

Prescription et suivi des traitements psychotropes

Nicolas FRANCK

CH Le Vinatier

& Institut des Sciences Cognitives

Antidépresseurs

Principaux médicaments commercialisés

- IMAO: iproniazide (Marsilid[®]), moclobémide (Moclamine[®]), toloxatone (Humoryl[®]).
- ADT: imipramine (Tofranil[®]), clomipramine (Anafranil[®]), amitryptiline (Laroxyl[®]), doxépine (Quitaxon[®]), maprotiline (Ludiomil[®]), etc.
- IRS: citalopram (Séropam[®]), fluoxétine (Prozac[®]), fluvoxamine (Floxyfral[®]), paroxétine (Deroxat[®]), setraline (Zoloft[®])
- IRSNa: venlafaxine (Effexor[®]), milnacipram (Ixel[®])
- Autres: viloxazine (Vivalan[®]), mirtazapine (Norset[®]), etc.

Indications psychiatriques des AD

- **Episodes dépressifs majeurs** (tous les AD). En pratique: dépressions suffisamment sévère pour être traitées (états dépressifs névrotiques, réactionnel, involutif ou accès dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire), dépression associée à une psychose (nécessitant l'adjonction d'un antipsychotique), traitement prophylactique du fait d'un épisode dépressif récent (seul^t si dépression unipolaire). Efficacité de 60-65% dans le trait^t d'un épisode aigu.
- **Trouble obsessionnel compulsif** ou TOC (clomipramine, sertraline, paroxétine, fluvoxamine, fluoxétine). Efficacité en dehors d'une comorbidité dépressive.
- **Trouble panique avec ou sans agoraphobie** (clomipramine, citalopram). Efficacité en dehors d'une comorbidité dépressive.

Indications non psychiatriques des AD

- **Enurésie** (clomipramine 10-30 mg le soir, amitriptyline 10-50 mg/jour, imipramine 10-50 mg:jour)
- **Algies rebelles** (amitriptyline 75-30 mg/jour, imipramine 75-150 mg/jour): névralgie faciale, névralgie post-zoostérienne, algodystrophie, migraine, céphalées et algies rebelles d'origine neurologique ou cancéreuse, en particulier douleurs de désafférentation permanentes.
- Akinésie de la maladie de parkinson (clomipramine, imipramine ou viloxazine, hors AMM), en association avec un antiparkinsonien.
- Cataplexie de la narcolepsie (10-75 mg/jour d'imipramine ou de clomipramine le soir, hors AMM)

Interactions médicamenteuses des IRS

- **IMAO** et **Li**: risque de syndrome sérotoninergique
- fluvoxamine: inhibition du métabolisme du propranolol, de la warfarine, de la théophylline, du bromazépam, de la **carbamazépine** et de l'antipyrine; inhibition de la déméthylation des ADT.
- fluoxétine: inhibition considérable de l'hydroxylation des ADT (CYP₄₅₀ II D6); inhibition du métabolisme de la **carbamazépine**, et du diazépam; réduction de la clairance de la digoxine
- paroxétine: augmentation de l'effet des **anticoagulants oraux**
- sertraline et citalopram: peu d'interactions

EI des ADT

- Liés à la nature même de la maladie (nécessitant une surveillance attentive car ils peuvent être sévères):
 - Réactivation anxieuse, délirante ou hallucinatoire
 - Inversion trop rapide de l'humeur, voire **virage maniaque; levée de l'inhibition** (risque suicidaire)
- Liés aux effets périphériques des substances (le plus souvent bénins et cédant à la poursuite du traitement ou à une réduction posologique):
 - Effets anticholinergiques (ou atropiniques): bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie, troubles de l'accommodation, élévation de la PIO, dysurie et risque de **rétention urinaire** (si obstacle cervico-urétral), délire, syndr confus
 - Effets adrénolytiques: hypoTA orthostatique, impuissance

EI des ADT (suite)

- Liés aux effets centraux:

- somnolence ou sédation en début de traitement (effet antihistaminique)
- tremblements, **crises convulsives** sur terrain prédisposé (le risque d'apparition de convulsions augmente à partir de 250 mg/j), état confusionnel transitoire, syndrome sérotoninergique en association

- Autres EI:

- prise de poids
- **troubles de la conduction ou du rythme** (à doses élevées)
- troubles endocriniens: hypertrophie mammaire, galactorrhée, bouffées de chaleur
- réactions cutanées allergiques
- hépatites cytolytiques ou choléstatiques (exceptionnelles)
- troubles hématologiques: hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie

