d'une benzodiazépine en dehors de toute prescription médicale.
- ➔ Utilisation des benzodiazépines après que le besoin médical ou psychiatrique soit passé.

2.3 Syndrome de sevrage.

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines équivaut à un tableau assez flou associant, en des proportions diverses selon les observations, des signes somatiques et des signes psychiques plus ou moins sévères.

2.3.1 Aspect clinique [10].

La séméiologie du syndrome de sevrage des benzodiazépines a beaucoup de points communs avec celui décrit pour d'autres sédatifs en particulier pour les barbituriques ainsi que pour l'alcool.

Le syndrome de sevrage des benzodiazépines se caractérise par son grand polymorphisme [54]. Pour le sevrage des benzodiazépines, il est classique de distinguer des formes cliniques d'intensité croissante.

2.3.1.1 Symptômes d'intensité moyenne.

L'arrêt d'un traitement chronique par benzodiazépine peut s'accompagner de la récurrence de la symptomatologie antérieure ou d'un rebond bien souvent difficile à distinguer de l'anxiété initiale.

Il peut y avoir [36], [54] et [83] :

- sur le plan somatique :
 - cauchemars (presque toujours).
 - tremblements.
 - agitation, sueurs.
 - fatigue, malaise généralisé.
 - manifestations digestives : diarrhées, vomissements, crampes abdominales, goût métallique dans la bouche.

- symptômes cardio-vasculaires et neurologiques :
 - céphalées pulsatives.
 - vertiges.
 - instabilité, perte d'équilibre.
 - modification de la perception des objets.
 - hyper-sensibilité avec intolérance au bruit, à la lumière intense, au toucher.

- sur le plan psychique :
 - tension, agitation.
 - difficulté de concentration, troubles mnésiques.
 - état dépressif, insomnie.
 - sensation d'irréalité (plus rare).

Les manifestations psychiques et physiques de l'anxiété, qui peuvent être spectaculaires, s'observent dans la majorité des cas, les phénomènes d'hyperactivité sensorielle dans près de 50 % des cas, et les réactions psychiques graves dans 25 % des cas [36].

2.3.1.2 Symptômes mineurs [36] et [90].

La forme mineure du syndrome de sevrage aux benzodiazépines se traduit par l'association des symptômes suivants :

- anxiété.
- insomnie.
- étourdissement.
- anorexie.

Ces symptômes survenant indépendamment de toute symptomatologie anxieuse préalable, sont régressifs spontanément en quelques jours.

Ainsi, pour les benzodiazépines prescrites comme anxiolytiques, les phénomènes de rebond ne durent que quelques jours. En revanche, pour les benzodiazépines prescrites comme hypnotiques, l'effet rebond se caractérise par des difficultés d'endormissement et par des cauchemars.

Il a été signalé, pour les benzodiazépines à demi-vie très courte, qu'un rebond pouvait survenir alors même que le traitement est poursuivi. Ce rebond serait lié à un sevrage partiel, on explique ainsi l'insomnie de fin de nuit qui peut être constatée chez certains patients prenant du triazolam HALCION® le soir au coucher.

2.3.1.3 Symptômes majeurs [14], [24], [36], [56].

La forme majeure du syndrome de sevrage peut associer aux symptômes décrits précédemment :

- ➔ D'une part des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques qui peuvent survenir tardivement à cause de la lente élimination du produit [14].
- ➔ D'autre part des épisodes psychotiques aigus, évoquant le delirium tremens. Ces épisodes de confusion mentale sont souvent favorisés par une psycho-pathologie pré-existante ou par une intoxication alcoolique surajoutée.

2.3.2 Délai, durée d'apparition des symptômes [40].

Les symptômes, quels qu'ils soient, apparaissent 1 à 4 jours (voire plus) après l'arrêt de la prise (ou la diminution de la posologie) de la benzodiazépine. Cet intervalle libre est une caractéristique du syndrome.

Ils durent en moyenne 1 à 2 semaines parfois plus (jusqu'à 6 semaines) et cessent à la reprise du traitement avec la même molécule de préférence.

2.3.3 Diagnostic différentiel : rebond - sevrage [54].

Le syndrome de sevrage doit être distingué du phénomène de rebond dont l'apparition est immédiate à l'arrêt du traitement et la disparition rapide.

Ces symptômes (anxiété de rebond, insomnie de rebond) sont en règle générale plus intenses et s'opposent à ceux du syndrome de sevrage qui apparaissent 24 heures à 10 jours après l'arrêt des benzodiazépines et ne disparaissent qu'en 2 à 4 semaines.

L'insomnie de rebond s'observe plus particulièrement avec les benzodiazépines à courte durée d'action, telles que triazolam HALCION®. Une telle insomnie peut s'observer après un traitement de courte durée avec une seule prise le soir [10]. Quant aux benzodiazépines à longue demi-vie, l'insomnie de rebond ne se produirait qu'après un traitement de longue durée.

Enfin, dans ses formes mineures, le sevrage des benzodiazépines peut-être difficile à distinguer de la ré-émergence de l'anxiété pour laquelle le traitement avait été débuté. De même, une aggravation transitoire de l'anxiété ou de ses équivalents somatiques peut n'être que le reflet d'un stress secondaire à l'arrêt du traitement chez des sujets anxieux, et considérée alors comme un pseudo syndrome de sevrage.

3 CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT [25].

Le syndrome de sevrage des benzodiazépines a été décrit avec lorazepam TEMESTA®, clobazam URBANYL®, diazépam VALIUM®, chlordiazépoxyde LIBRIUM®, clorazépate TRANXENE®, oxazépam SERESTA®, témazépam NORMISON®, nitrazépam MOGADON® [54]. Bien qu'il n'existe pas d'études épidémiologiques concernant le sevrage des benzodiazépines, on estime à 45 % la proportion de sujets présentant une réaction mineure à l'arrêt de ceux-ci [10], [40].

3.1 Influence de la dose [54].

Le risque de dépendance existe chez tous les patients, même à des doses thérapeutiques si le traitement est prescrit pendant quelques semaines à quelques mois. Cette durée sera prédictive du risque éventuel de la survenue d'un syndrome de sevrage, ce risque étant alors corrélié à la durée du traitement.

D'abord signalés après l'administration de doses élevées de benzodiazépines (supérieures à 30 ou 40 mg/jour de clorazepam ou équivalent), les accidents de sevrage identiques ont été ensuite rapportés suite à des posologies courantes [40].

3.2 Influence de la durée du traitement [54].

La longue durée du traitement paraît un élément capital, présent dans la majorité des observations de cas isolés ou des études systématiques de syndrome de sevrage.

3.3 Influence de la nature de la benzodiazépine. [44].

La nature de la benzodiazépine paraît, dans l'état actuel des connaissances relativement peu importante, dans la mesure où cette benzodiazépine possède les propriétés de base des benzodiazépines classiques : à savoir les propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes.

3.4 Associations déconseillées [53].

3.4.1 L'alcool.

Qu'il soit chronique ou aigu, l'alcoolisme est un terrain de prédilection pour le développement d'une telle dépendance.

3.4.2 Association à d'autres benzodiazépines.

Les associations de benzodiazépines entre elles sont fréquentes et leurs effets s'ajoutent probablement, rendant un surdosage possible.

3.4.3 Barbituriques.

Les barbituriques qui entraînent une dépendance assez proche semblent favoriser celle aux benzodiazépines.

3.4.4 Anti-dépresseurs imipraminiques.

La prise, au moment du sevrage à une benzodiazépine, de médicaments pouvant provoquer ou favoriser des convulsions tels que les anti-dépresseurs imipraminiques peut vraisemblablement favoriser celle-ci.

3.4.5 La personnalité du sujet [53], [54].

La personnalité du sujet à qui l'on administre des benzodiazépines paraît influencer la fréquence des dépendances à ces médicaments. Ainsi la labilité, l'impulsivité, l'irresponsabilité, l'absence de ressources psychologiques et une personnalité de type passif ou dépendant semble prédisposer à la dépendance aux benzodiazépines. Mais ce type de personnalité se retrouve fréquemment chez les anxieux.

En pratique, les sujets ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou toxicomaniaque risquent de présenter plus fréquemment un tel syndrome de sevrage aux benzodiazépines, de même que les patients présentant des lésions ou des dysfonctionnements cérébraux.

4 PROTOCOLE D'ARRET.

4.1 Prévention.

La prévention du syndrome de sevrage est difficile chez les patients dépendants. Il n'y a pas de méthode qui permette à coup sûr de prévenir l'apparition de symptômes au moment de l'arrêt du traitement. Le meilleur traitement du syndrome de sevrage paraît préventif.

Le sevrage devra être progressif dans tous les cas [36], [40] :

- ➔ Quel que soit le type de benzodiazépine prescrit.
- ➔ Quelle que soit la durée du traitement.

Une réduction posologique progressive est l'élément le plus important. Un minimum de 4 paliers d'une semaine est souvent proposé. Mais il n'y a pas de consensus sur la durée optimale du sevrage et certains auteurs proposent même de le prolonger plusieurs mois chez des patients prenant des benzodiazépines depuis plusieurs années [10].

En fait, la diminution progressive des doses doit être adaptée à chaque patient en fonction des symptômes éventuels.

Une autre attitude fréquemment observée est celle qui consiste à faciliter le sevrage aux benzodiazépines à demi-vie courte en utilisant transitoirement des benzodiazépines à demi-vie longue dont on diminuera le dosage très progressivement.

L'utilisation de techniques ne relevant pas de la pharmacologie comme les psychothérapies de soutien, les thérapies comportementales, les thérapies de groupe, est fortement conseillée pour ces patients.

4.2 Comment prescrire une benzodiazépine?

4.2.1 Quelques conduites à tenir face à l'instauration d'un traitement aux benzodiazépines [53].

Dans le cas de l'insomnie ou de l'anxiété, quelle que soit leur intensité, les dosages les plus faibles doivent être systématiquement utilisés en première intention. Si les doses doivent être augmentées par la suite, elles le seront de façon progressive. Une administration intermittente, "à la demande" doit, si possible, être conseillée afin d'éviter l'apparition d'une dépendance [54].

L'augmentation systématique de la posologie n'entraînant pas forcément un bénéfice thérapeutique, les présentations de spécialités à doses élevées doivent être réservées aux cas d'anxiété sévère [53].

La prise d'une benzodiazépine pendant plus de quelques mois majore sensiblement le risque de dépendance. Sa prescription ne devrait pas dépasser quelques semaines sans ré-évaluation régulière. Le maintien de son efficacité à long terme n'a pas été démontrée.

En règle générale, l'utilisation des benzodiazépines en thérapeutique doit être limitée dans le temps, la durée optimale se situant :

- ➔ en deça de 3 à 4 mois pour les anxiolytiques.
- ➔ en deça de 15 jours pour les hypnotiques.

Il convient d'utiliser la plus faible posologie active et la durée de traitement la plus courte possible [36].

5 TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE.

5.1 Réintroduction de la benzodiazépine [36], [40].

Comme dans la plupart des syndromes de sevrage médicamenteux, le traitement le mieux indiqué reste la réintroduction de la molécule en cause. On mettra en place par la suite un sevrage plus délicat et étalé dans le temps.

5.2 Autres traitements [40].

Il n'existe toujours pas de traitement entièrement satisfaisant pour le sevrage des benzodiazépines.

La clonidine, utilisée dans les sevrages des toxicomanes et des alcooliques se révèle peu efficace dans cette indication.

Le propranolol et autres β -bloquants ne font qu'atténuer certains symptômes comme les tremblements.

La buspirone, nouvel anxiolytique n'appartenant pas à la famille des benzodiazépines n'agit pas sur les mêmes récepteurs et ne s'avère finalement guère utile dans le traitement du sevrage des benzodiazépines.

Un nouvel espoir apparaît avec les premières publications mentionnant l'efficacité de la carbamazépine dans le traitement du sevrage aux benzodiazépines.

6 MECANISME EVOQUE [14].

Les mécanismes intimes du syndrome de dépendance et de sevrage des benzodiazépines restent largement hypothétiques, bien qu'il soit probable que le système GABA-ergique y joue un rôle prépondérant.

7 CAS CLINIQUE.[58]

Madame P, 76 ans sans antécédent médical notable, est hospitalisée à la suite d'une tentative de suicide avec de l'oxazépam SERESTA®. Elle est somnolente le premier jour. Son EEG est normal.

Elle souffre d'anxiété sans thème dépressif, sans état démentiel et sa tentative de suicide s'inscrit dans le cadre d'un conflit familial.

Avant ce geste, elle prenait de l'oxazépam à raison de plusieurs comprimés de 50 mg/j, ainsi que régulièrement, du nitrazépam MOGADON® et de l'alimémazine THERALENE® le soir. A l'hôpital, l'alimémazine est seule prescrite.

Au 3^{ème} jour, on note une insomnie, au 4^{ème} jour des cauchemars, une irritabilité et une agitation sans désorientation.

Au 6^{ème} jour, la malade se plaint de ses voisins, qui se plaignent d'elle en raison de son comportement étrange. Puis survient une crise convulsive : à l'EEG, l'activité électrique est moins bien organisée que sur l'enregistrement initial. La malade est agitée, désorientée et la survenue d'hallucinations auditives amène à la prescription d'oxazépam au 8^{ème} jour. Les troubles disparaissent alors en 48 heures.

Un mois après, la malade continue à prendre de l'oxazépam et va bien. Il n'existe aucun signe évoquant l'installation d'une démence sénile.

8 TABLEAU RECAPITULATIF DES BENZODIAZEPINES.

Symptômes	<p><u>habituels</u> Anxiété Tremblements, céphalées, myalgies Nausées, goût métallique dans la bouche</p> <p><u>sévères</u> Hallucinations Ataxie, convulsions Coma</p>
Fréquence	45 %
Facteurs favorisants	<p>Arrêt brutal Forte posologie Traitement prolongé Polymédication aux benzodiazépines Sujet âgé</p>
Délai d'apparition	24 heures à 4 jours
Gravité	Souvent modérée, mais tableau parfois sévère
Evolution	Souvent prolongée sur un mois
Traitement	Reprise de la benzodiazépine
Prévention	<p>Pas de forte posologie Pas de traitement prolongé Pas d'arrêt brutal</p>

II DERIVES MORPHINIQUES ET BARBITURIQUES.

1 MISE EN CAUSE DES DERIVES MORPHINIQUES ET DES BARBITURIQUES.

Ces molécules évoquent instinctivement la notion de pharmacodépendance qui comprend :

- ➔ la tolérance.
- ➔ la dépendance psychique.
- ➔ la dépendance physique, représentée par l'apparition d'un syndrome caractéristique lors du sevrage.

Mais on distingue aussi la pharmacodépendance en fonction de la substance considérée :

- dépendance de type ➔ morphine.
- ➔ barbiturique, tranquillisant, alcool.
- ➔ amphétamine, hallucinogène...

La dépendance physique de type morphinique se manifestera par l'apparition d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste spécifique.

La dépendance physique de type barbiturique se caractérise par les symptômes majeurs de sevrage : manifestations convulsives, convulsions, désorientation, hallucinations.

2 RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.

2.1 Syndrome de sevrage aux morphiniques [65].

Cet état de dépendance physique aux morphiniques se manifeste par l'apparition de signes et de symptômes caractéristiques lors de l'arrêt de leur administration qui correspond au syndrome de sevrage par suppression, ou syndrome d'abstinence.

2.1.1 Symptômes [31], [52], [89].

Les signes ou symptômes les plus caractéristiques après suppression de la morphine ou de l'héroïne sont :

- ➔ Premières manifestations 6 à 12 heures après la dernière prise.
Symptômes nerveux : anxiété croissante.
 agitation.
 insomnie
 hypersécrétions nasale, lacrymale, sudorale.

- ➔ Après 24 heures.
Douleurs musculaires et articulaires.
Persistance de l'insomnie.
Manifestations maximales avec les signes digestifs.
Nausées, vomissements.
Anorexie.
diarrhée, incontinence.

- ➔ Au 2^{ème} jour.
Symptômes cardio-vasculaire et respiratoire : tachycardie.
 hypertension.
 hyperpnée.

Suivant l'importance et la durée de la toxicomanie, le tableau peut même devenir critique avec collapsus cardio-vasculaire.

- ➔ Autres symptômes associés.
La mydriase, les alternances de bouffées de chaleur avec vasodilatation cutanée et de frissons avec pilo-érection ainsi que la déshydratation peuvent être intenses.

