



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida 1-

جامعة سعد دحلب البليدة

Faculté de Médecine

كلية الطب

Department de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie

Intitulé:

Étude épidémiologique descriptive rétrospective sur la consommation des psychotropes au service D de psychiatrie adultes EHS de psychiatrie chu Frantz fanon Blida

Présenté et soutenu par :

Session Septembre 2020

Chakrar Djameleddine

Djebbour farouk

Jury d'évaluation :

Président du jury : **Dr LADAIMIA AMEL**

Maitre Assistante en Psychiatrie

Examineur : **Dr AISSAOUI RYM**

Maitre Assistante en Psychiatrie

Examineur : **Dr NAITCHABANE CHAHINEZ**

Assistante en Psychiatrie

Encadreur : **Dr. LAKAF HASSIBA**

Maître assistante en psychiatrie

Année universitaire 2019 – 2020

REMERCIEMENT

Nous tenons de remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudee à notre Encadreur de mémoire, Dr. LAKAF HASSIBA. On la remercie d'avoir nous encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nos remerciements vont également au président de jury Dr LADAIMIA AMEL de nous avoir honoré en présidant ce jury.

Dr AISSAOUI RYM et Dr NAITCHABANE CHAHINEZ sont vivement remerciées d'avoir examiné ce travail, et faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique.

On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Merci...

Table des matières

Partie Théorique.....	6
I. Santé mentale :	7
I.1 Généralités :	7
I.2 Fréquence et Épidémiologie :	8
I.3 Programme National de Santé Mentale (PNSM)	10
II. Médicaments psychotropes :	11
II.1 Définition	11
II.2 Classification	12
II.3 Antipsychotiques	12
II.3.1 Définition	12
II.3.2 Classification	13
II.3.3 Mécanisme d'action	13
II.3.4 Effets indésirables	14
II.4 Antidépresseur.....	68
II.4.1 Définition	68
II.4.2 Le mécanisme d'action des antidépresseurs	68
II.4.3 Classification	69
II.4.4 Des effets indésirables à surveiller	70
II.5 Anxiolytiques	76
II.5.1 Mécanismes d'action.....	76
II.5.2 Effets indésirables	77
II.6 Hypnotiques	80
II.7 Thymorégulateurs	81
II.7.1 Mécanismes d'action	81

II.7.2	Effets indésirables	82
III.	Variations de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge :	89
IV.	Des associations à risque chez la personne âgée	90
IV.1	Des effets indésirables communs	90
IV.2	Un exemple de mesure de l'association entre psychotropes et anticholinergiques : le Drug Burden Index	91
IV.3	Problématique des Co-prescriptions de psychotropes et anticholinergiques chez la personne âgée.....	92
	Références Bibliographiques :	93

Liste des Figures

Figure 1 : Charge de morbidité en Algérie, 2012. Source : OMS	8
Figure 2 : Répartition des maladies chroniques selon la cause. Source : Enquête Nationale Santé, Algérie, 2005. INSP, Alger, novembre 2007	9
Figure 3 : Distribution de la charge de morbidité liée aux maladies neuropsychiatriques par causes (en % total en DALYs), en Algérie, 2004 - Source : OMS	10

Liste des Symboles

PTSD	État de Stress Post Traumatique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DBI	Drug Burden Index
EDC	Épisodes dépressifs caractérisés
ESPT	État de stress post-traumatique
MSPRH	Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PNSM	Programme National de Santé Mentale
PS	Phobie sociale
TAG	Trouble anxieux généralisé
TOC	Trouble obsessionnel compulsif

Partie Théorique

I. Santé mentale :

I.1 Généralités :

LA SANTE MENTALE, UNE COMPOSANTE ESSENTIELLE DE LA SANTE

La santé mentale est un droit humain fondamental et constitue une composante essentielle de la santé. Elle est définie comme « un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté. » Elle représente un enjeu majeur de santé publique et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que près de 10% de la population adulte mondiale, soit environ 450 millions de personnes, souffrent de troubles mentaux. Une personne sur quatre dans le monde développera au cours de son existence un trouble mental, quelle qu'en soit la forme.