EI des IRS

- **Effets psychiques et neurologiques**: levée de l'inhibition psycho-motrice (risque suicidaire), anxiété, insomnie, tremblements, somnolence, céphalées, confusion mentale, convulsions, dyskinésies bucco-faciales (en association), akathisie, syndrome sérotoninergique (en association)
- **Effets gastro-intestinaux**: nausées (25%), diarrhée, bouche sèche, œsophagite
- **Effets cutanés**: hypersudation, éruptions maculo-papuleuses, urticaire, œdème polymorphe, vascularite, syndrome de Lyell, éruption+fièvre+arthralgies (maladie sérique)
- **Autres**: **hyponatrémie** par sécrétion d'ADH, élévation des transaminases, hépatite cytolytique, hypoglycémie

Instauration du traitement

- Initiation progressive (en fonction de la clinique et de la tolérance) jusqu'à la posologie efficace
- Possibilité d'utiliser 1 seule prise par jour (demi-vie d'élimination des antidépresseurs > 12 heures, sauf pour milnacipran, venlafaxine, tianeptine, IMAO A qui requièrent 2 à 3 prises par jour), ce qui favorise l'observance thérapeutique
- Facteur principal d'échec à un traitement antidépresseur: prescription à des posologies insuffisantes
- Patient à revoir régulièrement (une fois par semaine les 3 premières semaines): évaluer la tolérance, l'évolution symptomatique, la nécessité d'ajustement posologique ou de coprescription (anxiolytique, hypnotique)

Conduite du traitement

- Un traitement sédatif peut être associé à un antidépresseur (benzodiazépines, neuroleptiques sédatifs à faibles doses : lévomépromazine = Nozinan[®], cyamémazine = Tercian[®]).
- Les benzodiazépines ne protègent pas de la levée de l'inhibition qui apparaît dans les 48 à 72 heures après introduction de l'antidépresseur
- Les antidépresseurs de nouvelle génération ont un index thérapeutique plus élevé que les imipraminiques, ils seront préférés en ambulatoire, notamment chez les sujets à risque (impulsivité, antécédents de passage à l'acte suicidaire). Ils sont également mieux tolérés que les imipraminiques, surtout lors de prescription au long cours, ce qui favorise l'observance thérapeutique

Conduite du traitement

- Un traitement antidépresseur ne peut être considéré comme inefficace qu'après vérification du diagnostic (recherche de co-morbidités), de l'observance, de la posologie et de la durée de prescription (au moins 4 semaines)
- La CAT face à une réponse insuffisante consiste à changer de classe d'antidépresseur
- Avant d'évoquer une dépression résistante (indication d'ECT) il faut avoir eu recours à un antidépresseur imipraminique à posologie efficace
- La persistance de symptômes résiduels augmente significativement le risque de rechute et de récurrence

Modalités d'utilisation : ttt d'un EDM

- **Prozac**[®] 20mg/j (=1 gélule =1cp dispersible =graduation 20mg/5ml pour la solution buvable). La posologie est réévaluée après 3 semaines et peut être augmentée à **40 ou 60mg/j**.
- **Effexor**[®] 75mg/j en 3 prises (1 cp LP à 75mg). Après 2 semaines, augmentation à **150 mg/j** (2 cp à 75mg) si nécessaire. En cas de dépression sévère, on commence à cette posologie avec la possibilité d'augmenter à 225, voire à 350 mg/j par paliers de 25-50 mg. Surveillance TA (risque d'**HTA**).

Durée et arrêt du traitement

- La durée du traitement à dose efficace est au minimum de 6 mois à partir de la guérison symptomatique de l'épisode

- L'arrêt s'effectue par paliers successifs sur plusieurs semaines afin d'éviter un syndrome de sevrage

- Lors de traitement au long cours (plusieurs années), l'arrêt est très progressif sur plusieurs mois

Anxiolytiques

Généralités

- Les anxiolytiques sont des substances dont la propriété pharmacologique essentielle est d'agir sur le système GABAergique
- Ils sont représentés par des classes chimiques distinctes:
 - Benzodiazépines (ex: Valium[®], Tranxène[®], Seresta[®])
 - Carbamates (ex: Equanil[®])
 - Antihistaminiques (ex: Atarax[®])
 - Azapirones (ex: Buspar[®])
 - Autres: Étifoxine (Stresam[®]), Captodiame (Covatine[®])

Actions des anxiolytiques

- L'agonisme GABAergique concerne les benzodiazépines, les substances qui leur sont apparentées (carbammates et hypnotiques non benzodiazépiniques: zolpidem, zopiclone) et des anesthésiques généraux
- Toutes ces substances présentent des propriétés similaires associant des actions
 - anxiolytique
 - sédative
 - myorelaxante
 - anticonvulsivante
 - amnésiante
 - orexigène (accessoirement)
- De ces propriétés pharmaco-cliniques découlent les indications et les précautions d'emploi.