2.1.2 Délai.

Les premières manifestations apparaissent 8 à 12 heures après la dernière dose, elles atteignent leur maximum entre 36 et 48 heures et sont très diminuées à partir du 4^{ème} jour.

2.1.3 Symptômes observés avec les dérivés morphiniques [35].

Les syndromes de sevrage observés avec les différents morphiniques de synthèse sont quantitativement semblables à celui de la morphine, mais d'intensité et de durée d'évolution variables car fonction du métabolisme du médicament.

- Méthadone : le syndrome est plus lent à se développer, il est plus prolongé et sensiblement moins intense.
- Péthidine : le déroulement du phénomène est plus rapide.

2.1.4 Syndrome de sevrage provoqué par les antagonistes morphiniques [35].

Les antagonistes des morphiniques (nalorphine, NALORPHINE®, naloxone, NARCAN®) sont capables de déclencher chez des sujets en état de dépendance aux opiacés, un syndrome de sevrage suraigu qui est remarquable par son caractère brutal et correspondant à un syndrome d'abstinence précipité. Les signes et les symptômes sont semblables à ceux observés lors de la suppression de l'opiacé, mais ils se développent dans les minutes qui suivent l'administration de l'antagoniste et durent 2 à 3 heures. La dose produisant ces effets varie selon l'antagoniste et selon le degré de dépendance aux morphiniques.

2.2 Barbituriques [35], [71].

2.2.1 Symptômes du sevrage.

Ces symptômes apparaissent après l'arrêt complet de la prise du médicament ou après une réduction soudaine de la dose quotidienne. On distingue :

- Les symptômes mineurs.
Ils apparaissent et augmentent en intensité entre la 8^{ème} et la 36^{ème} heure. Ils comprennent :
 - Anxiété, insomnie.
 - Secousses musculaires involontaires, tremblements.
 - Vertiges.
 - Nausées, vomissements, crampes abdominales.
 - Hypertension.

- Les symptômes majeurs.
Ils apparaissent entre le 2^{ème} et le 8^{ème} jour de sevrage selon la molécule.

On observe :

- ➔ Des manifestations convulsives de type Grand Mal.
- ➔ De l'agitation, des tremblements, confusion désorientation, hallucinations visuelles et auditives.

Les différents troubles régressent entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour.

La sévérité de la dépendance physique existe pour tous les barbituriques. Des évolutions fatales ont été décrites au cours des sevrage et il est admis que le syndrome d'abstinence des barbituriques est potentiellement plus dangereux que celui des opiacés.

2.3 Hypnotiques non barbituriques.

Des phénomènes de tolérance et de dépendance physique dont les caractères étaient très proches de ceux des barbituriques (symptômes mineurs et symptômes majeurs) ont été décrits lors de la consommation prolongée d'hypnotiques barbituriques à doses quotidiennes largement supérieures aux doses thérapeutiques :

- ➔ Methaqualone 1,5 à 2 g/j
- ➔ Méprobamate 3,2 à 6,4 g/j.

2.4 Amphétamines [35].

La dépendance de type amphétaminique est caractérisée par une très forte dépendance psychologique et un haut degré de tolérance. Les manifestations observées lors de l'arrêt de la drogue sont considérées actuellement comme pouvant représenter un syndrome de sevrage et donc de correspondre à une dépendance physique.

L'arrêt brutal d'une amphétamine, ou d'un médicament anorexigène contenant des amphétamines est habituellement suivi après 2 ou 4 jours :

- ➔ d'un syndrome asthénique et dépressif.
- ➔ d'hyperphagie.
- ➔ de somnolence.

C'est ce rebond dépressif qui conduit à la répétition de prises d'amphétamines et qui peut aboutir à une toxicomanie de haute gravité.

Chez les toxicomanes des amphétamines, un sevrage brutal est donc suivi d'hypersomnie mais ne comporte pas de troubles végétatifs sérieux dans la majorité des cas.

3 CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.

3.1 Posologies [35], [52].

Le syndrome de rebond observé à l'arrêt brutal des psychotropes se rencontre le plus souvent chez les insomniaques ou des toxicomanes utilisant ces produits à des posologies subnormales. Voici quelques doses quotidiennes pour lesquelles l'arrêt brusque risque d'entraîner des accidents [26] :

Barbituriques

Pentobarbital > 800 mg / j

Phénobarbital > 600 mg / j

Butobarbital > 800 mg / j et jusqu' à 2,4 g/j

Secobarbital 0,9 à 2,2 g /j

Tranquillisants

Meprobamate 3 à 6 g/j

Chloral 4 à 7 g/j

Glutethimide 2,5 g/j

Methaqualone 1,5 à 2 g/j

Le type de barbiturique joue aussi et l'on observe plus souvent le syndrome avec des barbituriques d'action brève.

3.2 Durée du traitement avant l'arrêt.

L'apparition des symptômes majeurs de sevrage se manifeste surtout lorsque la dose du psychotrope au cours de l'intoxication chronique s'est élevée au dessus d'un certain niveau, pendant des semaines et des mois.

Seules de très rares exceptions de rebond à la fin de cure de sommeil ont été rapportées.

3.3 Autres facteurs.

La sévérité du syndrome de sevrage est déterminée par plusieurs facteurs :

- le mode d'administration.
- la dose quotidienne.
- l'intervalle entre les prises.
- la durée de la dépendance.
- l'état de santé du sujet.
- la personnalité du sujet et les conditions dans lesquelles le sevrage se produit.

4 PREVENTION.

4.1 La prévention avant la mise en place du traitement.

La prévention passe essentiellement par l'information et l'éducation des malades. Elle vise à intervenir à un stade où l'individu n'est pas encore en contact avec la substance. Le corps médical a une double responsabilité, éducative et de prescription.

4.2 Comment sevrer ? [38]

Le sevrage dans le cas des barbituriques et des opiacés présente 2 parties :

- La désintoxication physique, ou syndrome d'abstinence.
- Le sevrage psychologique.

Les techniques de sevrage doivent être adaptées à chaque patient en tenant compte du degré de dépendance physique, de l'état somatique et des drogues prises.

4.3 Quelques conseils sur le sevrage en dehors du milieu hospitalier.

- Ne pas prescrire de produits inscrits sur la liste des stupéfiants.
- Ne pas prescrire de voie parentérale.
- Ne pas prescrire trop de psychotropes qui n'ont aucune action sur le syndrome douloureux, de plus ils peuvent être dangereux car consommés de façon massive.

Proposition de prescription :

- ➔ Un antalgique tel que le dextropropoxyphène par voie orale, à raison de 2 cp 4 fois par jour pendant les 4 premiers jours. Cette molécule est efficace sur l'ensemble des symptômes algiques et abdominaux. Il peut être utile de prendre le relais les 3 jours suivants avec un produit type Viscéralgine® forte en comprimés.
- ➔ Un hypnotique non barbiturique qui ne permettra pas de faire des nuits complètes, mais apaisera le patient.

5 TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE.

Exceptionnellement, dans le cas des toxicomanies, la réintroduction de la drogue n'est pas la meilleure solution. De plus, le manque est une expérience douloureuse et la vie n'est mise en danger que dans le cas d'un sevrage aux barbituriques. Le traitement restera donc symptomatique avec le souci d'assurer un certain confort analgésique pour ce temps défini du sevrage.

III ANTI-EPILEPTIQUES.

1 MISE EN CAUSE DES ANTI-EPILEPTIQUES A L'ARRET BRUTAL [32].

L'arrêt des traitements anti-épileptiques a suscité de nombreux travaux dont la multiplicité illustre la difficulté. Deux raisons rendent souhaitable la suppression des médicaments chez les épileptiques ne présentant pas de crises :

- la toxicité des médicaments.
- la restriction dans la vie sociale imposée au malade par son épilepsie.

La décision d'arrêter le traitement est suggérée par le médecin ou le malade, mais le patient doit en mesurer les conséquences éventuelles et doit avoir pris conscience du risque de rechute toujours possible. L'arrêt du traitement doit être présenté comme un essai et bien entendu la guérison ne peut-être affirmée.

2 RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT ANTI-EPILEPTIQUE.

L'arrêt du traitement anti-épileptique n'est pas facile et il est nécessaire qu'il y ait eu un long délai d'équilibre sous traitement pour pouvoir songer à l'arrêter et rien ne permet de préjuger de la survenue d'une crise d'épilepsie. En pratique, ce qui ne simplifie pas les choses, le traitement est souvent composé de plusieurs médicaments et le monosevrage est donc aussi rare que la monothérapie.

D'après une étude [73] réalisée sur 606 épileptiques, on a pu observer à l'arrêt du traitement :

- | | |
|---|--------------|
| → 144 personnes ont rechuté | soit 23,7 %. |
| → 464 personnes n'ont eu aucun symptôme dans l'année suivante | soit 76,3 %. |

Une rémission complète de l'épilepsie a été rapportée dans 14,3 % des cas d'épileptiques sevrés correctement.

2.1 L'arrêt du traitement barbiturique chez les épileptiques.

Les manifestations cliniques et les explications physiopathologiques sont d'autant plus diverses que les malades sont souvent soumis à une polythérapie.

2.1.1 Arrêt intempestif [71].

Le plus souvent cela se traduit par une crise d'épilepsie, en général de Grand Mal. Moins souvent, car elles passent facilement inaperçues, une recrudescence d'absences ou de crises à séméiologie complexe ont été rapportées.

Parfois c'est un état de mal, caractérisé par un coma convulsif persistant avec des troubles végétatifs graves :

- ➔ état de mal convulsif partiel qui peut secondairement se généraliser, et qui, de toutes façons, s'il dure trop longtemps, se termine par une paralysie lentement régressive du territoire concerné.
- ➔ état de mal non convulsif, marqué par un état crépusculaire avec des comportements automatiques correspondant, soit à un état de petit mal, soit à un état de mal psychomoteur.

2.1.2 Arrêt progressif du traitement anti-épileptique.

Pourquoi arrêter un traitement anti-épileptique? [62]

Bien souvent en raison de réticences psychologiques des malades, surtout des hommes : ils vivent mal les effets secondaires légers d'un traitement bien conduit, considèrent celui-ci comme une aliénation et soupçonnent de nuire à leur performances sexuelles. Le risque est alors une interruption brusque et unilatérale du traitement avec les conséquences que l'on connaît. Il est cependant une autre circonstance devant laquelle le médecin peut souhaiter le sevrage : l'interférence des anti-épileptiques sur la vie génitale féminine. En effet si les barbituriques ne sont pas certainement tératogènes, un doute persiste et il est suffisant, en particulier en ce qui concerne la fréquence de spina-bifida.

2.2 Symptômes à l'arrêt du traitement barbiturique [62].

Malgré toutes les précautions prises, l'accident peut toujours arriver, et l'arrêt progressif des anti-épileptiques peut malgré tout entraîner une crise d'épilepsie avec les symptômes communs qu'elle entend :

- chute, troubles moteurs.
- perturbations neurovégétatives: tachycardie, hypertension artérielle, mydriase, apnée, miction.

Quel que soit l'anti-épileptique utilisé : phénitoïne, carbamazépine, barbiturique ou benzodiazépine, l'arrêt doit toujours être progressif et expose au même risque : une crise épileptique.

3 FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT - CONDITIONS D'ARRÊT.

3.1 Facteurs favorisant un bon arrêt du traitement anti-épileptique [32].

- L'âge du malade au début de l'épilepsie.

60% des épileptiques avant 10 ans ont une rémission de longue durée, contre 30% à 30 ans et 6% à 60 ans .

- La présence ou non de lésion cérébrale.
- Le type de crise.

Selon le type d'épilepsie, les électroencéphalogrammes (EEG) sont complètement différents, mais l'utilisation de l'EEG pour définir ou non l'arrêt du traitement anti-épileptique est controversé chez de nombreux auteurs. Il peut parfois se passer trois ou quatre ans, surtout dans les formes de bon pronostic, sans que le malade ne présente de crise et ceci sans traitement. L'EEG n'offre d'intérêt que s'il montre des anomalies épileptiques, mais sa normalité ne permet en rien de préjuger de l'absence de crise lors de l'interruption .

Statistiquement parlant, 40 à 50 % des adultes et 75% des enfants, s'ils n'ont pas eu de crise depuis 2 ans sous traitement, ne présentent pas de crise dans l'année qui suit [32]. Les rechutes sont rares après 2 ans d'arrêt, en effet dans la moitié des cas, les crises apparaissent pendant la diminution progressive des doses.

3.2 Pronostic à l'arrêt en fonction du type de crise traitée.

Le pronostic à l'arrêt est fonction du syndrome épileptique : il est excellent dans l'épilepsie à paroxysmes rolandiques, parfois favorable dans l'épilepsie absence de l'enfance, dans les épilepsies partielles symptomatiques. le risque de rechute est en revanche élevé dans l'épilepsie myoclonique juvénile et dans les épilepsies grand mal du sommeil.

Le principe général semble pouvoir être :
La durée du traitement doit être proportionnelle :

- à la longueur de l'évolution avant la stabilisation.
- à la fréquence des crises, le risque de rechutes dépendant au fond de la gravité de la maladie.

INDICATIONS D'ARRET EN FONCTION DU TYPE DE CRISE [32].

INDICATIONS D'ARRET FAVORABLES	INDICATIONS D'ARRET DEFAVORABLES
Epilepsie à paroxysmes centro temporaux (enfants sensibles à la vigilance) ARRET SOUHAITABLE AVANT 16 ANS	Epilepsie absence de l'adolescent Absence non simple, atypique et crise de grand mal généralisé 85% DE RECIDIVES A L'ARRET
Epilepsie absence de l'enfant 50% BONS RESULTATS, surtout si garçon ayant plusieurs crises par jour (crise d'absence simple sans chute)	Epilepsie myoclonique juvénile (myoclonie du réveil) 95% CRISES TONICO-CLONIQUES 90% RECIDIVES
Epilepsie partielle symptomatique REMISSION AU BOUT DE LA 3 ^{ème} ANNEE.	Epilepsie Grand Mal du réveil 80% RECIDIVE
	Epilepsie Généralisée Symptomatique

4 PROTOCOLE D'ARRET.

4.1 Quand ne faut-il pas arrêter le traitement ? [62]

Tant qu'il persiste des crises.

Dans ces conditions, ni une intervention chirurgicale, ni une grossesse, ni une maladie intercurrente avec son cortège de médicaments nouveaux, ne sont un prétexte valable pour supprimer un traitement, qu'il faudrait plutôt, dans ce cas, le renforcer. C'est en effet chez les épileptiques non stabilisés, qu'un arrêt intempestif de la chimiothérapie risque de provoquer un état de mal.

Il ne faut pas non plus arrêter le traitement chez les malades stabilisés tant que persistent des anomalies électroencéphalographiques trouvées avant la stabilisation.

4.2 Règles à suivre si l'arrêt du traitement anti-épileptique est jugé nécessaire [61].

La réduction doit être progressive sur plusieurs mois, au minimum 6 mois : la diminution du traitement qu'il soit mono ou polythérapie sera toujours lentement progressive, y compris quand le malade se trouvera dans une zone où les taux sériques sont considérés comme inefficaces.

Si le traitement anti-épileptique est une polythérapie, l'arrêt des différents produits se fera successivement : premier médicament, arrêt progressif jusqu'au sevrage, puis deuxième médicament, toujours jusqu'au sevrage et ainsi de suite.

Ainsi une polythérapie anti-épileptique peut-être stoppée en plusieurs années. Si au cours d'un sevrage d'un des médicaments, une crise épileptique survient, l'étape est annulée et il ne sera possible de poursuivre le sevrage que si une nouvelle stabilisation est obtenue.

Il n'existe pas de règle générale puisqu'il existe autant de traitements anti-épileptiques que d'épileptiques. Mais on peut donner comme ordre de grandeur de posologies dégressives les suivantes [32] :

- ➔ 100 mg de carbamazépine en moins pendant 2 mois, tous les 2 mois.
- ➔ 50 mg de phénitoïne en moins pendant 2 mois, tous les 2 mois.
- ➔ 200 mg pour le valproate de sodium.

La survenue d'une crise justifie le retour à la dose supérieure à celle pour laquelle est survenue la crise.

4.3 L'arrêt des anti-épileptiques est-il une hérésie ? [62]

Sur le plan pharmacologique, la réduction progressive des doses d'anti-épileptique est une hérésie. En effet, les anti-épileptiques n'agissent qu'au dessus d'une certaine dose, amenant dans l'organisme une concentration suffisante du médicament : son taux thérapeutique. On peut donc mettre en doute l'efficacité de doses faibles d'anti-convulsivants.