Les troubles mentaux représentent 7.4% de la charge globale de morbidité et constituent la principale cause d'incapacité dans le monde. Les personnes qui en sont atteintes sont exposées à un risque accru de mortalité prématurée. Les personnes vivant avec des troubles mentaux font souvent l'objet d'exclusion et de stigmatisation de la part de leur entourage, elles sont également plus exposées au risque de suicide que la population générale. En raison des interruptions de longue durée qu'ils entraînent dans la vie professionnelle, d'une moindre participation à l'emploi et aux activités économiques en général, les troubles mentaux sont à l'origine de coûts économiques importants. La bonne santé mentale est la condition essentielle pour tout progrès humain et social. Dans ce sens, la promotion de la santé mentale et le bien-être ainsi que le renforcement de la prévention et du traitement de l'abus de substances psychoactives figurent parmi les cibles à atteindre dans le cadre des Objectifs de Développement Durable retenus par les Nations Unies dans l'Agenda 2030 pour le développement durable.

Partout dans le monde, les systèmes de santé n'ont pas encore apporté de réponse adéquate au problème des troubles mentaux ; d'où le large écart qui existe entre l'offre de traitement et les besoins thérapeutiques. Entre 76 et 85% des personnes atteintes de troubles mentaux graves ne reçoivent aucun traitement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ce chiffre se situe entre 35 et 50% dans les pays à haut revenu.

LA SANTE MENTALE EN ALGERIE, UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

En Algérie, les problèmes de santé mentale représentent un sérieux défi pour le système de santé et les troubles mentaux constituent la principale cause d'incapacité Figure 1

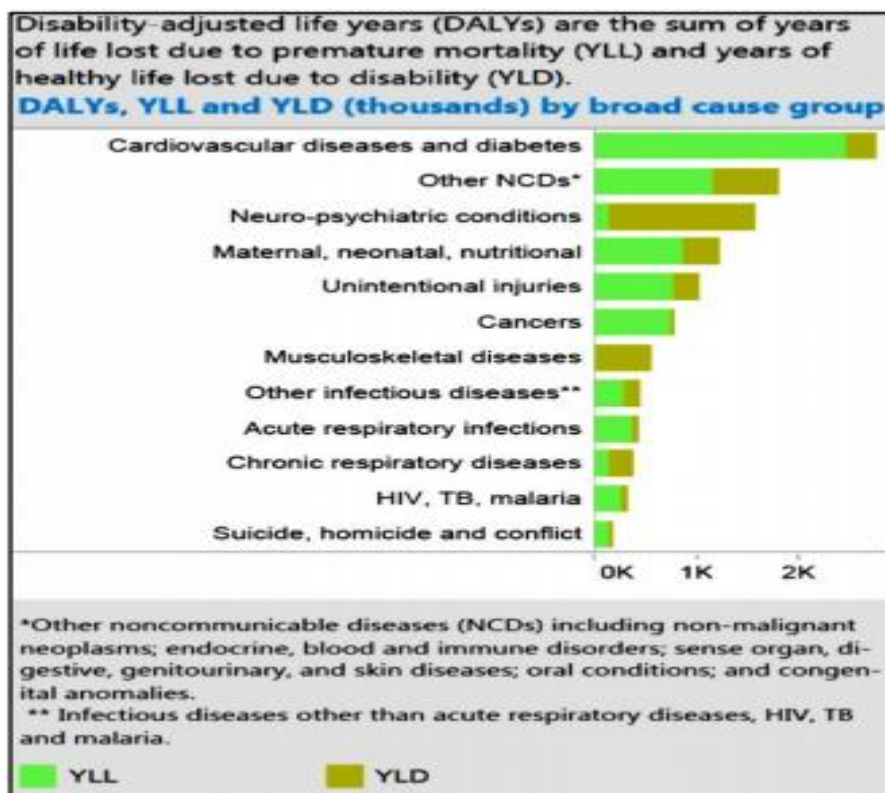


Figure 1: Charge de morbidité en Algérie, 2012. Source : OMS

Le pays a connu durant les années 90, en plus d'une crise socioéconomique sévère, une période de violence liée au terrorisme ayant entraîné la perte de milliers de victimes, viols, mutilations et autres violences extrêmes. Ces événements traumatiques viennent en écho à la période de la Guerre de Libération où la population avait fait face aux massacres et autres atrocités dont les séquelles psychologiques sont encore visibles à nos jours. De plus, régulièrement, le pays connaît la survenue de catastrophes naturelles de grande ampleur causant des dizaines de victimes et des dégâts matériels importants : séismes, inondations, etc.