Indications des anxiolytiques

- Troubles anxieux :
 - anxiété généralisée (ponctuellement et non de manière continue)
 - attaques de panique (en aigu et non de manière continue)
 - trouble panique (associés aux antidépresseurs)
 - Anxiété phobique (associés aux antidépresseurs)
 - troubles obsessionnels compulsifs (associés aux antidépresseurs)
 - troubles de l'adaptation,
- Sevrage alcoolique
- Syndrome douloureux chronique (clonazépam = Rivotril®)
- Syndromes extrapyramidaux iatrogènes, dystonies musculaires, état de mal épileptique, convulsions fébriles de l'enfant
- Prémédication opératoire, anesthésie générale

Modalités d'utilisation des BZD

- Effets recherchés :
 - anxiolyse
 - induction du sommeil
 - effet myorelaxant
- Les BZD sont **efficaces rapidement dès la première prise, sur une courte période**
- Il est indispensable de poser correctement l'indication, en raison notamment d'une surconsommation fréquente
- Leur utilisation dans l'anxiété situationnelle mineure est un non sens
- Elles n'ont pas d'action préventive et **leurs effets sont symptomatiques et transitoires**

Principes de prescription

- Prescription initiale à la posologie la plus faible possible
- Augmentation progressive de la dose
- Adaptation au patient en fonction de son âge, d'une éventuelle insuffisance hépatique ou rénale, et de son poids
- La durée de prescription est limitée
- La répartition est généralement fractionnée en deux ou trois prises
- Les BZD sont proscrites pendant le premier trimestre de la grossesse, au cours de l'allaitement maternel, ainsi que chez l'enfant (risque de conduites addictives ultérieures)

Contre-indications absolues aux BZD

- Myasthénie
- Insuffisance respiratoire sévère
- Apnées du sommeil
- Encéphalopathie hépatique

Contre-indications relatives aux BZD

- Insuffisance hépatique ou rénale
- Toxicomanies (en particulier avec le flunitrazépam = Rohypnol® et le clorazépate dipotassique = Tranxène®, dans sa présentation la plus dosée)
- 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (risque d'hypotonie de l'enfant à la naissance, se manifestant par des troubles de la conscience, une hypotonie musculaire, des troubles respiratoires, des troubles de la succion et une hypothermie; risque de détresse respiratoire à la naissance ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né avec état de mal épileptique)

Particularités des anxiolytiques non BZD

- La **buspirone**
 - a une activité retardée (contrairement aux benzodiazépines) et inconstante
 - n'entraîne ni dépendance, ni troubles mnésiques et une sédation modérée
- Les **carbamates** sont très efficaces mais provoquent une sédation marquée avec une toxicité importante lors d'ingestion massive, un effet inducteur enzymatique et induisent un risque de dépendance
- Les **antihistaminiques** tels que l'hydroxyzine (Atarax®) ont l'avantage de ne pas provoquer de dépendance, mais leur efficacité est moins constante
- Les **β -bloquants**, comme le propranolol (Avlocardyl®), sont indiqués dans les manifestations fonctionnelles cardiovasculaires et lors de situations émotionnelles transitoires mais n'ont pas d'effet anxiolytique propre

EI des anxiolytiques

- somnolence diurne (problème lors de l'utilisation de machine ou pour la conduite automobile)
- troubles mnésiques (généralement moins importants que ceux générés par l'anxiété)
- avec les BZD risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (qui doit être progressif, par paliers espacés)

Rq L'effet sédatif est renforcé par la co-prescription d'autres psychotropes

Neuroleptiques

Généralités

- Les neuroleptiques (**NL**) agissent sur le **systeme dopaminergique**
- Rôle du système dopaminergique:
 - régulation de la vie émotionnelle et contrôle de la **motivation**
 - modulation de la **perception**
 - organisation des **comportements adaptatifs**
 - contrôle de la **motricité**
 - inhibition de la sécrétion de **prolactine**
- Classement des neuroleptiques:
 - une dizaine de classes pharmacologiques
 - deux classes du point de vue clinique:
 - neuroleptiques de 1^{ère} génération (**NLPG**), associés à des EI neurologiques
 - neuroleptiques de 2^{de} génération (**NLSG**), mieux tolérés sur ce plan

Utilisation des neuroleptiques

- Indications principales = les psychoses :
 - aiguës : trouble schizophréniforme, épisode maniaque, mélancolie délirante
 - chroniques : **schizophrénie**, trouble délirant
- Indications annexes :
 - troubles psycho-comportementaux des démences
 - manifestations comportementales des troubles de personnalité (anti-sociale, borderline...)
 - TOC et Gilles de la Tourette (en association aux IRS lorsque le patient est résistant à ceux-ci)

Indications des neuroleptiques (AMM)

Psychoses aiguës ou chronique de l'adulte: tous

Traitement de la manie et prévention des récives: Zyprexa[®]

Troubles du comportement de l'enfant: Melleril[®], Neuleptil[®],

Nozinan[®], Tercian[®], Tiapridal[®]

Episode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur): Nozinan[®], Tercian[®]

Anxiété (si d'échec des thérapeutiques habituelles): Haldol[®]

Vomissements lors des traitements antimitotiques: Haldol[®]