Mais pour le malade, l'arrêt de toute thérapeutique est signe de guérison. La survenue d'une nouvelle crise aura un retentissement psycho-affectif catastrophique. En revanche, la réduction progressive des doses de médicaments le conduit seulement à s'interroger sur une possibilité de guérison. Ainsi, l'arrêt d'un traitement anti-épileptique doit continuer à être progressif.

4.4 Contre-indications liées à l'arrêt du traitement anti-épileptique [71].

Enfin, pendant cette période et pendant les mois qui suivront l'arrêt, il faudra insister sur la contre-indication formelle de la conduite d'engins à moteur. C'est une raison de plus pour proposer l'arrêt du traitement chez les adolescents, de façon à avoir quelques années de recul sans traitement quand se posera la question du permis de conduire.

5 TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET.

5.1 Traitement de la crise généralisée.

Celui ci devra compenser d'urgence les désordres biologiques dûs à la déshydratation, et comporter un traitement des troubles neurologiques. Bien que l'on soit tenté de réintroduire la drogue manquante, l'action des barbituriques injectables est assez lente et on préfère actuellement dans un premier temps une injection IV lente (si l'agitation le permet) de 10 mg de Valium[®], ou de 1 mg de

Rivotril[®], et d'une injection immédiate après par voie IM 5 mg/kg de phénobarbital, à renouveler en fonction des besoins.

5.2 Traitement de la crise pendant le sevrage.

Administration de la posologie supérieure à celle ayant entraîné la réaction.

6 CAS CLINIQUE.

Monsieur B. est admis aux urgences de l'hôpital de Grenoble pour une crise d'épilepsie de type grand mal sur la voie publique. Les symptômes à l'admission sont :

- Perte de connaissance.
- Crise d'épilepsie avec morsure latérale de la langue, sans perte d'urine.

Un interrogatoire permet d'apprendre que le patient a arrêté son traitement 4 jours plus tôt, son médecin est en vacances et que son ordonnance n'est plus valable...

Son traitement était :

- Alepsal 10[®], 1 comprimé par jour, et traitait une épilepsie due à des séquelles d'opération d'un neurinome du IV, opéré 14 ans auparavant.

La crise passée, un EEG est effectué et s'avère normal.

Le traitement mis en place est Alepsal 10[®], 1 comprimé par jour.

La sortie du patient a lieu le soir même avec le même traitement.

7 TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-EPILEPTIQUES

SIGNES CLINIQUES	Crise d'épilepsie Recrudescence d'absences
FREQUENCE	23 % [72]
FACTEURS FAVORISANTS	Type de crise Age du patient à la mise en place du traitement
DELAI D'APPARITION	Dépend du type de traitement de 24 heures à 4 jours
TRAITEMENT DE LA CRISE	Réhydratation Valium [®] IV 10 mg Rivotril [®] IV 1 mg
PREVENTION	Ne pas arrêter un traitement anti-épileptique tant qu'il persiste des crises ou des anomalies à l'EEG

IV. ANTI-PARKINSONIENS.

1. MISE EN CAUSE DES ANTI-PARKINSONIENS.

Le traitement de la maladie de Parkinson est toujours délicat : la mise en place du traitement, quel qu'il soit, doit se faire progressivement avec une adaptation des posologies en fonction du degré de la maladie et en fonction de son évolution. Il n'est donc pas rare qu'un traitement anti-parkinsonien soit révisé périodiquement avec modification du principe actif et nécessité d'arrêter le traitement. Mais il existe bien d'autres raisons de stopper ce traitement et l'arrêt n'est pas sans danger. En effet, les circonstances d'arrêt brutal du traitement peuvent survenir par manque de médicament, oubli thérapeutique, éventuellement en raison d'une hospitalisation, d'incidents thérapeutiques, troubles confusionnels ou rétention d'urines.

2. RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT.

2.1. Anti-cholinergiques ou anti-parkinsoniens de synthèse [55].

2.1.1. Signes cliniques apparaissant à l'arrêt brutal.

L'arrêt brusque des anti-cholinergiques chez les parkinsoniens est susceptible d'entraîner :

- ➔ un état de torpeur profonde ou même de coma,
- ➔ une akinésie et des hypertonies majeures,
- ➔ de grands désordres végétatifs avec : fièvre à 40°C, tachycardie, collapsus, hypersudation extrême entraînant une déshydratation grave.
- ➔ Cet état de manque est parfois mortel.

Ce tableau, souvent déclenché par le sevrage brusque des parkinsoniens en atropiniques, se rencontre parfois aussi dans l'évolution spontanée de la maladie de Parkinson. Quelle que soit la circonstance de survenue, le pronostic de cet état est très mauvais et l'évolution généralement mortelle en quelques jours. Une réanimation correcte et l'utilisation d'atropiniques injectables ne permet que rarement de rattraper les malades plongés dans ce désordre végétatif.

Cet accident est proprement un accident de sevrage puisque l'arrêt du médicament entraîne une pathologie nouvelle et non pas seulement la

réapparition des signes et symptômes masqués par le traitement, comme c'est le cas pour le sevrage en L Dopa. Il n'est connu que chez les parkinsoniens.

2.1.2. Délai.

Ce syndrome débute rapidement, 24 à 48 heures après la suspension du traitement.

2.2. L Dopa [55].

2.2.1. Circonstances d'arrêt brutal du traitement.

Les raisons de ces sevrages sont variables :

- ➔ il s'agit rarement de complications du traitement, tels que troubles psychiques, mouvements anormaux, hypotension orthostatique ou troubles digestifs.
- ➔ les troubles cardiaques sont souvent mis en cause, mais le retentissement cardiaque de la L Dopa a été réduit avec l'association à un inhibiteur de la L Dopa-décarboxylase, qui a permis de réduire les doses de la L Dopa et de rendre rares les troubles tensionnels.

2.2.2. Conséquences de l'arrêt brutal du traitement [27].

L'arrêt de la L Dopa n'entraîne pas d'effet de sevrage comme les anti-cholinergiques, mais un rebond de la maladie parkinsonienne : on observe une aggravation brutale de la maladie avec risque d'akinésie majeure.

Lorsqu'il s'agit de parkinsoniens graves, les conséquences peuvent être non seulement spectaculaires mais dramatiques. Du fait de l'arrêt du traitement, un homme, une femme peuvent se trouver figés par une akinésie majeure, privés même de la possibilité de se plaindre en raison de l'impossibilité d'émettre plus que de vagues sons. Cet état expose le parkinsonien à tous les ennuis de l'état grabataire.

2.3. Risques avec les Anti-Parkinsoniens associés aux neuroleptiques [6].

Les anti-parkinsoniens sont utilisés dans ce cas comme correcteurs des troubles extrapyramidaux des neuroleptiques. Ils agissent activement sur :

- ➔ l'hypertonie.
- ➔ le tremblement.
- ➔ les crises excito motrices paroxystiques précoces.
- ➔ l'akinésie.

Depuis plusieurs années, différentes publications font état d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des anti-parkinsoniens, le plus souvent sur des sujets neuroleptisés.

2.3.1. Tableau physique.

De gravité moyenne, il apparaît au bout de 3 à 8 jours après l'arrêt du traitement.

Il s'agit chez le sujet neuroleptisé de la réapparition avec souvent aggravation du syndrome extrapyramidal antérieur avec :

- ➔ tremblement.
- ➔ hyperkinesme.
- ➔ hypertonie et acathisie.

Au bout de 2 à 4 semaines, on assiste à l'installation d'une akinésie. Ces manifestations seraient vécues de façon douloureuse par les patients, ce qui fait parler de dépression akinétique.

2.3.2. Tableau psychiatrique [59].

Ce tableau apparaît en deux temps :

- ➔ Au bout de quelques jours :
 - ➔ sensation de malaise.
 - ➔ anxiété majeure.
 - ➔ asthénie.
- ➔ Entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine :
installation progressive de troubles de l'humeur avec thèmes dépressifs évoqués. L'aspect dépressif associé à l'akinésie aboutit de nouveau au concept de "dépression akinétique".

2.3.3. Tableau psychique [7].

Il ne faut pas oublier l'effet euphorisant des anti-parkinsoniens et peut être même pour certains d'entre eux, leur effet anti-dépresseur. Ceci explique la difficulté d'arrêter ces anti-parkinsoniens, leur usage illicite, la survenue des phénomènes dysphoriques à l'arrêt.

2.3.4. Conseils sur l'association anti-parkinsoniens et neuroleptiques [37].

Auparavant, la prescription des anti-parkinsoniens était systématique lors de la mise sous traitement neuroleptique.

Actuellement devant l'existence d'un antagonisme pharmacologique entre les anti-parkinsoniens et les neuroleptiques, leur association est remise en cause.

En effet, devant la grande fluctuation des troubles suivant les doses, le type de neuroleptique, la personnalité du sujet, on préconise une prescription d'anti parkinsoniens uniquement lors de l'apparition des troubles extrapyramidaux. Un essai de sevrage est conseillé au bout de 3 à 6 mois de traitement associé, la durée de l'efficacité du correcteur s'épuisant au bout de cette période.

3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.

3.1. L'arrêt brutal.

- ➔ L Dopa : l'utilisation maintenant presque exclusive de l'association LDopa-inhibiteurs enzymatiques a réduit de façon sensible la fréquence des complications de ce traitement. Toutefois si l'arrêt est indiqué, il doit se faire progressivement car l'avantage à attendre de l'association est extrêmement faible et sans rapport avec les risques majeurs qu'entraîneraient son interruption du fait de la réapparition rapide des manifestations akinétiques.
- ➔ Anti-cholinergiques : s'il s'agit d'un relai thérapeutique (évolution de la maladie parkinsonienne et abandon des anti cholinergiques pour la L Dopa) : l'anti-cholinergique doit être arrêté progressivement alors que la L Dopa est mise en place par paliers [90].

3.2. L'âge du patient.

Plus le patient est âgé, plus il est sensible à l'arrêt de son traitement anti-parkinsonien, que ce soit dans le cadre de sa maladie parkinsonienne, ou dans la correction des effets des neuroleptiques.

3.3. Population à risque.

Elle comprend les sujets neuroleptisés et le polytoxicomane.

3.4. Intervention chirurgicale [70].

Cette circonstance peut nécessiter l'interruption momentanée : dans ce cas, le traitement anti-parkinsonien de synthèse est en général arrêté la veille et repris 48 heures après l'intervention. Pour la L Dopa, l'arrêt a lieu 6 heures à l'avance.

4. PREVENTION.

Qu'il s'agisse de la L Dopa ou des anti-parkinsoniens de synthèse employés dans le traitement de la maladie de Parkinson, la seule prévention existante est la diminution progressive de la posologie jusqu'à l'arrêt.

En revanche, dans le cas des anti-parkinsoniens utilisés comme correcteurs des neuroleptiques, la réapparition des signes de parkinsonisme après la suppression du neuroleptique semble être le résultat de la suppression simultanée de l'anti-parkinsonien et du neuroleptique. La raison probable de ce phénomène est qu'après la suppression des médicaments anti-parkinsoniens qui sont excrétés plus rapidement, plus rien ne s'oppose à l'action extrapyramidale du neuroleptique. Ainsi chez les psychotiques traités par les neuroleptiques, l'arrêt de l'anti-parkinsonien de synthèse adjoint au traitement doit être décalé de 2 semaines par rapport à l'arrêt du neuroleptique, et toujours de façon progressive [33].

5. TRAITEMENT DES TROUBLES APPARAISSANT A L'ARRET.

5.1. Anti-parkinsonien de synthèse.

La mutation en unité de réanimation est conseillée avec l'emploi d'anticholinergiques injectables.

5.2. L Dopa.

Utilisation de tranquillisants mineurs, puis réintroduction à plus faible dose de la L Dopa.

5.3. Anti-parkinsonien dans le traitement neuroleptique [72].

Utilisation de tranquillisants mineurs, puis réintroduction du neuroleptique et de l'anti-parkinsonien en plus faible dose.

6. CAS CLINIQUE.[60]

Madame P., 86 ans, est soignée depuis quelques semaines pour une maladie de Parkinson débutante.

Elle prend chaque jour :

- 2 cp de Mantadix®.
- 1 cp de Sinemet®.

Elle est adressée à l'hôpital le 24 mars pour des troubles digestifs qui ont fait prescrire du Vogalène®. Au moment de l'admission à l'hôpital, on constate une discrète hypertonie des membres supérieurs et un tremblement d'attitude de la main droite et surtout une dyskinésie bucco-lingo-faciale manifeste. Elle n'a pas de trouble de la conscience, tension artérielle et coeur normaux.

On suppose que les vomissements ont été provoqués par la médication reçue et le 27 mars le traitement anti-parkinsonien est arrêté. Les jours suivants, les troubles digestifs ont beaucoup diminué et la malade paraît en voie de guérison.

Mais le 1^{er} avril, soit 5 jours après l'arrêt des médicaments, on la trouve dans un état grave avec :

- obnubilation profonde.
- tremblements.
- fièvre à 38,4° C.
- polypnée ample à 34 par min.

L'ionogramme met en évidence une déshydratation importante, associé à un refus de s'alimenter.

On lui administre 6 litres de soluté sans sodium en 24 heures.

Le 3 avril, l'ionogramme est normal, mais elle reste inconsciente et fébrile : on décide donc de lui prescrire le traitement anti-parkinsonien suivant :

→ 1 puis 3 gélules de Modopar 125 ®.

Le 6 avril, on note une nette amélioration. Le 10 avril son comportement est normal, ainsi que la parole.

Sa sortie est effectuée le 21 avril et tous les troubles ont disparu.

7. TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTI-PARKINSONIENS.

	L DOPA	ANTI-PARKINSONIEN DE SYNTHÈSE	ANTI-PARKINSONIEN ET NEUROLEPTIQUE
MANIFESTATIONS A L'ARRÊT	Séméiologie parkinsonienne exacerbée Akinésie intense	Akinésie jusqu'au coma	Malaise jusqu'à la dépression akinétique
FACTEURS FAVORISANTS	Age	Age Arrêt brutal	Traitement à long terme Arrêt brutal du traitement
DELAI D'APPARITION		24 à 48 heures	Quelques jours et jusqu'à 2 ou 4 semaines
GRAVITE	Modérée	Grave	Grave
EVOLUTION		Ne semble pas toujours réversible	
TRAITEMENT DES TROUBLES	Anti-parkinsoniens injectables	Anti-parkinsoniens injectables	
PREVENTION	Arrêt progressif	Arrêt progressif	Début de l'arrêt de l'anti-parkinsonien, 2 semaines après celui du neuroleptique

V NEUROLEPTIQUES.

1. MISE EN CAUSE DES NEUROLEPTIQUES A L'ARRET D'UN TRAITEMENT.

Les neuroleptiques sont prescrits très souvent et pour des périodes prolongées. Par ailleurs des conséquences sur la suppression du médicament ont été décrites récemment. Elles peuvent être d'ordre neurologique, somatique ou psychiatrique et sont parfois irréversibles.

Le médecin devra, quand le moment est venu de supprimer un neuroleptique, prendre toutes les précautions pour éviter dans la mesure du possible l'apparition des séquelles. Il devra réduire progressivement le dosage et contrôler soigneusement son patient.

La pratique courante s'intéresse fort peu à la manière dont les neuroleptiques sont supprimés. La plupart du temps, la suppression est brutale et l'on ne s'attend guère à un risque autre qu'une décompensation psychotique. Il y a pourtant tout lieu de se rappeler la possibilité d'un syndrome de manque. Les symptômes peuvent être très désagréables et ne doivent pas être confondus avec les signes de rechute psychotique, avec le risque de reprendre une médication non indiquée et de prolonger peut-être inutilement la pharmacothérapie.

2. RISQUES A L'ARRET DU TRAITEMENT.

2.1. Symptômes somatiques de manque [33].

Au cours de la première semaine de sevrage, on peut observer à la suppression de neuroleptiques un certain nombre de symptômes somatiques surtout d'ordre neurovégétatif.

Le symptômes les plus fréquents sont :

- nausées.
- vomissements.
- insomnie.
- agitation.
- céphalées.

En règle générale, les symptômes se manifestent au cours des premiers jours d'arrêt, mais leur apparition peut tarder jusqu'à une semaine ou plus. Le maximum se situe d'habitude au cours de la première semaine, les symptômes s'effacent ensuite progressivement et la guérison spontanée est de règle.