I.2 Fréquence et Épidémiologie :

Une étude menée en 1999 à Alger et ses environs (N=653) montre que 37,4% de la population souffrait de PTSD (État de Stress Post Traumatique), 22,7% de troubles de l'humeur, 23,3% de troubles anxieux et 8,7% de troubles somatoformes.

Les maladies mentales figurent parmi le top 10 des maladies chroniques Figure 2 ; retrouvées chez les personnes composant l'échantillon de l'Enquête Nationale Santé menée par l'Institut National de Santé

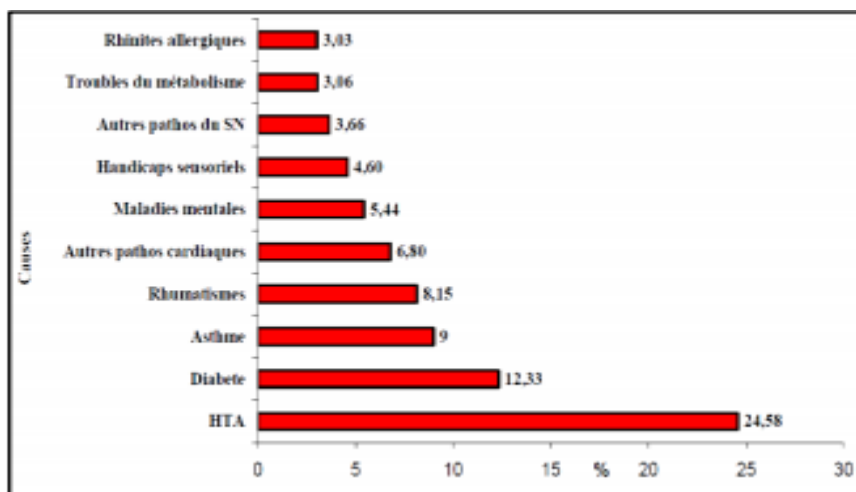


Figure 2 : Répartition des maladies chroniques selon la cause. Source : Enquête Nationale Santé, Algérie, 2005. INSP, Alger, novembre 2007

Publique en 2005. En prenant en compte le lieu de vie, l'étude montre que le nombre de personnes vivant en milieu urbain est le double des personnes vivant en milieu rural parmi les personnes présentant des maladies mentales.

Par causes, la dépression unipolaire occupe la première place dans la distribution de la charge de morbidité liée aux troubles neuropsychiatriques en 2004 suivie de la schizophrénie, des troubles bipolaires puis de l'épilepsie dont un grand nombre de cas demeurent toujours pris en charge dans les services de santé mentale en Algérie. Figure 3

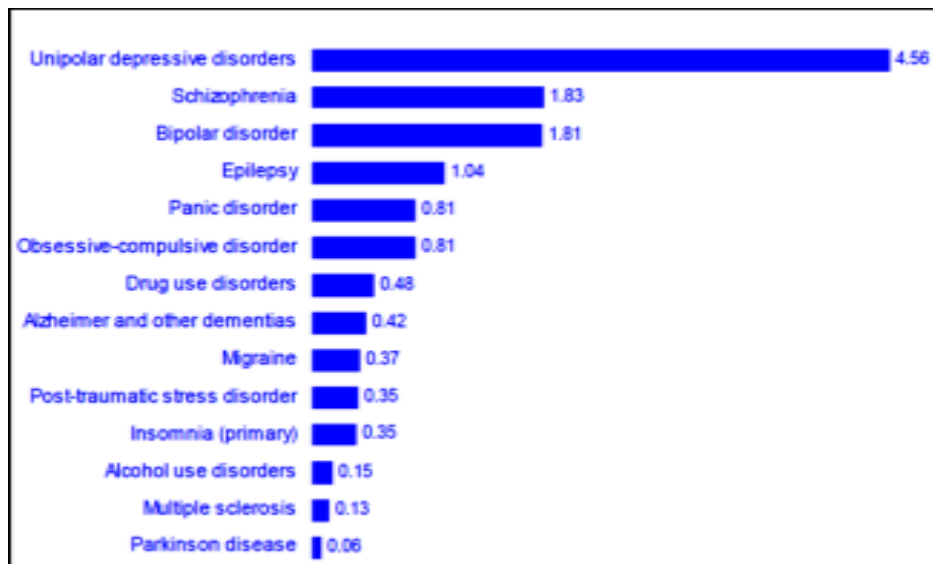


Figure 3: Distribution de la charge de morbidité liée aux maladies neuropsychiatriques parcauses (en % total en DALYs), en Algérie, 2004 - Source : OMS