Agitation et agressivité (éthylisme et sujets âgés): Tiapridal[®]

Algies intenses et rebelles, chorées, Gilles de la Tourette:
Tiapridal[®]

Troubles psychotiques au cours du Parkinson (en cas d'échec des thérapeutiques habituelles): Leponex[®]

Classification des NL selon leur structure chimique

- NL de **première génération**:
 - phénothiazines (ex lévomépromazine)
 - thioxanthènes (ex flupentixol)
 - butyrophénones (ex halopéridol)
 - benzamides (ex sulpiride)
- NL de **seconde génération**:
 - dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine)
 - benzisoxazoles (rispéridone et sertindole)
 - quinolinones (aripiprazole)

Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Penfluridol Semap ^R	Orale	4-8 h	4-10 jours	20-60	7 jours
Oenanthate de fluphénazine Moditen ^R	IM	48 h	87 H	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate ^R	IM	48 h	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Oenanthate de perphénazine Trilifan Retard ^R	IM	12 h - 5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LPR ^R	IM	11-17 jours		20-300 (<80 : antidéficit)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clopixol ASP ^R	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clopixol AP ^R	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piportil L4 ^R	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol decanoas ^R	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Rispéridone Risperdal Consta ^R	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines

IM : intra musculaire

h : heure

Mécanismes d'action biochimiques des NL

- L'action antagoniste D2 est commune à tous les NL, qu'ils soient de première ou de deuxième génération
- A côté de l'effet sur ces récepteurs, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains EI, chaque NL possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux:
 - D'autres récepteurs dopaminergiques
 - Des récepteurs de la sérotonine
 - Des récepteurs de l'acétylcholine
 - Des récepteurs de la noradrénaline
 - Des récepteurs de l'histamine

Principaux effets indésirables des NL

	<i>Dys-kinésies aiguës</i>	<i>Syndrome parkinsonien</i>	<i>Akathisie</i>	<i>Dyskinésies tardives</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Prise de poids</i>	<i>Dyslipidémies</i>	<i>Hyperglycémie</i>	<i>Hyperprolactinémie</i>	<i>Effets anticholinergiques</i>	<i>Allongement du QT</i>
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	0	+++	+
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	+++	0	+
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+	0
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0
Risperidone	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+
Sertindole	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+
Ziprasidone	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	++

Franck et Thibaut, 2005

Les dyskinesies aiguës

- Souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®)
- Observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique
- Se manifestent par un tableau de **contracture musculaire** affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps

Traitement des dyskinésies aiguës

• Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des **anticholinergiques** (tropatépine ou Lepticur®, bipéridène ou Akinéton retard® et trihexyphénidyle ou Artane® ou encore Parkinane retard®)

• Lorsque la crise est présente, il faut utiliser un anticholinergique par voie injectable

• La prévention systématique des dyskinésies aiguës par l'administration per os d'anticholinergiques n'était pas recommandée avec les NLPG, du fait des EI des correcteurs. Avec les NLSG, cette pratique n'a plus cours

L'akathisie

- **Incapacité de garder une position** (d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse qui peut prendre la forme d'une tasinésie ou déambulation impérieuse, d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis)
- Dépendante des posologies employées et peut s'accompagner d'un vécu déplaisant que l'on a pu interpréter comme une akathisie d'expression psychique (incapacité de stabiliser sa pensée, anxiété importante avec parfois des idées de suicide)
- S'exprime souvent au début du traitement (elle pourra dans ce cas être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible)

Traitement de l'akathisie

- Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie
- On peut avoir recours:
 - à un **changement de NL**
 - à l'utilisation de bêta-bloquants (propranolol ou **Avlocardyl®**, à la posologie de 40 à 120 mg/jour, en prenant garde aux CI que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud). Ce médicament représente le traitement de référence de l'akathisie induite par les neuroleptiques

Dyskinésies tardives (DT)

- **Mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs** touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur : protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres) ou plus rarement le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréo-athétosiques).
- **Permanent**es ou entrecoupées de périodes de **rémission** ; régressent lors du sommeil ou des gestes intentionnels

Les Jeudis de l'Europe



Dyskinésies tardives (DT)

- Chez tout patient ayant bénéficié d'un **traitement par NL d'une durée d'au moins 3 mois** (ou 1 mois chez la personne âgée), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu
- Le risque augmente progressivement au cours des **5 premières années** de ttt, après quoi il se stabilise
- Un patient n'ayant pas développé de DT durant les 5 premières années présente un risque plus faible durant la période de 5 ans qui suit et un risque encore plus faible pendant la période de 5 ans ultérieure