2.2. Dyskinésies [60].

La dyskinésie de sevrage est un syndrome qui ressemble à la dyskinésie tardive mais qui s'atténue et disparaît spontanément en quelques semaines. La dyskinésie de sevrage débute habituellement après quelques jours. La résolution du syndrome est variable et peut tarder jusqu'à 22 semaines après la suppression du médicament.

Le terme de dyskinésie masquée est parfois employé pour indiquer que les neuroleptiques bloquant la dopamine cachent souvent une dyskinésie sous-jacente.

Dans certains cas, la dyskinésie est grave mettant la vie en danger et la médication doit être reprise rapidement.

Dans beaucoup d'autres cas, une décompensation psychotique oblige à interrompre le sevrage et à reprendre le traitement neuroleptique. Dans ce cas la reprise du traitement empêche de reconnaître l'évolution naturelle du trouble, c'est à dire qu'il est impossible de distinguer une dyskinésie de sevrage qui cesse spontanément d'une dyskinésie masquée de longue durée. Le délai d'apparition va d'une semaine à six semaines dans le cas d'une dyskinésie masquée [70].

2.3. Rechute psychotique.

La psychose organique après suppression d'un neuroleptique est extrêmement rare et seulement à craindre chez le schizophrène. Cette psychose peut apparaître durant les 12 mois suivant la suppression.

3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT.

3.1. Syndrome de manque.

Un certain nombre de facteurs concourent à l'apparition et à la gravité des symptômes de manque :

- ➔ l'activité cholinergique du neuroleptique : plus cette activité est importante, plus le risque est grand.
 - ➔ les facteurs étiologiques :
 - ➔ âge : la fréquence des accidents est plus élevée chez les sujets âgés.
 - ➔ sexe : les taux sont significativement plus élevés chez les femmes.
 - ➔ l'arrêt brutal : la suppression brutale du médicament fait courir plus de risques que le retrait progressif.
- Le dosage du médicament avant sa suppression ne semble pas jouer de rôle.

3.2. Dyskinésies [33].

Les facteurs favorisant l'apparition de dyskinésies sont différents selon le type de dyskinésie :

- ➔ Les dyskinésies simples ont tendance à survenir plus tard et à durer plus longtemps chez les hommes que chez les femmes.
- ➔ Les dyskinésies masquées apparaissent plus fréquemment chez les malades chroniques avec une vieille histoire de médication par les neuroleptiques. Ils ont tendance à faire une dyskinésie durable, alors que chez les sujets plus jeunes qui ont été traités moins longtemps les dyskinésies sont fréquemment réversibles.
- ➔ En ce qui concerne les dyskinésies de sevrage, les patients souffrant de dyskinésies pourraient avoir une plus grande tendance à la décompensation psychiatrique que ceux chez qui la suppression du médicament ne provoque pas de dyskinésies.

4. PREVENTION, PROTOCOLE D'ARRET.

Les phénomènes de sevrage étant assez fréquents, leur nature pouvant être extrêmement désagréable, l'apparition occasionnelle d'une dyskinésie grave pouvant mettre la vie du patient en danger, il importe que le praticien s'efforce de réduire au maximum le risque d'apparition des symptômes de sevrage [33].

Il pourra le faire en observant deux règles très simples :

- Suppression progressive et non brutale du médicament.
- Chez le parkinsonien, poursuite de la médication anti-parkinsonienne pendant une à deux semaines après la suppression du neuroleptique.

5. TRAITEMENT DES SYMPTOMES A L'ARRET.

5.1. Traitement des symptômes somatiques de manque [33].

Première notion importante : les symptômes tendent à disparaître spontanément en 15 jours à 3 semaines.

Dans les cas légers, il suffit de rassurer le patient.

Dans les cas plus graves ou si le sujet est très anxieux, des produits anticholinergiques comme le diphenhydramine ou des tranquillisants légers peuvent atténuer les symptômes.

Pour les cas les plus graves, il peut être indiqué de reprendre le traitement avec le neuroleptique qui avait été supprimé. Plus tard, il sera possible de tenter de réduire progressivement la posologie.

5.2. Traitement de la dyskinésie.

Dyskinésie de sevrage :

Utilisation occasionnelle de sédatifs ou de tranquillisants.

Dyskinésie masquée :

- Dans les cas légers aucun traitement n'est mis en place.
- Dans les cas plus graves, on met en place une médication cholinergique plus ou moins associée à un antagoniste de la Dopamine.

5.3. Traitement de la décompensation.

Le seul traitement de choix est la reprise du traitement antérieur.

6. TABLEAU RECAPITULATIF DES NEUROLEPTIQUES.

	SYNDROME DE MANQUE	DYSKINESIE	DECOMPENSATION
MANIFESTATIONS	Nausées Vomissements Insomnie Agitation, sueurs	Rigidité Mouvements de la face Tics Grimaces	Aggravation des symptômes schizophrènes
FREQUENCE	Supérieure à 50%	39%	Rare
FACTEURS FAVORISANTS	Neuroleptiques anti-cholinergiques Arrêt brutal	Femme Age	Suppression brutale Dosage élevé
EVOLUTION	Favorable en 15 jours à 3 semaines		
TRAITEMENT	Rien ou sédatifs	Sédatifs Neuroleptiques	Neuroleptiques
PREVENTION	Interruption thérapeutique progressive	Interruption thérapeutique progressive	Interruption thérapeutique progressive



VI ANTI-DEPRESSEURS.

1. PROBLEMES LIES A L'ARRET DES ANTI-DEPRESSEURS ET DU LITHIUM.

Le problème lié à l'arrêt des anti-dépresseurs et des thymorégulateurs concerne essentiellement le choix du moment de l'arrêt du traitement. En effet la décision d'interrompre un traitement anti-dépresseur et les modalités de cette interruption se pose en différents termes selon qu'il y a échec du traitement anti-dépresseur prescrit, ou bien survenue d'un fait justifiant l'arrêt du traitement, ou encore guérison de l'état dépressif pour lequel il a été prescrit.

2. RISQUES A L'ARRET D'UN TRAITEMENT ANTI-DEPRESSEUR.

2.1. La rechute de la maladie dépressive [23], [63].

2.1.1. Les anti-dépresseurs en général.

Ce risque de rechute survient dans les semaines qui font suite à un arrêt trop précoce du traitement : période critique avec risque de suicide dû à la rechute dépressive et à la levée de l'inhibition. Un test neuro-endocrinien normalisé semble garantir l'absence de rechute à court terme mais toutes les dépressions n'ont pas cette référence biologique.

2.1.2. Les anti-dépresseurs tricycliques.

Il a été décrit à l'arrêt des tricycliques divers symptômes qui peuvent évoquer autant un syndrome de manque physique qu'une résurgence anxieuse ou une rechute dépressive.

Ces symptômes comprennent :

- ➔ Céphalées, vertiges.
- ➔ Anxiété, agitation.
- ➔ Troubles du sommeil, cauchemars.
- ➔ Nausées, vomissements.

Certains troubles sont plus évocateurs d'une dépendance physique avec myalgies et syndrome douloureux au niveau abdominal.

2.1.3. L'arrêt de la lithiothérapie.

L'action curative du lithium en psychiatrie est connue pour l'accès maniaque. Le maintien de la thérapeutique dépend de son efficacité et de l'évolution de la maladie en cause. L'interruption d'un traitement d'une durée variable ne pose guère d'autres problèmes que la possibilité de rechute.

D'un autre côté, l'action préventive du lithium existe dans les psychoses maniaco-dépressives et peut n'apparaître qu'après 1 ou 2 ans de traitement. Or certains événements intercurrents peuvent faire poser la question d'un arrêt de la lithiothérapie : hypertension artérielle avec régime désodé, traitement diurétique, grossesse, insuffisance rénale... Dans le cas de la psychose maniaco-dépressive, l'arrêt d'un traitement préventif régulièrement suivi depuis plusieurs mois ou années est une cause fréquente de retour d'un accès dysthymique. L'évolution naturelle de la psychose maniaco-dépressive se fait vers des épisodes maniaques ou mélancoliques de plus en plus longs, intenses et rapprochés.

2.2. La résurgence du ou des symptômes traités.

Le risque de retrouver ces symptômes augmente avec la durée des traitements antérieurs et l'emploi de doses élevées. Ils peuvent même survenir lors de traitements dégressifs.

2.3. Apparition de symptômes de sevrage.

2.3.1. Les IMAO.

Les symptômes de sevrage se caractérisent par le désir du sujet de reprendre la médication et pose le véritable problème de l'arrêt des IMAO qui créent une dépendance psychique. En effet, les sujets sont attachés aux effets psychostimulants de type amphétaminique existant pour certains IMAO et sont réticents à suspendre un traitement même s'il n'est plus indiqué [63].

2.3.2. Les anti-dépresseurs tricycliques.

Divers signes somatiques évoquant une dépendance physique apparaissent : myalgies, syndrome abdominal, confusion hallucinatoire, akinésie, dyskinésie,

syndrome cholinergique. Ce phénomène de sevrage survient 12 à 36 heures après l'arrêt et dure environ une semaine [31].

2.3.3. Les anti-dépresseurs non imipraminiques.

Avec les anti-dépresseurs comme Athymil®, Vivalan®, aucun syndrome de sevrage n'a été signalé à ce jour [35].

3. CONDITIONS ET FACTEURS FAVORISANT LES TROUBLES [63].

3.1. L'arrêt brutal.

L'arrêt brutal paraît rationnel si la dépression est guérie ou le symptôme traité a disparu. Cependant l'arrêt brutal peut être un facteur de rechute, car la diminution progressive peut maintenir plus longtemps l'efficacité thérapeutique. Les résurgences symptomatiques comme l'anxiété, les troubles du sommeil, l'asthénie sont également plus aptes à se manifester. L'existence d'un phénomène de rebond ne peut être éliminé si l'arrêt est brutal. Enfin l'arrêt brutal favorise peut être l'apparition de symptômes de sevrage justifiant ainsi l'arrêt progressif sur plusieurs semaines.

3.2. Nature de la maladie traitée.

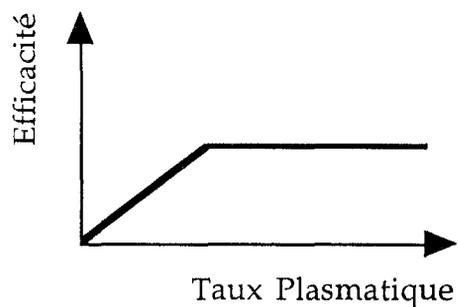
La diminution progressive semble légitime pour le traitement des symptômes non spécifiques comme l'anxiété mais reste contestable pour le traitement des syndromes dépressifs. Des données pharmacocinétiques, notamment le rapport efficacité de l'anti-dépresseur sur le taux plasmatique d'anti-dépresseur et de ses catabolites actifs, ne justifient pas l'arrêt progressif dans toutes les dépressions.

Représentation graphique du rapport :

Efficacité de l'anti-dépresseur / Taux plasmatique d'anti-dépresseur.

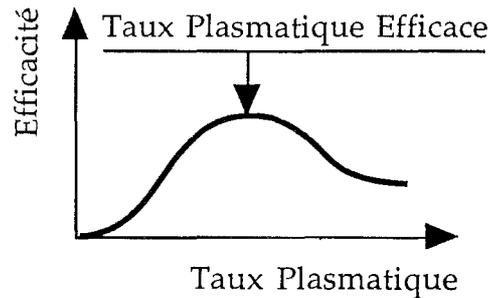
Relation linéaire :

Imipramine.
Amytriptyline.
Desipramine.



Relation curvilinéaire :

Nortriptyline.
 Protriptyline.
 Clomipramine.
 Miansérine.



Dans le cas des relations curvilinéaires, la diminution progressive des posologies s'accompagne d'inefficacité à partir d'un certain taux plasmatique à partir duquel l'arrêt immédiat devient légitime.

3.3. Le sujet traité.

D'importants effets secondaires, un traitement qui apparaît inefficace incitent à l'arrêt rapide ou brusque de la part du patient. En revanche, un traitement bénéfique aux yeux du sujet doit être diminué progressivement car le sujet est attaché à son traitement et peut en appréhender la suspension.

3.4. La nature de l'anti-dépresseur.

3.4.1. Anti-dépresseurs très sédatifs.

Amitriptyline, Trimipramine, Maprotiline, risquent d'entraîner des résurgence pathologiques comme: anxiété, trouble du sommeil.

3.4.2. Anti-dépresseurs psychostimulants.

IMAO, Amineptine, Quinupramine, entraînent plutôt à l'arrêt asthénie et inhibition.

3.4.3. Anti-dépresseurs anticholinergiques.

Imipramine, Clomipramine, Amitriptyline, semblent plus aptes à entraîner des syndromes de sevrage. Les signes de sevrage des anti-dépresseurs sont parfois interprétés comme l'expression d'un rebond cholinergique, ou comme la conséquence d'une brusque hypodopaminergie ou d'une rapide modification des

neurotransmetteurs au niveau des récepteurs dont la sensibilité a été modifiée par le traitement.

3.5. La dose d'anti-dépresseur et la durée du traitement.

Le risque de symptôme de manque au sevrage semble plus élevé lors des traitements prolongés et/ou lors de l'emploi de hautes doses par exemple supérieures à 300 mg d'Imipramine par jour.

4. PREVENTION ET PROTOCOLE D'ARRET.

4.1. Quand peut on arrêter un traitement anti-dépresseur ? [16]

La durée d'un traitement anti-dépresseur est fonction de chaque cas individuel et doit être adapté à l'état du patient. Le moment de l'arrêt doit s'envisager en référence soit à la maladie, soit aux symptômes traités. Les modalités évolutives de la maladie ou du symptôme conditionnent souvent le moment de l'arrêt.

4.1.1. Le moment de l'arrêt.

Dans les syndromes dépressifs isolés, la tradition est de suspendre le traitement au bout de 3 à 6 mois après la guérison clinique apparente. En réalité, cette habitude ne repose sur aucun facteur rationnel. Elle résulte de l'observation clinique. La durée de l'évolutivité de la dépression semble très individuelle et la méconnaissance de la durée qu'aurait eu l'accès en l'absence de traitement rend incertain le délai de traitement nécessaire.

Dans les dépressions unipolaires récurrentes, si les anti-dépresseurs sont préférés au lithium, le traitement anti-dépresseur est indéfini. Seule, la survenue de contre-indications aux anti-dépresseurs motive l'arrêt dans ce cas.

Dans les autres affections psychiatriques, l'arrêt sera décidé, soit pour son inefficacité après quelques semaines de traitement, soit en raison de l'amélioration symptomatique souvent après quelques mois de traitement.

4.1.2. Les critères d'arrêt des anti-dépresseurs.

- ➔ Disparition des symptômes pathologiques depuis quelques semaines.
- ➔ Critères biologiques : la persistance d'un test neuro-endocrinien anormal dans le cas des dépressions endogènes uniquement, prédit une rechute précoce si le traitement anti-dépresseur est arrêté.

4.2. Comment s'assurer que le traitement est bien adapté au patient et à sa maladie ? [45]

4.2.1. Savoir choisir le traitement.

La connaissance du spectre d'activité du produit utilisé permet d'orienter le choix de l'anti-dépresseur, en optant pour un anti-dépresseur sédatif ou psychotonique.

4.2.2. Savoir attendre l'effet voulu du traitement.

Le délai d'amélioration d'un état dépressif traité par anti-dépresseur est de 3 à 4 semaines. On ne pourra parler d'échec du traitement et donc changer d'anti-dépresseur avant cette date.

4.2.3. Savoir augmenter les doses.

Les doses efficaces dans le traitement d'un état dépressif sont très variables d'un individu à l'autre. Une modification de traitement ne peut être envisagée qu'après avoir traité le patient par des doses suffisantes pour être efficaces.

4.2.4. Prévenir les échecs possibles à l'arrêt.

La mauvaise observance du traitement : le plus souvent, il y a diminution par le patient des posologies prescrites. Il faut savoir expliquer et convaincre le malade que le traitement doit apporter la guérison complète et qu'il devra être maintenu plusieurs mois.

4.2.5. Les faux diagnostics de dépression.

Il faut être sûr du type de maladie que l'on va traiter.

4.3. Modalités d'arrêt des anti-dépresseurs [63].

4.3.1. La diminution progressive de la posologie.

Elle reste discutable dans les syndromes dépressifs en raison des données pharmacocinétiques. En revanche, elle paraît justifiée quand l'anti-dépresseur est prescrit pour son activité latérale anxiolytique ou sédatrice, la diminution progressive évitant les résurgences symptomatiques.

Exemple d'un traitement anti-dépresseur imipraminique.