Traitement des dyskinésies tardives

- **Aucun traitement curatif** des dyskinésies tardives
- Peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des NL, mais persistent parfois de manière irréversible surtout lorsque le sujet est âgé
- Quand le tableau clinique ne permet pas l'arrêt total des NL, la seule stratégie possible consiste à arrêter le NL causal et à lui substituer un atypique
- Mélatonine et vitamine E n'ont pas fait la preuve de leur efficacité
- Les DT peuvent être aggravées par les anticholinergiques
- Prévenir les dyskinésies tardives en prenant en compte les FR (mauvaise réponse aux NL ou mauvaise tolérance neurologique), et en utilisant des doses de NL aussi réduites que possible

Epilepsie sous NL

- Tous les NL sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène
- Toutefois, l'expression clinique de cette modification EEG est rare, sauf avec la **clozapine**
- Il semble que parmi les NLPG
 - certains augmentent notablement le **risque d'épilepsie** (ex **chlorpromazine**)
 - d'autres sont associés à un **risque plus faible** (ex **halopéridol**, pimozide, fluphénazine et trifluopérazine)
- Parmi les NLSG
 - la **clozapine** présente un **risque important** (**5 % des cas** pour 600-900 mg/j)
 - le risque épileptogène de l'**olanzapine** a été évalué à **0,88 %** (certains patients ayant des ATCD épileptiques ont vu leurs crises s'aggraver sous olanzapine)
 - la **rispéridone** est associée à un **risque faible**
 - aucune donnée clinique n'est encore disponible au sujet de l'aripriprazole
 - des cas d'épilepsie ont été rapportés lors de l'association de 2 NLSG

Epilepsie sous NL

- La prescription de tout NL (en particulier de la clozapine et dans une moindre mesure de l'olanzapine) doit s'accompagner de la **recherche d'ATCD épileptiques**
- Si ces ATCD sont avérés, il faut instaurer une **surveillance clinique et EEG** lors de l'instauration du NL
- Il est également nécessaire de prévenir de possibles interactions médicamenteuses ou un abus concomitant de toxiques abaissant le seuil épileptogène
- Lorsque des crises surviennent sous NL, la **recherche d'une cause lésionnelle** est nécessaire
- L'épilepsie iatrogène reste un diagnostic d'élimination.

Accidents vasculaires cérébraux

- Augmentation du risque d'AVC lors de l'utilisation prolongée de rispéridone et d'olanzapine chez le sujet âgé
- Une étude rétrospective canadienne récente a inclus 11 400 sujets de plus de 65 ans, non traités jusque-là par NL et ayant consommé des NLPG (n=1015), de la rispéridone (n=6964) ou de l'olanzapine (n=3421) pendant au moins 30 j. Les résultats montrent:
 - le risque relatif par rapport au NLPG était de 1,1 avec l'olanzapine et 1,4 avec la rispéridone
 - toutefois les **taux brut d'AVC pour 1000 personnes-années** liés à la prise de **NLPG (5,7)**, de **rispéridone (7,8)** ou d'**olanzapine (5,7)** ne sont pas statistiquement différents
 - la taille des échantillons inclus n'est peut-être pas suffisante pour mettre en évidence cette différence. Le risque d'hypotension orthostatique sous rispéridone pourrait jouer un rôle favorisant
- Recommandations de l'APA pour l'introduction de la rispéridone chez le sujet âgé: débiter par 0,25 mg/j et augmenter par paliers de 0,25 ou 0,5 mg jusqu'à la dose minimale efficace

Prise de poids

- Causée par de nombreux NL, qu'ils soient de première ou de deuxième génération
- Débute généralement dès l'instauration du traitement
- Le poids peut se stabiliser ou parfois décroître après un an
- Cet EI est à la fois un facteur de mauvaise observance et un FR cardio-vasculaire et métabolique
- L'obésité, que l'on définit par un BMI (= poids (kg)/taille(m)²) > à 30, favorise:
 - complications ostéo-articulaires mécaniques
 - DNID
 - hyperlipidémies

Mécanisme de la prise de poids

La prise de poids sous NL peut être liée à trois types de facteurs

- une augmentation de l'apport calorique
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation provoquée par les NL)
- une diminution du métabolisme de base

Etude (auteurs, année)	N. de sujets	Durée de l'étude	Neuroleptique	Posologie	Prise de poids
Cohen et al (1990)	6	6.5 mois	Clozapine	175-600mg	11.2 kg
Leadbetter et al (1992)	21	16 semaines	Clozapine		6.3 kg (> 9%)
Lamberti et al (1992)	36	6 mois	Clozapine	380mg	7.7 kg (11%)
Umbricht et al (1994)	82	90 mois	Clozapine	500-600mg	
Frankenburg et al (1998)	42	3 ans	Clozapine		
Reinstein et al (1999)	65	10 mois	Clozapine		4.2 kg
Nemeroff et al (1997)	3000	1 an	Olanzapine	12.5 -17.5mg (1 mg)	12 kg (3kg)
Beasley et al (1997)	1455	1 an	Olanzapine		>7%
Weiden et al (1996)		6 semaines	Olanzapine		
Sheitman et al (1999)	9	16 semaines	Olanzapine		10 kg
Shelton et al (2001)		8 semaines	Olanzapine		6.07 kg
Claus et al (1992)		12 semaines	Rispéridone	12 mg	2 kg
Owens (1994)	11	8 semaines	Rispéridone	2-6-10-16 mg	1-2 kg
Brecher et Geller (1997)	1200	30 semaines	Rispéridone		2.6 kg
Csernansky et al (2002)		1 an	Rispéridone		2.3 kg
Geodon Prescribing Information, 2001		4-6 semaines	Ziprasidone	10-200 mg	> 7%
Arato et al (1999)	219	1 an	Ziprasidone	40-80-160 mg	
Simpson et al (2001)			Ziprasidone		
Johnes (2000) et Rak (2000)	2216	1 an	Quétiapine	428mg	2.08 kg
Arvanitis et Miller (1997)	361	6 semaines	Quétiapine		NS
Brecher et al (2002)	134	78 semaines	Quétiapine	473mg	1 kg

d'après Nasrallah, 2003)

Obésité sous NL

Une prise de poids sous NL n'est pas l'apanage des NLSG

Importantes différences entre les NL: clozapine et olanzapine sont particulièrement iatrogènes (Surveillance régulière du poids. Monothérapie recommandée)

Stratégies thérapeutiques permettant de limiter la prise de poids :

- choix du NL
- adaptation du régime alimentaire (ration normo ou hypo-calorique équilibrée)
- pratique d'une activité physique régulière

Selon l'APA: augmentation du BMI de + de 1 unité (à partir d'un BMI à 18,5) = prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse + surveillance accrue du poids, voire changement de NL

Intérêt de la substituer de l'aripiprazole à l'olanzapine ou la rispéridone

Diabète sous NL

- Recherche des ATCD personnels et familiaux, contrôle de la ration calorique, limitation du tabagisme (inducteur d'hyperinsulinisme), réduction de la sédation iatrogène et exercice physique
- Lors d'un ttt par clozapine, olanzapine ou quétiapine:
 - Recherche de troubles du métabolisme glucidique avant l'instauration
 - Surveillance glycémique et au besoin insulinémique (renforcée si posologies élevées ou association à ttt hyperglycémiantes : bêta-bloquants, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques....)
 - Surveillance trimestrielle pendant la 1^{ère} année puis semestrielle ultérieurement, même en l'absence d'obésité ou d'ATCD de diabète
- Intolérance au glucose ou diabète=CI relative/clozapine et olanzapine
- Développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète :
 - substituer un autre NL
 - si la substitution n'est pas possible
 - utiliser la posologie minimale efficace
 - en présence d'un hyperinsulinisme: surveillance rapprochée
 - en présence d'un diabète: antidiabétiques oraux ou insuline

Dyslipidémies sous NL

- Évaluation des **FRCV**:
 - consommation tabagique
 - ATCD CV familiaux et personnels
 - poids, tour de taille
 - TA
 - triglycéridémie
 - cholestérolémie totale, LDL et HDL.
- En cas de dyslipidémie: ne pas utiliser la clozapine, l'olanzapine et éventuellement la quétiapine (sauf en cas de nécessité clinique majeure)
- Dosage des lipides sanguins avant l'utilisation de n'importe quel NL
- **Surveillance trimestrielle** avec les médicaments à fort potentiel lipidogène (phénothiazines, clozapine, olanzapine, quétiapine); réduite à une surveillance semestrielle si les taux de lipides restent normaux
- Apparition d'un trouble lipidique sous NL: changement de NL, diminution de posologie ou traitement hypolipémiant

Hyperprolactinémie

- Les NL induisent en général une hyperprolactinémie inférieure à 100 ng/ml)
- Responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée (même si celle-ci pourrait résulter des effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la FSH et la LH)
- Dépend de la posologie, de la durée du traitement, du type de NL:
 - fréquent avec thioridazine, **rispéridone** ou **amisulpride**
 - peu fréquent avec clozapine, sertindole, ziprasidone et quétiapine.
- L'association à une contraception orale augmente le risque de galactorrhée
- Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée
- Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépend du ratio androgènes/oestrogènes

Effets anticholinergiques

- Ils sont responsables de :
 - **sécheresse buccale** (risque de caries)
 - diminution de la motilité intestinale (**constipation**)
 - ralentissement de la vidange gastrique (risque de **RGO, nausées, vomissements**)
 - troubles de la déglutition avec **fausses routes** (risque aggravé par la présence de DT)
 - troubles de la miction (**rétention** aiguë d'urine)
 - **troubles de l'accommodation** et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen
- **Surveillance du transit intestinal** pour éviter les complications d'une constipation rebelle, pouvant aller jusqu'à la **pseudo-obstruction colique aiguë** (décrite lors de l'utilisation d'halopéridol ou de clozapine)
- Prévention de la constipation : régime riche en fibres
- Traitement de la constipation par laxatifs non irritants :
 - **laxatifs osmotiques** (Duphalac® ou Importal®)
 - **mucilages** (Normacol® ou huile de paraffine = gelée Lansoyl®)
- Traitement de la sécheresse buccale :
 - Sulfarlem S25® (3 à 6 cp/jour), pastilles SST® à sucer
 - mastication de **chewing-gums sans sucre** (stimulation salivaire d'origine mécanique)
 - Ne pas consommer de boissons sucrées car elles aggravent prise de poids et risque de caries