- ➔ Après correction complète des symptômes dépressifs, les doses peuvent le plus souvent être réduites jusqu'à une posologie d'entretien allant de la moitié au tiers de la dose d'attaque. Les doses doivent être diminuées très lentement : par exemple de 25 mg tous les 10 ou 14 j lorsque la posologie initiale était de 150 mg/j, ou de 25 mg par mois si elle était inférieure à 75 mg/j.
- ➔ Quand la dose d'entretien est obtenue, on la maintiendra pendant quelques mois à cette valeur réduite. Lorsque l'arrêt définitif est envisagé, il se fera selon les mêmes modalités que pour l'adaptation du traitement d'entretien.
- ➔ Si cette modalité d'interruption du traitement n'a pas fait la preuve de sa meilleure prévention des rechutes sur un arrêt brutal de l'anti-dépresseur après guérison de l'accès, elle se justifie pour deux raisons :
 - ➔ Elle permet une réaugmentation rapide de la posologie du traitement anti-dépresseur en cas de réapparition des signes dépressifs (humeur, sommeil, appétit) faisant craindre la survenue d'une rechute. Un retour à la posologie initiale est alors le plus souvent nécessaire. Ce réajustement immédiat des doses n'est rendu possible que par la surveillance rigoureuse du malade lors de la diminution du traitement.
 - ➔ Elle permet d'éviter les réactions de sevrage. Si les tricycliques n'entraînent pas de dépendance psychologique et ce, quelle que soit la durée du traitement, l'interruption brutale d'un médicament anti-dépresseur, surtout s'il a été prescrit longtemps et à fortes doses, peut entraîner des phénomènes de sevrage assez rares et sans gravité, mais évités par la diminution progressive des doses. Les

mêmes précautions dans les diminutions des doses s'imposent pour les autres anti-dépresseurs, IMAO et nouvelles molécules. L'action prolongée des IMAO explique la réapparition possible de signes dépressifs à distance de la diminution des doses nécessitant alors un réajustement.

4.3.2. L'arrêt brutal.

L'arrêt brutal paraît rationnel si la dépendance est guérie ou si le symptôme traité a disparu. Cependant, l'arrêt brutal est un facteur de rechute car la diminution progressive peut maintenir plus longtemps l'efficacité thérapeutique.

4.4. Exemple d'ordonnance [45].

On peut schématiquement considérer que dans le traitement d'un état dépressif, 4 types d'ordonnances peuvent se succéder :

- ➔ Prescrite pour un délai limité de 8 à 15 jours, elle comporte l'augmentation progressive de la posologie. Elle permet à court terme de tester la sensibilité, donc la tolérance du traitement.
- ➔ Puis une ordonnance comportant l'ajustement des doses pour atteindre la dose efficace et bien tolérée. Elle vise la guérison de l'accès. Cette dose est très variable d'un sujet à l'autre, et peut être par exemple de 150 mg/j d'Anafranil®.
- ➔ La troisième ordonnance permet après guérison de l'accès, l'adaptation du traitement d'entretien. La thérapeutique sera lentement dégressive, par exemple 25 mg d'Anafranil® tous les 10 jours. Au bout de ces 10 jours, la réapparition d'une symptomatologie dépressive imposera de reprendre le traitement à la dose précédente. Le maintien de la guérison autorisera une nouvelle diminution de 25 mg. La dose d'entretien pourra être de 50 mg/j, dose permettant une reprise des activités socioprofessionnelles.
- ➔ La dernière ordonnance sera celle de l'arrêt définitif. Lorsque l'arrêt définitif est décidé (état clinique satisfaisant persistant depuis 3 à 6 mois), la même prudence s'impose dans la réduction des doses qui se fera progressivement : de l'ordre de 25 mg tous les 15 jours.

5. TRAITEMENT DES SYMPTOMES A L'ARRET.

Il consiste en la réintroduction de l'anti-dépresseur permettant d'atteindre la dose d'entretien.

6. LES ANTI-DEPRESSEURS ET L'ANESTHESIE.

6.1. Les IMAO [45] [67].

Ces substances qui inhibent le catabolisme des catécholamines ont été rendues responsables de très graves complications (collapsus, hyperthermie, coma) lors de l'administration de morphiniques et de Succinylcholine. La réalité de ces accidents, quand les techniques modernes d'anesthésie sont utilisées, peut être discutée car certains patients, chez qui la prise d'IMAO n'était pas connue, ont subi une anesthésie générale sans problème particulier. Cependant par prudence l'arrêt de ces traitements, deux semaines avant l'intervention est justifié. Le délai peut être notablement réduit avec les produits récents plus maniables tels que la tolaxalone, Humoryl[®]. En cas d'urgence, il faut éviter les morphiniques et la succinylcholine.

6.2. Anti-dépresseurs tricycliques [67].

Ils inhibent le recaptage des catécholamines et donc favorisent l'instabilité tensionnelle per-opératoire et la survenue d'arythmies, en particulier avec l'halothane et le pancuronium. La poursuite du traitement est cependant licite pour éviter la réapparition des phénomènes dépressifs. Une anesthésie relativement profonde permet d'atténuer les répercussions hémodynamiques. La reprise du traitement se fera après l'opération.

6.3. Le lithium [12].

Prescrit dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive, il potentialise l'action de tous les curares. Le contrôle de la lithiémie est justifié avant l'intervention pour éviter une intoxication favorisée par la déshydratation. Le traitement sera poursuivi et la succinylcholine sera évitée, la posologie du curare sera réduite.

7. CAS CLINIQUE [93].

Madame A. est âgée de 60 ans. Elle est traitée pour une dépression par :

- de l'amoxapine 400 mg/j pendant 2 ou 3 mois.
- du lithium 750 mg/j.
- et occasionnellement des benzodiazépines pour dormir.

Au cours d'une infection urinaire elle arrête son traitement à l'amoxapine. Elle devient insomniaque, prend des benzodiazépines (diazépam et flurazépam) en excès et devient confuse, ataxique. A côté de cela elle poursuit son traitement au lithium normalement.

4 jours après avoir arrêté l'amoxapine, madame A. est transportée à l'hôpital, présentant des mouvements anormaux, dyskinésie de la face. La lithiémie est de 0,9 mEq/l (normales : 0,5 à 0,8 mEq/l). Les résultats d'examens neurologiques sont normaux, exceptées quelques anomalies à l'EEG. Elle est maintenue sans aucun traitement à part les 750 mg/j de lithium.

Les benzodiazépines sont arrêtées dès son admission et du trihexyphenidyl, Artane®, est donné pendant 3 jours après son admission à raison de 2 à 4 mg/j. La confusion et l'ataxie disparaissent dans les 3 jours.

Six mois après l'arrêt, elle ne prend plus d'amoxapine ou tout autre neuroleptique et ne présente plus de mouvements anormaux.

PARTIE III
LES ACCIDENTS LIES A L'ARRET D'AUTRES
TYPES DE TRAITEMENT.

I LES CORTICOIDES.

1. MISE EN CAUSE DES GLUCOCORTICOIDES A L'ARRET BRUTAL DES TRAITEMENTS.

L'utilisation des glucocorticoïdes peut être [16] : [17]

- ➔ soit physiologique, thérapeutique substitutive d'une insuffisance surrénalienne,
- ➔ soit pharmacologique, à visée anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Aux doses pharmacologiques, les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement palliatif et non curatif d'affections graves ou invalidantes comportant un syndrome inflammatoire ou des phénomènes immunologiques. Le choix de la corticothérapie est différent selon l'indication :

- ➔ Les glucocorticoïdes naturels (hydrocortisone, corticoïdes employés pour des traitements supplétifs) d'action essentiellement physiologique et dont l'activité suppressive sur l'axe corticotrope et l'activité anti-inflammatoire sont modestes.
- ➔ Les glucocorticoïdes de synthèse (prednisone, prednisolone, dexaméthasone...) d'action anti-inflammatoire prépondérante et dont l'effet sur l'axe corticotrope est majeur.

L'arrêt d'une corticothérapie par les corticoïdes de synthèse prescrits à fortes doses (plus de 0,5 mg/kg de prednisone) et de manière prolongée (plus de 3 mois) pose un problème pratique difficile qui provient de l'effet de ces drogues sur l'axe corticotrope [42].

2. RISQUES A L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT.

L'arrêt d'une corticothérapie au long cours expose à 2 types de risques :

- ➔ la reprise évolutive de l'affection qui a justifié le traitement,
- ➔ l'insuffisance surrénale aiguë. Cette éventualité s'explique facilement par l'atrophie fonctionnelle des corticosurrénales, secondaire au freinage de l'axe corticotrope engendré par les corticoïdes de synthèse.

2.1. Tableau clinique [11], [89]. [48]

Les signes caractéristiques du syndrome de sevrage aux corticoïdes a été décrit dès le début de l'emploi des glucocorticoïdes :

- ➔ L'anorexie, partielle ou totale, est présente dans plus de 90% des cas.
- ➔ La fatigabilité, quelquefois intense, peut contraster avec une activité hypomaniaque.
- ➔ L'amaigrissement, céphalées, desquamations cutanées diffuses, sont d'autres signes notés dans 50% des cas.
- ➔ La fièvre est présente dans 36% des cas. Lorsqu'elle est associée à des arthralgies ou des myalgies, elle peut faire discuter une rechute de l'affection ayant motivé la prescription des corticoïdes.
- ➔ L'hypotension artérielle et les vomissements sont moins fréquents ainsi que les troubles électrolytiques.

En fait, le syndrome de sevrage doit être évoqué devant des signes cliniques volontiers frustrés, de façon à prévenir l'insuffisance surrénalienne aiguë dont les manifestations peuvent quelquefois apparaître à distance de l'arrêt thérapeutique.

A côté du syndrome de sevrage, on peut noter la reprise des symptômes de la maladie initiale : asthme, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde. Ce phénomène de rebond peut-être réduit ou sévère.

D'autres manifestations peuvent apparaître de type dépendance, en particulier chez les asthmatiques :

- ➔ asthénie.
- ➔ anxiété.
- ➔ polyalgies.

2.2. Délai.

Les troubles suivant l'arrêt d'une corticothérapie sont :

- ➔ rapides : ils apparaissent en moins d'une journée, et sont souvent associés à la réapparition des symptômes de l'affection sous-jacente, parfois de façon aggravée.

- ➔ précoces ou à distance de l'arrêt : c'est le cas de l'insuffisance surrénalienne qui peut apparaître à l'occasion d'un stress, alors que la récupération fonctionnelle des surrénales est encore incomplète.

3. FACTEURS FAVORISANT L'ACCIDENT [48].

Ce sont les facteurs impliqués dans l'insuffisance surrénalienne.

Il est bien établi que les accidents sont dûs au blocage du rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire, et cette freination s'installe précocement. Les facteurs qui interviennent sont multiples.

3.1. Posologie.

La dose administrée intervient par elle-même, indépendamment de la durée du traitement. Il est démontré que plus la posologie est forte, plus la freination est précoce et importante.

En moyenne les auteurs des tests considèrent que la sécrétion de cortisol est :

- ➔ généralement abolie par 7 mg/j d'équivalent prednisone.
- ➔ constamment supprimée par 10 mg/ j, après une semaine de traitement.

En pratique dose et durée sont diversement liées : 20 mg de prednisone pendant 5 jours suffisent à entraîner une hypoactivité de l'axe hypothalamo-surrénalien.

3.2. Durée du traitement.

Après un traitement de courte durée, la régulation par rétrocontrôle se rétablit habituellement vite.

En revanche, si le traitement a été long, l'inertie fonctionnelle des surrénales se complique d'une atrophie puisque l'ACTH, qui est aussi un facteur de multiplication des cellules surrénaliennes, n'est plus produite : les cellules qui meurent ne sont alors plus remplacées. Ainsi l'atrophie est importante après prise de 10 mg de prednisone pendant 1 an. Un traitement prolongé crée donc une inertie puis une atrophie corticosurrénale, d'autant plus importante que le

traitement a été plus long. La réapparition du rétrocontrôle se situerait vers le 5^{ème} mois et elle serait complète vers le 10^{ème}.

3.3. Mode d'administration.

Les prises quotidiennes itératives dépriment au maximum la sécrétion de cortisol. La corticothérapie alternée apportant un jour sur deux la dose cumulée des 48 heures est moins dépressive, mais le côté anti-inflammatoire est alors moins intense. Les glucocorticoïdes prescrits pour leur propriété anti-inflammatoire doivent être pris quotidiennement de préférence à 8 heures du matin pour suivre le pic de sécrétion nyctémérale, ainsi la freination sera inférieure à celle des prises échelonnées dans la journée.

3.4. La nature du glucocorticoïde [20]. 21

Les modifications structurales des corticoïdes ont permis de limiter l'activité minéralocorticoïde et de développer l'activité anti-inflammatoire, mais l'effet freinateur se trouve de même accru : les dérivés δ non substitués comme prednisone, prednisolone sont environ 4 fois plus freinateurs que l'hydrocortisone.

La mono substitution méthyl en C6 α accentue

- l'activité anti-inflammatoire.
- l'effet de freination, jusqu'à 5 fois supérieur à l'hydrocortisone.
- la fluoration des dérivés δ en C6 α ou C9 α confère un effet freinateur très élevé.

Comparaison de l'effet freinateur de glucocorticoïdes avec l'hydrocortisone :

Triamcinolone	: 5 fois plus
Paraméthasone	: 10 fois plus
Dexaméthasone	: 25 fois plus
Bétaméthasone	: 35 fois plus

freinateurs que l'hydrocortisone.

3.5. Age.

Les enfants et les vieillards sont plus sensibles que les adultes, à posologies comparables.

3.6. Susceptibilités individuelles.

Elles représentent un élément majeur : à égalité de dose et de durée d'utilisation, les variations individuelles sont très marquées, tant pour l'importance de la freination que pour sa durée.

4. PREVENTION - PROTOCOLE D'ARRET.

4.1. Les principes du sevrage [43].

Quelques principes doivent en effet être observés pour arrêter un traitement anti-inflammatoire au long cours.

4.1.1. Evolution de la maladie.

Il s'agit de s'assurer qu'il n'existe aucun élément clinique ou biologique témoignant de l'évolutivité de la maladie causale, vouant à l'échec l'arrêt du traitement symptomatique. Ces contrôles seront pratiqués à chaque étape de la diminution de la corticothérapie.

4.1.2. Le sevrage progressif.

Il convient de réaliser un sevrage progressif, étalé sur plusieurs semaines ou mois, relativement rapide au début puis prudent et doux lorsqu'on arrive à des posologies plus faibles.

Exemple avec la prednisone :

La diminution jusqu'à 10 mg/j peut-être effectuée rapidement par paliers de 5 mg tous les 8 jours.

Pour une posologie inférieure à 10 mg/j, la régression des doses doit être plus faible, de l'ordre de 1 mg, par paliers thérapeutiques plus longs : de l'ordre de 15 jours à 1 mois.

4.1.3. Ajouter de l'hydrocortisone.

Au dessous de 7,5 mg de prednisone, pour n'avoir aucun risque d'insuffisance corticotrope, certains auteurs préconisent d'ajouter 20 mg/j d'hydrocortisone. Cette couverture glucocorticoïde devra être poursuivie jusqu'à s'être assuré de la reprise de la fonction corticotrope.

Deux éventualités peuvent alors se présenter :

- ➔ rebond de la maladie sous-jacente : reprise ou augmentation des doses du traitement anti-inflammatoire pour protéger le patient d'une insuffisance surrénalienne, il faut alors une dose supérieure à 7 mg de prednisone.
- ➔ le sevrage est possible, d'où réalisation d'un bilan hormonal.

4.2. Prévention des accidents de sevrage [48].

L'analyse précédente démontre les risques inhérents à l'arrêt d'un traitement prolongé par un anti-inflammatoire stéroïdien. Le sevrage doit être considéré comme une phase délicate de la conduite du traitement, aussi tout un ensemble de précautions est nécessaire.

4.2.1. Limiter au maximum les indications de la corticothérapie [20]. 21

La rigueur de l'indication d'une corticothérapie prolongée est un élément fondamental de la prévention des accidents de sevrage, puisque recourir aux corticoïdes est par définition prendre un risque d'accident : le risque doit être justifié, ce qui implique la certitude absolue du diagnostic, et la notion d'échec ou de contre-indications d'autres thérapeutiques présumées efficaces.

4.2.2. Rechercher l'ensemble des contre-indications à la corticothérapie.

Ceci à pour but de limiter les possibilités de se trouver dans l'obligation d'avoir à arrêter brutalement le traitement.

4.2.3. Déterminer la posologie minimale active.

Une fois la nécessité et la possibilité de la corticothérapie bien établies, ou après le traitement d'attaque à un niveau posologique qui dépend de l'affection traitée, on détermine la dose minimale active :

- soit de façon dégressive: dose initiale élevée, puis abaissement progressif de la posologie quotidienne, jusqu'à disparition de la symptomatologie clinique, radiologique et biologique.
- soit de façon progressive : dose initiale faible et accroissement progressif de la posologie jusqu'à extinction des symptômes. La dose d'entretien ainsi déterminée sera, dans la mesure du possible, proche de la dose de 5 à 6 mg d'équivalent prednisone, dont on a vu l'effet limité du rétrocontrôle. Ainsi, il vaut mieux éviter les produits à demi-vie prolongée et préférer la prednisone ou la prednisolone.

4.2.4. Adapter les modalités d'administration du corticoïde.

Plutôt que de recourir à une prescription quotidienne fractionnée, il est préférable de chercher à utiliser une corticothérapie alternée, ou de donner la dose quotidienne en une administration matinale à 8 heures.

4.2.5. Arrêter le traitement de façon progressive.

Quel que soit le motif d'arrêt du traitement, le sevrage est, de façon absolue, progressif. Le sevrage brutal, chez un malade traité depuis des mois est une modalité d'exception, même lorsque survient une complication qui nécessiterait un arrêt immédiat. Dans ces conditions, il est possible d'hospitaliser le malade en unité de surveillance renforcée et, alors que l'on traite la complication, d'arrêter la corticothérapie sous surveillance clinique et biologique d'une extrême rigueur, de façon à utiliser l'hémisuccinate d'hydrocortisone, par voie veineuse dès les premiers symptômes d'alerte.

Il n'existe pas de schéma de sevrage absolument satisfaisant. A titre d'exemple, lorsque la posologie est élevée, on peut la réduire de 5 mg par semaine jusqu'au niveau 10 mg /J, puis la régression se poursuit sur la base de 1 mg en moins par semaine jusqu'à 5 mg/j (en se souvenant du rétrocontrôle au dessous d'un équivalent de 7 mg de prednisone) [43].

Dès lors les paliers prolongés sont nécessaires, afin de permettre, si l'aplasie n'a pas été complète, aux cellules restantes de reprendre leur multiplication sous l'influence de l'ACTH endogène. Ces paliers, au dessous de 5 mg sont de 4 à 6 semaines. On peut augmenter la sécurité en remplaçant alors le glucocorticoïde de synthèse par de l'hydrocortisone orale sur laquelle on fera porter la régression

progressive, en adjoignant des apports alimentaires normalement salés. La durée du sevrage reste imprévisible, d'autant que la survenue d'une quelconque agression, telle une simple grippe, peut nécessiter un accroissement temporaire des doses.

4.2.6. Prendre des précautions supplémentaires en cours de sevrage [47].

Il faut que le malade et son entourage aient parfaitement compris les risques de cette période et la nécessité de ne jamais interrompre spontanément le traitement et de consulter au moindre trouble. Il sera suivi régulièrement tant du point de vue clinique que du point de vue biologique : courbe de poids, asthénie éventuelle, appétit, état d'hydratation, état tensionnel, ionogrammes sanguins et urinaires, protidémie, glycémie.

4.3. Suivi du malade après sevrage [48].

La surveillance s'exerce pendant une année, compte tenu des délais nécessaires à la récupération fonctionnelle. Si une agression survient pendant cette période, on revient, ici aussi, à l'emploi temporaire de l'hydrocortisone orale ou parentérale. A distance du sevrage, il est utile de confirmer la réapparition du contrôle par un dosage de la cortisolémie à jeun à 8 h, supérieure à 20 pg/100 ml, complété par une épreuve au tétracoside.

5. CAS CLINIQUE [82].

Madame EK, 30 ans, présente un syndrome de Cushing par adénome surrénalien gauche. L'exérèse de l'adénome avec respect de la surrénale restante est pratiqué le 8/11/83.

Un traitement substitutif par hydrocortisone est débuté d'emblée et poursuivi à doses progressivement dégressives jusqu'au 15^{ème} jour post-opératoire.

L'évolution est marquée par l'apparition d'une fièvre en plateau à 38,5° C au 7^{ème} jour post-opératoire avec 25 mg d'hydrocortisone. Le contrôle de la fonction surrénale est normale. Le 25^{ème} jour post-opératoire, le tableau clinique se complète par une altération de l'état général avec anorexie, asthénie matinale, tendance dépressive, aménorrhée. Après un nouveau contrôle de la fonction

surrénalienne qui s'avère à nouveau normale, le retour à domicile est décidé le 30^{ème} jour post-opératoire. La fièvre persiste, et atteint 39,5° C.

L'anorexie totale, les nausées fréquentes, les vomissements épisodiques, l'aménorrhée et l'importante fatigabilité suggèrent un syndrome de sevrage aux corticoïdes. Une oothérapie par hydrocortisone 30 mg/j est mise en route bien que l'exploration de la fonction surrénalienne s'avère une nouvelle fois normale. Seule l'hyperéosinophilie transitoire à 650 éléments/mm³ peut être interprétée en faveur d'une insuffisance surrénale.

Sous traitement par hydrocortisone 30 mg/j, les vomissements disparaissent, mais il persiste la fatigabilité, l'anorexie, les nausées, l'aménorrhée et la fièvre vespérale à 38° C.

Après 3 semaines d'opothérapie, on objective une tension artérielle à 160/100mm Hg et une desquamation cutanée diffuse et intense. Une fenêtre thérapeutique est effectuée après 7 semaines d'opothérapie pour évaluer la fonction surrénalienne qui apparaît globalement normale au temps basal et après quelques stimulations.

Après reprise de l'hydrocortisone à la dose de 20 mg/j, la symptomatologie fonctionnelle ne régresse qu'au bout de 3 semaines, soit 10 semaines après le début de l'opothérapie. La posologie est alors réduite par paliers de 5 mg tous les mois. La courbe thermique se normalise à la 14^{ème} semaine d'opothérapie. L'arrêt du traitement coïncide avec la normalisation de la pression artérielle et la disparition de l'aménorrhée. Une nouvelle évaluation de la fonction surrénalienne s'avère à nouveau normale.

6. TABLEAU RECAPITULATIF DES CORTICOIDES.

DANGER D'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE	
Manifestations mineures	Manifestations évoluées
Asthénie Perte de poids Hypotension Troubles digestifs Hyponatrémie	Nausées et vomissements Asthénie intense Douleurs abdominales et crampes Déshydratation sévère Anxiété, agitation, délire Collapsus cardio-vasculaire
Facteurs favorisants	Traitement prolongé Forte posologie Arrêt brutal Agression en cours de sevrage
Délai	48 h à 10 jours après l'arrêt brutal ou l'agression
Gravité	Accident potentiellement létal
Période de risque	Jusqu'à 1 an après le sevrage
Traitement	Hydrocortisone : 30 à 300 mg par voie orale ou veineuse selon la gravité
Prévention	Diminution posologique très progressive Attestation de traitement chronique

II L'ARRÊT BRUTAL D'ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES.

1. INTRODUCTION.

Un traitement comprend rarement un seul médicament : il est souvent nécessaire de traiter plusieurs symptômes et malgré les risques d'interactions médicamenteuses, le médecin prescrit des associations médicamenteuses agissant sur les différents troubles. Les associations médicamenteuses sont donc nécessaires mais risquent d'entraîner à l'arrêt du traitement quelques effets indésirables.

Par exemple une ordonnance comportant :

SINTROM® : 1/4 cp/j.
LIPANTHYL 200M® : 1 cp/j.
DOLIPRANE® : 1 cp si douleurs, sans dépasser 6 cp/j.

Le Lipanthyl® est normolipidémiant et augmente l'effet du Sintrom® par déplacement protéique, d'où risque d'hypoprothrombinémie lors de la mise en place du traitement. Sachant cela, le médecin surveille le taux de prothrombine et adapte la posologie du Sintrom® en conséquence.

Quelques mois plus tard, l'efficacité du Lipanthyl® sur le taux de cholestérol ne s'est pas fait ressentir. La présence d'antécédents familiaux d'hypercholestérolémie conduit le médecin à faire évoluer sa prescription qui devient :

SINTROM® : 1/4 cp/j.
ZOCOR® : 1 cp/j.
DOLIPRANE® : 1 cp/j si douleurs.

Dans ce cas, l'arrêt brutal du Lipanthyl® peut-être dangereux et nécessite la réadaptation posologique du Sintrom® avec de nouveau surveillance du taux de prothrombine.

Cet exemple montre bien l'incidence que peuvent avoir des interactions médicamenteuses contrôlées sur l'arrêt de ses associations. Nous essayerons donc de voir quels sont les principaux types d'interactions médicamenteuses qu'il faut contrôler à l'arrêt d'un des produits.

Cinq mécanismes essentiels sont à l'origine des principales interactions médicamenteuses ayant lieu dans l'organisme.

1.1. Interactions médicamenteuses au niveau de la résorption.

Elles sont surtout observées lors de l'administration par voie orale. La résorption peut être accrue ou diminuée par formation de complexes insolubles ou par absorption du principe actif sur un support insoluble. Cette résorption peut-être aussi modifiée par variations de certains paramètres physiologiques.

1.2. Interactions médicamenteuses au niveau de la distribution.

Les interactions médicamenteuses que l'on peut rencontrer à ce niveau résultent essentiellement des modifications de la fixation protéique au niveau plasmatique et/ou tissulaire des principes actifs.

1.3. Interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination.

Les interactions médicamenteuses auront lieu surtout dans le rein, soit par compétition pour des voies de sécrétions actives, soit par modification du pH urinaire. De toutes façons, un ralentissement de l'élimination conduira à une augmentation de la durée de la présence du médicament dans l'organisme et donc à des risques d'accumulation.

1.4. Interactions médicamenteuses au niveau de la métabolisation.

Cette métabolisation peut être modifiée de façon quantitative ou de façon qualitative :

- quantitative :
accélération de la métabolisation par Induction Enzymatique.
ralentissement de la métabolisation par Inhibition Enzymatique.
- qualitative :
certaines voies métaboliques qui n'étaient pas préférentielles peuvent devenir des voies privilégiées.

1.5. Interactions médicamenteuses pharmacologiques.

Elles consistent en des phénomènes de synergie ou de potentialisation, soit en des phénomènes d'antagonisme par interaction :

- soit sur le même site d'action
- soit sur des sites différents mais liés physiologiquement.

2. RISQUES A L'ARRET BRUTAL D'ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES.

2.1. Risques d'interaction médicamenteuse au niveau de la résorption gastro-intestinale.

Les facteurs d'interactions importants a priori à ce niveau sont :

- le pH.
- la vidange gastrique.
- le débit sanguin intestinal.
- la formation de complexes non résorbables.

2.1.1. Les variations de pH.

Les alcalinisants comme le bicarbonate de sodium diminuent la résorption des acides faibles.

Les acidifiants comme l'acide citrique, à l'inverse, diminuent la résorption des bases faibles.

Les variations de pH ne présentent qu'un faible risque d'accident à l'arrêt de l'association.

2.1.2. La formation de complexes.

La complexation avec des substances non résorbées, comme la Colestyramine, de principes actifs à caractère acide ou comportant des groupements OH libres, comme la Warfarine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les Sulfamides, nécessitera une adaptation de la posologie.

SUBSTANCE COMPLEXANTE	COMPOSES COMPLEXES
Colestyramine	Warfarine anti-inflammatoires non stéroïdiens Sulfamides
Kaolin	Digoxine Lincomycine

Il convient donc d'être aussi vigilant à la mise en place du traitement associant ces différents produits qu'à l'arrêt du traitement. Les taux plasmatiques des principes actifs à marge thérapeutique étroite devront être contrôlés et réadaptés à l'arrêt de la substance complexante.

2.2. Risques au niveau de la distribution.

Ces interactions médicamenteuses concernent surtout des problèmes de défixation sur les protéines plasmatiques et notamment sur l'albumine. Une défixation sur les protéines plasmatiques d'un principe actif par un autre aura des conséquences d'autant plus marquées que le produit déplacé était auparavant fortement fixé : la fraction libre sera proportionnellement plus grande, d'où une beaucoup plus grande diffusion. Cette diffusion beaucoup plus grande impliquera un effet beaucoup plus marqué, ce qui contribuera aussi à la nécessité d'une adaptation posologique.

Exemple :

Warfarine, COUMADINE®.

Phénylbutazone, BUTAZOLIDINE®.

A la mise en place du traitement, il y a augmentation de l'activité de l'anticoagulant et risque d'accidents hémorragiques. Il y a une faible différence dans les concentrations plasmatiques de Warfarine en présence ou en absence de phénylbutazone, en revanche la concentration tissulaire de Warfarine est fortement augmentée par la phénylbutazone, car l'anticoagulant déplacé va se fixer sur les tissus, ce qui diminue son pouvoir anti-coagulant. A l'arrêt de l'anti-

inflammatoire, la warfarine se fixe de nouveau aux protéines, ce qui risque de provoquer une thrombose.

Ainsi on rappellera :

Les composés fortement liés au protéines plasmatiques :

salicylates	indométacine	thiopental
phénylbutazone	sulfempyrazone	tolbutamide
oxyphenbutazone	probenecide	chlorpropamide
acide mefenamique	coumariniques	diazoxide
acide flufenamique	phenytoine	acide étacrynique
acide tiénilique	pénicilline	sulfonamide
acide nalidixique	clofibrate	methotrexate

Interactions médicamenteuses par déplacement de fixation protéique.

Médicaments fortement liés aux protéines	Médicaments moyennement liés, donc déplacés	Effets indésirables à la mise en place du traitement	Risques à l'arrêt de l'association.
phénylbutazone	coumarinique	hémorragie	thrombose
indométacine	tolbutamide	hypoglycémie	hyperglycémie
Quinidine	Digoxine	Toxicité accrue Augmentation de la concentration plasmatique de la digoxine	Diminution de la digoxémie Insuffisance cardiaque

Le problème posé par ce type d'interaction, concerne surtout les substances présentant une liaison protéique et une marge thérapeutique étroite. Ceci implique une modification de posologie, choix qui s'avère souvent difficile (si la posologie est trop réduite, on risque une insuffisance d'effet).

Enfin, il existe des problèmes de chronologie. Schématiquement, une administration de la molécule "déplaçante" lors d'un traitement en cours, équilibré, est plus dangereux que l'inverse.

Il convient donc de faire attention lors de l'arrêt du traitement "déplaçant".

2.3. Interactions au niveau de la métabolisation.

Le processus de biotransformation est le plus souvent de nature hépatique et il aboutit à la formation de dérivés inactifs ou facilement éliminables.

Les médicaments peuvent agir à ces niveaux de différentes façons :

- certains sont inducteurs enzymatiques et stimulent l'activité des enzymes.
- d'autres sont inhibiteurs enzymatiques.

2.3.1. Stimulation des bio-transformations.

A la mise en place du traitement, on assiste à une diminution de la concentration du principe actif.

Si le métabolite est inactif, l'efficacité thérapeutique diminue.

2.3.2. Traitement associant une induction enzymatique à un autre principe actif X.

Si l'association est stabilisée (réadaptation de la posologie du principe actif pour compenser la diminution de sa concentration). on observera à l'arrêt brutal de l'induction enzymatique une élévation brutale du taux de principe actif X.

Exemples :

inducteur enzymatique + anti-coagulants oraux :

arrêt de l'inducteur enzymatique.

d'où augmentation du taux d'anti-coagulants par baisse du métabolisme.

risque d'hémorragie.

A moyen terme, on sera amené à augmenter les doses du médicament dont la métabolisation est accrue. Ceci peut appuyer les effets du médicament voire le rendre toxique lorsque l'administration de la substance inductrice sera arrêtée.

Il faut toutefois nuancer ce danger potentiel de l'induction enzymatique car, en fait, le nombre de médicaments suffisamment actifs à cet égard est assez réduit. En outre, il faut quelques dizaines de jours pour que cet effet inducteur se manifeste et aussi une durée relativement élevée pour qu'il disparaisse.

Cela explique d'une part que ces effets ne soient ^{pas} ~~principalement~~ brutaux et d'autre part qu'ils soient parfois difficiles à déceler.

Principaux inducteurs enzymatiques :

- Barbituriques.
- Gluthétimides.
- Phénytoïne.
- Rifampicine.