Syndrome malin des NL

- Incidence faible (0,02 à 2,5% des sujets traités par NL)
- **Rigidité musculaire** (avec **élévation des CPK**) et **hyperthermie** (SMN d'autant plus sévère que $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$), troubles neurovégétatifs (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, tension artérielle variable), troubles de conscience, hyperleucocytose et déshydratation
- Diagnostic différentiel : syndrome extra-pyramidal, infection, hémorragie méningée, catatonie
- **Interruption du traitement NL au moindre doute** (+ hospitalisation)
- Transfert en réanimation si troubles neurovégétatifs, déshydratation, $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$, troubles de conscience
- Traitement symptomatique (**antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation**) +/- agoniste dopaminergique (bromocriptine jusqu'à 60 mg/j per os) ou dantrolène (2 à 10 mg/kg/j IV ou 200 mg/j PO)

Allongement du QT

- Risque majoré par la dose et association avec un antiarythmique de type Ia ou III (risque de 1 à 5%), avec d'autres NL, des antihistaminiques H1, certains macrolides ou quinolones, des antidépresseurs tricycliques, des antiviraux, de la fluoxétine, des triptans et du lithium (www.qtdrugs.org)
- Risque accru par l'existence d'une pathologie CV : **syndrome du QT long congénital** (syncopes lors de l'exercice physique, d'un stress ou d'une émotion, ATCD familiaux de mort subite), bradycardie, fibrillation auriculaire, altération de la fonction ventriculaire gauche, consommation de digoxine, sexe féminin, hypokaliémie (favorisée par les diurétiques), hypocalcémie ou hypomagnésémie
- Recherche systématique d'ATCD CV familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope), en dehors des situations d'agitation
- Allongement congénital de l'espace QT = CI / NL
- **ECG avec mesure de l'intervalle QTc avant l'instauration du traitement**, puis surveillance de l'ECG

Surveillance du traitement par NL

Points à surveiller	A l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
Constantes vitales	Fréquence cardiaque, tension artérielle et température lors des premiers jours de traitement	Mesure des mêmes constantes lors des changements de posologie
Signes <u>extrapyramidaux précoces</u> (dyskinésies aiguës, akathisie, <u>syndrome parkinsonien</u>)	Evaluation clinique avant le début du traitement	Evaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation
Signes <u>extrapyramidaux tardifs</u>	Evaluation clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement	Evaluation clinique annuelle
Poids	Mesure du poids et de la taille et calcul du BMI = poids (kg)/taille(m) ²	Calcul du BMI au moins 2 fois par an
Diabète	Glycémie et recherche de facteurs de risque de diabète	Glycémie 4 mois après le début du traitement, puis une fois par an
<u>Hyperlipidémie</u>	<u>Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie</u>	<u>Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie</u> une fois par an
Surveillance hépatique, rénale et hématologique	Dosage des <u>transaminases</u> , de la <u>créatininémie</u> et numération formule sanguine	Dosage des <u>transaminases</u> et de la <u>créatininémie</u> une fois par an Numération formule sanguine une fois par an, sauf pour les patients sous <u>clozapine</u>
Grossesse	Dosage des <u>bêta-HCG</u> chez les femmes en âge de procréer	S'assurer de la mise en œuvre d'une contraception efficace
Conduction cardiaque	Mesure du <u>QTc</u> sur l' <u>ECG</u>	
<u>Hyperprolactinémie</u>	Recherche des symptômes d' <u>hyperprolactinémie</u> , dosage sanguin si nécessaire	Recherche des symptômes d' <u>hyperprolactinémie</u> une fois par an, dosage sanguin si nécessaire
Cataracte	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire. Examen ophtalmologique annuel chez les patients de plus de 40 ans, en particulier lorsqu'ils sont traités par un neuroleptique à risque oculaire
Fonctions supérieures	Evaluation clinique des capacités mnésiques et <u>attentionnelles</u> . Bilan <u>neuropsychologique</u> élémentaire (Empan mnésique et <u>Stroop</u>)	Evaluation clinique annuelle des capacités mnésiques et <u>attentionnelles</u> . Bilan <u>neuropsychologique</u> élémentaire annuel

Thymorégulateurs

Thymorégulateurs (normothymiques)