Ainsi que :

- Meprobramate.
- Chlorpromazine.
- Anti-dépresseurs tricycliques.
- Primidone.
- Carbamazépine.
- Antipyrine.
- Phénylbutazone.
- Griséofulvine.

Exemple :

→ Barbiturique + Anti-coagulant/Warfarine.

On observe une diminution importante de l'activité anti-coagulante; celle-ci peut être réduite pendant plusieurs semaines et il sera nécessaire de doubler voire de quadrupler le dose initiale (concentration divisée par 3 en moyenne). Le retour à la normale, après arrêt des barbituriques, se fera en plusieurs jours voire en plusieurs semaines.

→ Rifampicine - tolbutamide :

Même comportement que précédemment.

Attention, la phénylbutazone est un inducteur vis à vis de l'aminophénazone, un inhibiteur vis à vis de Warfarine, Tolbutamide, Phénytoïne.

Substance inductrice	Substances affectées	Risques à l'arrêt
Rifampicine	Tolbutamide	Hyperglycémie
	Digitoxine	Toxicité accrue
	Contraceptif oral	Contraceptif plus efficace
Phénobarbital	Contraceptif oral	Contraceptif plus efficace
	Anti-coagulant coumarinique	Hypo-coagulabilité Hémorragie

2.3.3. Traitement associant un inhibiteur enzymatique et un autre médicament.

Cette inhibition va conduire dans un premier temps à une augmentation de la concentration du principe actif dans l'organisme et donc à une augmentation de ses effets thérapeutiques avec risques de manifestations toxiques, et dans un deuxième temps, c'est à dire à l'arrêt du traitement, à une diminution brutale de l'effet du principe actif.

L'effet inhibiteur apparaissant en général rapidement, les conséquences sont plus graves.

Exemple :

Le Tolbutamide associé à un inhibiteur enzymatique tel que le dicoumarol ou la phénylbutazone entraîne une augmentation du taux plasmatique de Tolbutamide pendant la durée de l'association, et une diminution de la glycémie. A l'arrêt de l'association, la glycémie doit être ajustée précisément.

De même, la théophylline associée à la troléandomycine voit sa concentration augmentée et une réadaptation posologique est nécessaire à l'arrêt de l'association car la théophyllinémie s'écroule et l'efficacité du traitement disparaît.

Principaux inhibiteurs enzymatiques.

Dicoumarol	Triméthoprim
Phénylbutazone	Disulfiram
Sulfaméthizole	Isoniazide
Nortriptyline	Oxyphenbutazone
Sulfaméthoxazole	Clofibrate
Cimétidine	Sulfadiazine
TAO	Chloramphénicole

2.4. Risques au niveau de l'élimination.

L'excrétion urinaire représente la voie majeure d'élimination des médicaments. Ainsi le ralentissement de l'élimination aboutira à une accumulation du principe actif et de ses métabolites et à l'arrêt de l'association, on observera une diminution brutale du taux de principe actif et donc de son efficacité. C'est essentiellement la sécrétion tubulaire qui est mise en cause et beaucoup moins la filtration glomérulaire.

La sécrétion tubulaire dépend de la concentration plasmatique totale et ces mécanismes de transport actifs sont saturables, comme tout phénomène actif, et par conséquent il en résulte des possibilités de compétition entre deux molécules, ce qui aboutira à la diminution de l'élimination de l'une d'entre elles (la moins affine pour l'enzyme transporteuse) et donc son accumulation.

Exemples de risques à l'arrêt de l'association.

- ➔ Dicoumarol, Phénylbutazone et Chlorpropamide : risques d'hypoglycémie pendant l'association puis d'hyperglycémie à l'arrêt.
- ➔ Quinidine et Digoxine : l'association de quinidine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de Digoxine imprévisibles, d'où risque d'intoxication digitalique. A l'arrêt on aura une brutale diminution du taux de Digoxine.

conclusion

L'association médicamenteuse est une pratique courante et les interactions médicamenteuses possibles sont dangereuses pendant le traitement mais également à l'arrêt brutal d'un des composants.

PARTIE IV
CONCLUSION

I PREVENTION DES MANIFESTATIONS A L'ARRET DES TRAITEMENTS.

Au terme de cette étude, quelques considérations pratiques s'imposent quant au diagnostic et à la prévention de ces accidents de sevrage.

1. CONNAITRE LES CAS LES PLUS FREQUENTS OU LES PLUS GRAVES.

1.1. Phénomènes de rebond.

On peut schématiquement mettre par ordre décroissant de gravité les familles thérapeutiques qui risquent d'entraîner, à l'arrêt brutal du traitement, un des phénomènes de rebond :

1. β -bloquant.
2. clonidine.
3. corticoïdes.
4. barbituriques.
5. anti-parkinsoniens de synthèse.
6. anti-dépresseurs tricycliques.
7. neuroleptiques.

1.2. Syndrome de sevrage.

Tous les médicaments entraînant une dépendance et à l'origine d'une toxicomanie potentielle sont à risque. Toujours par ordre décroissant on peut rappeler :

les dérivés morphiniques,
les corticoïdes,
les benzodiazépines,
les anti-parkinsoniens,
les neuroleptiques...

2. ENVISAGER LA POSSIBILITE D'UNE ETIOLOGIE IATROGENE PAR ARRET MEDICAMENTEUX DEVANT CERTAINS TABLEAUX CLINIQUES.

2.1. Accidents de rebond.

La reprise de la maladie antérieure, sous quelque forme que ce soit, atténuée, identique ou exagérée, est souvent de diagnostic facile, malade et médecin n'ignorant pas les faits passés.

Selon les médicaments on peut observer :

Insomnie, nervosité avec les benzodiazépines,
Rebond d'hypertension avec la clonidine,
Flambée inflammatoire, crise d'asthme à l'arrêt des corticoïdes...

2.2. Accidents de sevrage.

Les difficultés deviennent plus ardues lorsqu'il s'agit de reconnaître et d'affirmer un syndrome de sevrage. L'expression clinique, pas toujours complète peut en effet orienter vers un grand nombre de maladies.

- La confusion mentale a des causes multiples et il est primordial de ne pas méconnaître une hémorragie méningée, un accès pernicieux palustre, des troubles métaboliques, une méningite...
- Des sueurs accompagnées de fièvre peuvent orienter vers une maladie infectieuse.
- Une première crise épileptique, toujours considérée comme un événement sérieux, conduit à des investigations nombreuses et parfois à un traitement symptomatique inutile.

Devant ces symptômes isolés ou associés (confusion mentale, crise épileptique, sueurs, tachycardie, fièvre, tremblement), le sevrage d'un médicament comme le sevrage alcoolique doit être discuté parmi les hypothèses diagnostiquées et inciter à reprendre l'interrogatoire du malade et de son entourage en insistant sur les traitements antérieurement suivis, leur date d'institution et d'abandon et leur posologie.

3. RESPECTER LES MODALITES D'ARRET DU TRAITEMENT PROPOSEES PAR LE FABRICANT OU DECRITES DANS LA LITTERATURE.

3.1. Longueur du traitement.

→ Traitement suffisamment long pour éviter tout phénomène de rebond dû à un arrêt trop précoce avant guérison totale :

Corticoïdes,
Anti-coagulants oraux,
Anti-dépresseurs,
Anti-épileptiques.

→ Traitement suffisamment court, en cures discontinues, pour éviter la survenue d'une dépendance :

Barbituriques.
Benzodiazépines.
Psychostimulant.
Analgésiques morphiniques.

3.2. Arrêt progressif.

Par instauration de posologies lentement dégressives et sous surveillance, l'arrêt progressif est particulièrement indiqué dans le cas :

- des corticoïdes.
- des anti-dépresseurs tricycliques.
- des anti-parkinsoniens anticholinergiques lors du passage à la dopathérapie.
- de la clonidine.
- des β -bloquants.

3.3. Association d'un traitement correcteur lors de la suspension du traitement.

Ainsi l'administration d'hydrocortisone est utilisée pour restaurer la fonction surrénalienne lors du sevrage de certains corticoïdes de synthèse.

Enfin ne jamais oublier que malgré la description de modalités d'arrêt, celles-ci ne peuvent avoir qu'une valeur d'indication tant les risques sont individuels.

4. CRITERE DE SUSPENSION DE TRAITEMENT.

Un contraste flagrant existe entre la richesse des documents scientifiques pour la mise en place d'un traitement et la pauvreté d'informations objectives sur les critères de guérison ou de normalité. Cette situation expose le prescripteur à prolonger abusivement sa thérapeutique avec le risque d'installation d'une toxicité potentielle et la création d'un nouvel état d'équilibre.

Le problème posé concrètement sera donc :

- de définir les critères de guérison qui justifient la suspension du traitement.
- de rationaliser et d'adapter la décision de sevrage.

L'absence de schéma théorique satisfaisant conduira à prévoir une surveillance régulière clinique et biologique des patients.

5. LE PROBLEME DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT EN CAS D'ANESTHESIE.

On considère actuellement qu'il y a peut-être moins de danger à poursuivre le traitement en se munissant de toutes les garanties en cas d'accident per-opératoire qu'à l'interrompre soudainement au risque de déséquilibrer le malade.

Il n'y a que peu de médicaments qui justifient une période de sevrage obligatoire avant anesthésie :

- les IMAO seront interrompus 2 semaines avant l'intervention.
- la lévodopa sera interrompue 6 heures à l'avance.
- les anti-diabétiques oraux seront remplacés par l'insuline et les anti vitamine K par l'héparine, mieux adaptables durant l'intervention.

La plupart des autres médicaments ne doivent plus être interrompus et seront poursuivis jusqu'à l'intervention. Il suffit de prévoir leurs effets sur le déroulement de l'anesthésie (interactions cinétiques et pharmacologiques).

6. PRIVILEGIER LA RELATION PATIENT - TRAITEMENT.

6.1. Les problèmes posés.

L'observance a un rôle prépondérant dans l'arrêt d'un traitement. En effet comme nous avons pu le voir, l'arrêt d'un traitement est fréquemment le fait du patient.

Plusieurs raisons peuvent l'amener à arrêter son traitement :

→ Les effets indésirables trop importants rendent le traitement difficilement acceptable, surtout s'il s'agit d'un traitement au long cours.

La polymédication peut entraîner une sélection arbitraire de la partie du traitement la plus importante.

→ Les effets du traitement trop longs à apparaître mettent en doute l'utilité de la thérapeutique.

→ Un aspect moins attendu des arrêts de traitement est celui des régimes associés à certains traitements : régime hyposodé et hypocalorique en cas d'hypertension, régime hypocalorique dans le cas du diabète, des hypercholestérolémies... La poursuite des traitements sans leur régime associé, car trop contraignant, risque de modifier l'efficacité du traitement et peut nécessiter une réadaptation posologique.

6.2. Les solutions.

Tout ceci tend à prouver que lorsque l'arrêt du traitement est le fait du patient, c'est essentiellement par ignorance et par mauvaise information de celui-ci.

Pour parvenir à régler ce problème, quelques propositions peuvent être faites.

6.2.1. L'instauration du traitement.

Lors de la mise en place du traitement, le malade devra être informé de l'utilité de celui-ci et du rôle de chaque médicament. Ainsi la prescription des médicaments particuliers, exposant à des accidents de rebond ou de sevrage doit donc toujours être accompagnée de "recommandations" auprès du malade. Ce dernier doit être prévenu qu'il ne doit pas arrêter brusquement, de lui-même, sa thérapeutique, mais aussi des que effets indésirables peuvent apparaître, le tout sans l'affoler.

De même une certaine entente doit être établie entre patient-médecin-pharmacien pour qu'au moindre doute, le patient n'hésite pas à demander conseil.

6.2.2. La poursuite du traitement.

Là, intervient plus particulièrement le pharmacien. En effet c'est au moment des renouvellements d'ordonnance que celui-ci peut rappeler au patient l'utilité de chacun de ces médicaments. Il peut aussi signaler la limite de validité de l'ordonnance qui nécessite une nouvelle consultation et évitera une fenêtre thérapeutique involontaire dans le traitement.

Ce qui nous amène à poser le problème de la délivrance de produits sur liste sans ordonnance. Si le pharmacien connaît le patient et donc son traitement, il peut avancer le produit sans ordonnance sans crainte d'aller au delà de ses fonctions. En revanche, dans le cas d'un malade inconnu du pharmacien la décision de délivrer ou non sera beaucoup plus délicate. L'interrogatoire sera à la base de cette décision et devra être mené judicieusement.

Si le traitement présenté par le malade appartient à une classe à risque à l'arrêt du traitement, il est, me semble-t-il, du devoir du pharmacien de dépanner la personne. Les solutions sont alors diverses :

- soit délivrance du nombre de comprimés pour passer le week-end et permettant la consultation rapide du médecin. La régularisation des papiers se fera après cette consultation d'urgence et permettra de délivrer le reste de la boîte.

→ soit délivrance d'une boîte complète à la vue d'une ordonnance périmée.

Pour éviter ces problèmes de délivrance il serait intéressant de sensibiliser les patients de la péremption des ordonnances, même si le traitement prescrit est le même depuis des années. Ainsi, en voyage, et même pour un petit déplacement, il serait préférable que tout patient sous traitement au long cours conserve sur lui une ordonnance de ces médicaments même à la limite de la péremption. De plus, le fait de conserver sur lui l'ordonnance en cours peut se révéler utile en cas d'hospitalisation d'urgence.

Un autre moyen de contrôle du bon suivi du traitement est le dosage périodique du taux thérapeutique efficace surtout dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite. On peut donc rappeler ici quelques valeurs [4] :

DCI	Concentrations thérapeutiques plasmatiques
Acide valproïque	50 à 100 mg/l
Carbamazépine	2 à 10 mg/l
Clonazépan	10 à 15 µg/l
Ethosuximide	40 à 60 mg/l
Phénobarbital	10 à 25 mg/l
Phénytoïne	5 à 15 mg/l
Primidone	5 à 10 mg/l
Progalide	≈ 800 µg/l
Barbituriques	12 à 25 mg/l
Carbamates	22 à 44 mg/l
Meprobamate	10 mg/l

DCI	Concentrations thérapeutiques plasmatiques
Amitriptyline	60 à 240 µg/l
Butriptyline	80 à 200 µg/l
Clomipramine	100 à 200 µg/l
Imipramine	50 à 250 µg/l
Nortriptyline	50 à 150 µg/l
Protriptyline	70 à 250 µg/l
Maprotiline	150 à 300 µg/l
Miansérine	40 à 50 µg/l
Viloxazine	≈ 1000 µg/l
Lithium	0,5 à 0,8 mmol/l

6.2.3. A l'arrêt du traitement.

Si l'arrêt du traitement est décidé d'un commun accord entre patient et médecin, le sevrage est adapté au cas particulier et peut donc suivre un des protocoles d'arrêt précédemment proposés.

En revanche, s'il s'agit d'un oubli ou d'un manque provisoire de traitement, le patient devra respecter la posologie habituelle et ne pas se lancer dans des modifications de posologies selon son intuition. Pour prévenir ce risque de modification de dose par le patient, le pharmacien devra bien le sensibiliser lors de la délivrance et lui faire admettre que la posologie est déterminée par le médecin et qu'il est le seul à pouvoir la modifier.

7. CONCLUSION.

L'arrêt d'un traitement médicamenteux apparaît donc à la fin de ce travail comme une partie aussi importante que la simple mise en place du traitement.

Même si les effets indésirables à l'arrêt ne se produisent pas systématiquement, il est bon de sensibiliser les patients, mais aussi le corps médical, de l'importance d'un arrêt bien mené.

Dans l'avenir, les cartes à puce contenant toutes les dernières données médicales permettront, d'une part de mieux suivre le patient (taux plasmatiques efficaces, derniers traitements en cours, derniers résultats d'examens), d'autre part de pouvoir diagnostiquer plus facilement les problèmes de sevrage.

La prise de conscience de l'importance d'un bon arrêt de traitement est une mesure de prévention fondamentale et peut éviter bien des frais à la société.

La balle est donc dans notre camp : à nous, pharmaciens, médecins d'éduquer les patients pour une meilleure thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Alderman, Davis, Gerber, Robb.
Anti-hypertensive drug therapy withdrawal in a general populatio.
Arch. Intern. Med. 1986, 146, (7), 1309-1311.
- [2] Andrejak M., Osterdan.
Danger de l'arrêt brutal des médicaments cardiovasculaires prescrits au long cours.
Le Concours méd., 1989, 111, (23), 1963-1969.
- [3] Anonyme
Risque de l'arrêt brusque des inhibiteurs calciques.
Concours Méd., 1986, 108, 3851.
- [4] Aulagner G., Calop J.
Incompatex 1991.
S.E.M.P. Ed. Paris, 1991.
- [5] Ballon R., Vikram K., Yeragami.
Lithium discontinuation : withdrawal or relapse ?
Compr. psychiatry, 1988, 29, (3), 330-334.
- [6] Betermiez B., Delahousse, Pedinielli.
Les anticholinergiques au cours des traitements neuroleptiques : intérêt et sevrage.
Encéphale, 1986, 12, (4), 169-174.
- [7] Betermiez B., Mion JP., Rosa A.
Les anti-épileptiques : indications thérapeutiques, effets secondaires, interactions médicamenteuses.
Thérapie, 1987, 42, 27-31.
- [8] Bernard J., Levy J-P., Varet B. et coll.
Hématologie (6ème édition).
Masson Paris, 1983, 292-340.
- [9] Bismuth C., Le Bellec M., Dally S.
Dépendance physique aux benzodiazépines.
La Nouvelle Presse Médicale, 1980, 9, (28), 1941-1945.

- [10] Bourin M., Urbanick J.
Dépendance et syndrome de sevrage aux benzodiazépines.
La Revue de Médecine, 1982, 39, 2051-2054.
- [11] Bricaire M., Guillaume B., Luton J-P.
Le sevrage d'une corticothérapie prolongée, entretien de Bichat.
Théra., 1980, 189-192.
- [12] Bricard H., Moulin M., Fauchon G., Gerard J-L.
Psychotropes et anesthésie.
Thérapie, 1983, 38, 519-528.
- [13] Canonica JN., Saviuc P.
Accidents thérapeutiques médicamenteux dans le recrutement d'un service d'urgence pendant 5 mois: Bilan de 4056 admissions.
Thèse de Médecine, Grenoble I, 1985.
- [14] Chapillon M., Fosse A., Grison P., et al.
Convulsions itératives après sevrage brutal aux benzodiazépines.
Ann Fr Anesth Réanim, 1987, 6, (6), 525-527.
- [15] Cibis.
Bases pharmacologiques et cliniques de l'emploi des béta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque.
Supplément de JAMA, 1989, 6-13.
- [16] Colonnal L., Zann M.
Quand arrêter un anti dépresseur?
Gazette médicale de France, 1983, 90, (29), 2829-2831.
- [17] Cossard C., Lavaud F., Mulette T.
Utilisation pratique des corticoïdes en pneumologie courante chez l'adulte.
Sidem Ed. Paris, 1988, 66-68.
- [18] Cowen PJ, Nutt DJ.
Abstinence symptoms after withdrawal of tranquilising drugs: is there a common neurochemical mechanism?
The lancet, 1982, 360-362.

- [19] Créatin-Maitenaz V., Matza L.
Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, 1988, Grenoble I.
- [20] Crof, Rude et al .
Abrupt withdrawal of beta adrenergic blockade therapy in patient with myocardial infarction: effects on infarct size, left ventricular function, and hospital course.
Circulation, 1986, 73, (6), 1281-1290.
- [21] Delespesse G.
La corticothérapie.
Upjohn Ed. Paris, 1981, 31-33.
- [22] Desmonds JM., Marty J.
Anesthésie et bêta bloquant.
Thérapie, 1980, 35, 147-154.
- [23] Dilsalver SC.
Heterocyclic antidepressant, Mono Amine Oxydase Inhibitor, and neuroleptic withdrawals phenomena.
Prog Neuro Psycho Pharmacol Biol Psychiatry, 1990, 14, (2), 137-161.
- [24] Dordain 1981.
Convulsions lors du sevrage brutal de benzodiazépines: 7 observations.
Rev. de Médecine de Clermont Ferrand, 1981, 3, 215-222.
- [25] Dordain, Decamps, Lavarenne, Zarifian.
Facteurs favorisant les convulsions lors du sevrage brutal aux benzodiazépines.
Thérapie, 1983, 38, 582-587.
- [26] Escousse A., Pradalier A.
La tolérance aux médicaments.
in *Pharmacologie Clinique, Bases de la thérapeutique.*
Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1988.

- [27] Feldman, Kaye, Lannon.
Parkinson's disease : follow up after "drug holiday" ..
J. Clin. Pharmacol., 1986, 26, (8), 662-667.
- [28] Fiessinger J.K, Aiach M.
Le relais des traitements héparines AVK.
La revue du praticien, 1988, E38, (15), 944-951.
- [29] Flamenbaum W., Cohen N.
La décision d'arrêter un traitement médicamenteux ou "the decision to unmedicate".
JAMA, 1985, 253, 687-688.
- [30] Franks, Bulpitt, Hartley.
Mortality in patients who have their hypertensive therapy changed.
J. Hypertens., 1989, 7, (7), 577-584.
- [31] Gaillard Ph, Degiovanni A,
Les manifestations du sevrage aux psychotropes.
Revue de médecine de Tours, 1984, 18, 1026-1028.
- [32] Gaio J-M.
Extrait de son intervention orale sur l'arrêt des traitements anti épileptiques.
Forum Santé de Grenoble Nov. 1990.
- [33] Gardos G, Laury G.
Syndrome de sevrage après suppression d'un traitement par les neuroleptiques.
Médecine et hygiène, 1980, 38, 2380-2384.
- [34] Gary R., Schmidt, A.Schuna A.
Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine.
Clin. Pharm., 1988, 7, 772-774.
- [35] Gavend , Roux.
Pharmacodépendance engendrée par les substances psychotropes.
Sem hôp, 1986, 62, (27), 2107-2125.

- [36] Genton P.
Benzodiazépines: dépendance et sevrage.
Bulletin Veille Sommeil, 1990, 20-23.
- [37] George V., Castot A., Bidault I.
Existe-t-il un syndrome de sevrage spécifique aux antiparkinsoniens non dopaminergiques ?
Thérapie, 1987, 42, 339-341.
- [38] Geraud B.
Sevrage des opiacées et médecin de famille.
La revue Prescrire, 1987, 7, (61), 23-24.
- [39] Gerber J-C., Nies A-S.
Abrupt withdrawal of cardiovascular drugs.
New Engl. J. Med., 1979, 301, 1234-1235.
- [40] Gerson M.
La dépendance aux benzodiazépines
La revue Prescrire, 1987, 7, (63), 125-126.
- [41] Giroud JP.,
Pharmacologie Clinique, Bases de thérapeutique.
Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1988.
- [42] Guérot.
Y-a-t-il des accidents de sevrage avec les dérivés nitrés et les anticalciques ?
Thérapie, 1985, 40, 35-39.
- [43] Guillaume B., Molinie P., Luton J-P.
Comment arrêter une corticothérapie ?
La revue du praticien, 1980, 30, (32), 2141-2143.
- [44] Hanin B., Marks J.
Dépendance aux benzodiazépines et syndrome de sevrage.
Revue de la littérature psychiatrique et psychobiologique, 1988, 3, 347-364.

- [45] Hardy M.C.
Savoir terminer un traitement anti dépresseur (How to stop anti depressant treatment)
Revue du Praticien, 1985, 35, (36 bis), 2227-2230.
- [46] Houston MC.
Beta adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases.
Am Heart J., 1988, 116, (2, part 1), 515-523.
- [47] Huet Y., Rapin M.
Le sevrage des médicaments.
Revue du Praticien, 1982, 32, (41/42), 2731-2735.
- [48] Hughes F-C., Lejeune C-I.
Les accidents de sevrage aux glucocorticoïdes de synthèse.
Thérapie, 1984, 39, (4), 395-401.
- [49] Hughes F-C., Mougeot G.
Les accidents liés à l'arrêt d'un traitement antihypertenseur.
Gazette médicale de France, 1982, 89, (6), 539-545.
- [50] Imbs J-L., Welsh M.
Rebond hypertensif à l'arrêt des antihypertenseurs.
La lettre du pharmacologue, 1987, 1, (3), 82-83.
- [51] Jawahar L., Mehta, Larry M. Lopez.
Rebound hypertensive following abrupt cessation of Clonidine and metoprolol.
Arch. Inter Med, 1987, 147, 389-390.
- [52] Jouhet P.
Aspects neurobiologiques de la dépendance aux morphiniques et processus de sevrage.
Actualités psychiatriques, 1983, 5, 9-18.

- [53] Lagier G.
Troubles possibles après arrêt d'un traitement prolongé par les benzodiazépines (toxicomanies exclues).
Thérapie, 1985, 40, 51-57.
- [54] Lajeunesse C.
Sevrage des benzodiazépines.
Sem Hôp., 1986, 62, (48-49), 3879-3882.
- [55] Laplane D,
Sur quelques sevrages dangereux en neurologie,
Revue du praticien, 1979, 29, (1), 63-65.
- [56] Laplane D., Baulac M., Lacomblez L.
Convulsion 12 heures après la prise d'une benzodiazépine à demi-vie courte.
La Presse Médicale, 1988, 17, (9), 439.
- [57] La Varenne J.
Effets indésirables des inhibiteurs calciques.
Thérapie, 1989, 44, 197-200.
- [58] Le Bellec M., Bismuth C., Lagier G. et Dally.
Syndrome de sevrage sévère après arrêt des benzodiazépines.
Thérapie, 1980, 35, 113-118.
- [59] Le Bellec M., Georges U.
Sevrage aux antiparkinsoniens non dopaminergiques.
J. de toxico. clinique et expérimentale, 1985, 5, (1), 47-53.
- [60] Letellier Ph., Ballière AM., Agron L., Villet R.
L'arrêt des médicaments: Attention!
NPH Médecine, 1981, 1, (9), 607-620.
- [61] Loiseau P., Gastaut H.
Quand commencer et quand arrêter un traitement anti-épileptique ?
Conc. med., 1978, 100, 2031-2035.

- [62] Loiseau P., Henry A., Prissard A.
Considérations sur l'arrêt des traitements anti-épileptiques.
Bordeaux Méd., 1972, 5, 2631-2642.
- [63] Loo H., Olie J-P.
Problèmes liés à l'arrêt des antidépresseurs et du lithium.
Thérapie 1984, 39, (4), 403, 410.
- [64] Loupi E., Ponchon AC., Descotes J.
Stop médicaments: attention!
Lyon Pharmaceutique, 1984, 35, (6), 375-377.
- [65] Louvel E.
Approche biochimique de la pharmacodépendance aux opiacées.
J. psy. biolo. et théra., 1982, 2, (G), 86-95.
- [66] Marciani, Gothan.
Effects of drug withdrawal on location of seizure onset.
Epilepsia, 1986, 27, (4), 423,-431.
- [67] Marty J., Mantz J.
Quels médicaments arrêter avant une anesthésie générale ?
La revue du praticien, 1986, 36, (52), 3037-3041.
- [68] Matillon, Biron.
Enquête de consommation médicamenteuse. Place de l'automédication et de l'observance médicamenteuse.
LYON Méd., 1980, 243, 661-667.
- [69] Menard P., Richard D.
Les dangers de l'arrêt brutal d'un traitement.
Les Actualités Pharmaceutiques, 1986, (229), 86-91.
- [70] Mizon JP, Rosa A,
Accident de sevrage: médicaments anti parkinsoniens et neuroleptiques,
Thérapie, 1984, 39, (4), 421-425.

- [71] Nicolle M-H.
Sevrage des barbituriques.
Thérapie, 1984, 39, (6), 705-708.
- [72] Olivera, Evans.
Chronic anticholinergic administration : dependance syndroma and treatment.
Curr. Ther. Res. 1988, 44, (2), 325-328.
- [73] Oller-Daurella L, Oller L.
Suppression of anti-epileptic treatment.
Eur. Neurol., 1987, 27,106-113.
- [74] Ostermann G., Witchitz G.
Les β -bloquants : de la pharmacologie à la prescription.
Editions médicales SPECIA, 1986.
- [75] Pasty M., Koepsell D., Wagner E. et al
Risque relatif de survenue d'une cardiopathie ischémique associé à l'arrêt récent d'un traitement bêta-bloquant.
JAMA, 1990, 2, (11), 537-543.
- [76] Plouin P-F.
Symptômes et complications cardiovasculaires au sevrage du traitement β -bloquant. Implications pratiques.
Thérapie, 1984, (39), 379, 390.
- [77] Raftery E.B.
Cardiovascular drug withdrawal syndrome. A potential problem with calcium antagonist ?
Drugs, 1984, 28, (5), 371-374.
- [78] Ram S-V., Engelman K.
Arrêt brutal d'un traitement par la clonidine.
JAMA éd. française, 1980, 2, 169, 172.
- [79] Sadoul P.
Maladies chroniques des bronches : 100 questions du praticien.
Ed. SPECIA, Paris, 1982.

- [80] Sally, Lenke M., Carl, Gruetter A.
Dissociation of cysteine and glutathione levels from nitroglycerin induced relaxation.
European J. of Pharmacol., 1985, 111, 85-95.
- [81] Samama M. et le comité de rédaction de la lettre médicale.
Les héparines de bas poids moléculaire.
La Lettre médicale, 1991, (124), 110-118.
- [82] Schlienger J-L., Simon C., Vignon F.
Fièvre prolongée au cours d'un syndrome de sevrage aux corticoïdes avec intégrité de la fonction surrénalienne.
Sém. Thér., 1986, 62, (26), 2017-2020.
- [83] Simon, Lecrussier.
Effets secondaires et dangers des benzodiazépines.
Nouvelle Presse Médicale, 1982, 11, (4), 2999-3002.
- [84] Slama R., Tissier.
Les accidents de sevrage médicamenteux: problèmes spécifiques posés par des traitements au long cours.
Concours Médical, 1984, 106, (32), 3083-3085.
- [85] Spach M.O., Steimer C., Bloch R.
Manifestations cliniques et biologiques à l'arrêt d'un traitement prolongé par la clonidine.
La nouvelle presse méd., 1977, 6, 1201.
- [86] Turhan A., Rotellar C., Landais P., Gründfeld J-P.
Les accidents provoqués par l'arrêt brutal des antihypertenseurs (sauf β -bloquants).
Thérapie, 1984, 39, (4), 391-393.
- [87] Vergoz D.
Arrêt des traitements AVK.
Concours Méd., 1978, 7, 1131-1133.
- [88] VIDAL 1991.
O.V.P., Edition du Vidal, Paris.

- [89] Vital Durand D., Fournier G., Evreux, J-C., Levrat R.
Infarctus myocardique après sevrage brutal d'un anticalcique.
Presse Méd., 1986, 15, 121-122.
- [90] Vital Durand D., Laville M.
Attention au sevrage brutal de certains médicaments.
Tempo Médical, 1986, (225), 47-56.
- [91] Walden RJ., Tomlison B., Bhattacharyee P. et al.
The beta adrenergic blockade withdrawal phenomenon.
J. Pharmacol., 1983, 14, (suppl 2), 35-48..
- [92] Walker PR., Marshall AJ., Farr S.
Abrupt withdrawal of atenolol in patient with severe angine; comparaison with the effect of traitement.
Br. Heart J., 1985, 53, (3), 276-282.
- [93] Weller MN., Ronald A., William V., et al.
Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine.
Am. J. Psy, 1983, 140, (11), 1515-1516.

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est :

LES DANGERS DE L'ARRET BRUTAL D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.

CANDIDAT : M^{elle} Bénédicte CAMENA D'ALMEIDA

VU

GRENOBLE, le 2. 10. 94

Le Président du Jury

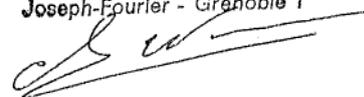


VU

GRENOBLE, le 8. 10. 1994

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble 1



A. NEMOZ



[Données à caractère personnel]

RESUME

Parmi les effets indésirables des traitements, les manifestations cliniques liées à l'interruption brutale d'un médicament sont les plus tardives et les plus mal connues. Les syndromes de sevrage sont habituels avec certains médicaments, mais leur diagnostic peut être difficile si le médecin n'a pas connaissance de l'interruption thérapeutique.

Le but de ce travail est de décrire :

- l'ensemble des symptômes qui peuvent se développer à l'arrêt des traitements,
- les facteurs favorisants,
- les différentes méthodes de prévention
- les traitements à mettre en place.

Enfin, nous essayerons de voir quelle attitude le patient, le médecin et le pharmacien pourraient adopter pour prévenir ce risque.

MOTS-CLES

ARRET DES TRAITEMENTS
CARDIOVASCULAIRES (médicaments)
PSYCHOTROPES
CORTICOIDES