- Sels de **lithium**, **carbamazépine**, **valproate**
- Des **formes LP** sont disponibles pour ces 3 substances
- Surveillance nécessaire
- Indications=TB, trouble du comportement, agressivité
- Mécanisme d'action hypothétique: prévention de l'embrasement (kindling) du système limbique
 - Lithium: effet stabilisateur de membrane, modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire, modification de l'effet des 2^{ds} messagers, augmentation du catabolisme de la sérotonine, augmentation du glycogène dans les muscles et le cerveau
 - Lithium, carbamazépine et valproate: facilitation de l'activité GABAergique

Lithium

- Effet antimaniaque démontré en 1949 (Cade)
- Action prophylactique dans le TB mise en évidence en 1959 (Hertigan) et 1960 (Baastrup); fourchette des taux sériques thérapeutiques (Schou)
- Action **antimaniaque** curative et action **prophylactique** des troubles maniaques et dépressifs démontrées. Action anti-dépressive discutée
- 60-95% d'efficacité (en 1 à 3 semaines) pour un épisode maniaque typique avec une **lithiémie comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/l**
- Efficacité moindre pour un état mixte, un trouble schizo-affectif, un cycle rapide ou une association à des troubles addictifs ou à une lésion cérébrale

Lithium

- Il peut être associé à un antidépresseur dans le traitement d'un épisode dépressif chez un bipolaire (prévention du virage maniaque)
- Indication essentielle: prévention des épisodes thymiques chez les BP I
- Indication discutée: autres formes de bipolarité, prévention des accès dépressifs récurrents
- Nécessité d'un **bilan thyroïdien** lorsque des signes dépressifs apparaissent sous lithium

Lithium

- Bilan préthérapeutique: ECG, ionogramme, bêta-HCG, bilan rénal et thyroïdien

- EI:

- nausées
- tremblements
- syndrome polyuro-polydipsique
- trouble de la repolarisation
- hypothyroïdie
- hyperleucocytose

EI du lithium

- Effets immédiats

- effets digestifs (sécheresse buccale, soif, nausées, diarrhée)
- neurologiques (tremblements fins, sensation de vertiges, somnolence),
- cardiovasculaires (troubles de la repolarisation)
- rénaux (syndrome polyuropolydipsique réversible)
- hématologiques (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fréquente et réversible)

- Effets retardés

- endocriniens (hypothyroïdie ou plus rarement hyperthyroïdie),
- cardiovasculaires (troubles du rythme et de la conduction, myocardopathie)
- rénaux (syndrome polyuropolydipsique, insuffisance rénale)
- cutanés (acné, rash, prurit, aggravation d'une dermatose chr)
- psychiques (troubles cognitifs, ralentissement)
- prise de poids

CI absolues au lithium

- insuffisance rénale même modérée (clairance de la créatinine < 85 mL/minute)
- Déplétion hydro-sodée,
- Régime hypo- ou désodé
- Coronaropathie sévère
- Insuffisance cardiaque instable,
- Allaitement, 1er trimestre de la grossesse

Intoxication au lithium

- facilitée par les associations médicamenteuses (AINS, diurétiques, cyclines, 5-nitro-imidazolés), l'insuffisance rénale, la déshydratation, un régime désodé, une pathologie infectieuse.
- lithiémie > 1.2 mEq/L: asthénie, tremblements
- lithiémie > 1.6 mEq/L: troubles de la concentration, myoclonies, somnolence, apathie, faiblesse musculaire, dysarthrie, ataxie, nystagmus, vertiges, troubles de la vision, nausées, diarrhée, confusion mentale
- lithiémie > 2 mEq/L: hypotonie musculaire, perturbations de l'EEG, oligo-anurie, perturbations de l'ECG, hypotension, coma hyperréflexique, décès possible par collapsus cardiovasculaire

Carbamazépine

- Action antimaniaque
- Action prophylactique des épisodes maniaques et dépressifs dans le TB I (50-70% d'efficacité), II et III
- Indiqué dans les états mixtes et les cycles rapides
- Surveillance de la **NF** et de la fonction hépatique
- Nombreuses **interactions médicamenteuses** (en particulier avec les AD et les NL)

Carbamazépine

• Bilan préthérapeutique: test de grossesse, NFP et bilan hépatique

• EI:

- nausées
- troubles du transit
- hypotension
- BAV
- leucopénie
- thrombocytopénie
- agranulocytose
- hyponatrémie
- rash
- alopécie

Valproate

- Effet antimaniaque, effet prophylactique
- Bilan préthérapeutique: bilan hépatique
- EI:
 - Hépatopathie
 - Hypofibrinogénémié
 - Thrombopénié
 - Hyperammoniémié
 - Alopécie
 - prise de poids

CI à l'acide valproïque

- antécédents d'hépatite médicamenteuse
- hépatite aiguë ou chronique
- allergie à cette substance
- porphyrie hépatique
- association à la méfloquine (risque de convulsions)
- grossesse, allaitement (CI relatives)
- alcoolisme (CI relative)