L'abus de drogues est un nouveau défi pour la santé mentale en Algérie où plusieurs études ainsi que les données régulièrement recueillies au Ministère de la Santé depuis 6 ans signalent le développement grandissant du phénomène de la consommation de drogues, particulièrement chez les jeunes. Par ailleurs le pays a connu au cours de ces dernières décennies des mutations de la structure familiale immanquablement liées à l'accroissement démographique, l'urbanisation rapide et la crise de logement, constituant ainsi des facteurs de risques majeurs pour la santé mentale de la population. A cela s'ajoutent d'autres facteurs tels que la pollution et le brusque changement de modes de vie qui ont un impact sur la qualité de vie. En même temps, la transition épidémiologique amorcée par le pays dans les années quatre-vingt et l'augmentation de la prévalence de certaines pathologies graves comme le cancer et les maladies cardio-vasculaires constituent également des déterminants importants des perturbations psychiques.

I.3 Programme National de Santé Mentale (PNSM)

Concernant la coordination des activités de santé mentale, un Programme National de Santé Mentale (PNSM), basé au Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), a été officiellement formulé en 2001.

Ce programme donne la priorité à la décentralisation, aux soins de santé primaires, à l'approche communautaire, à la disponibilité de psychotropes, l'adaptation de la législation

sur la santé mentale, la prévention des troubles mentaux et neurologiques, la réadaptation psychosociale des enfants, des personnes ayant des problèmes psychologiques liés à la violence, à l'éducation du public, au développement des ressources humaines et à la recherche en santé mentale.

En 2012, la volonté de renforcer la santé mentale a conduit le MSPRH à mettre en place une sous-direction spécifiquement dédiée à la promotion de la santé mentale. Sans cadre stratégique d'intervention spécifique jusqu'en 2017, le Programme National de Santé Mentale a eu une influence limitée sur le développement de la santé mentale dans le pays dont l'organisation et la planification se sont concentrées et appuyées pendant longtemps sur les hôpitaux psychiatriques et le développement des soins spécialisés, ce qui a limité les efforts de mise en place de services de santé mentale communautaires.

Les soins de santé mentale sont intégrés au système de soins de santé primaires comme recommandé par l'OMS et d'autres organisations internationales. Les soins sont en effet disponibles dans les structures de soins de base après l'intégration des soins de santé mentale menée dans le cadre du programme national de santé mentale. Au niveau périphérique, il existe aussi une organisation de Centres Intermédiaires de Santé Mentale ou CISM. Les soins sont cependant assurés.

Le MSPRH a lancé le Plan National de Promotion de la Santé Mentale 2017 – 2020 (PNPSM) qui sera piloté par un Comité National Multisectoriel de la Promotion de la Santé Mentale, sur la base d'une approche consensuelle et concertée afin de prendre en considération la globalité de la problématique dans ses aspects propres au secteur de la santé et ceux liés à l'intersectorialité tout en s'appuyant sur l'expérience des professionnels en santé mentale exerçant sur le terrain.

L'objectif général du PNPSM est la prévention de l'incapacité et du handicap chez toute personne présentant ou à risque de présenter des troubles mentaux, quel que soit leur degré de gravité en favorisant l'autonomisation et le bien être mental. Cet objectif est fondé sur la protection des droits de l'homme, la primauté de la prévention et la multisectorialité.

II. Médicaments psychotropes :

II.1 Définition

La définition du terme « médicament psychotrope » est attribuée au binôme de médecins Jean Delay et Pierre Deniker. En 1957, ces derniers l'ont défini comme « une substance chimique

d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de modification ».

II.2 Classification

La classification des substances psychoactives qui a été généralement adoptée est celle de J. Delay et P. Deniker. Elle est fondée sur les effets dominants au point de vue clinique et expérimental, et distingue trois principaux groupes d'agents : les *psycholeptiques*, ou sédatifs ; les *psychoanaleptiques*, ou stimulants du tonus mental ; les *psychodysleptiques*, qui dévient ou perturbent l'activité psychique.

- Les psycholeptiques, correspondant actuellement aux anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, antipsychotiques
- Les psychoanaleptiques, correspondant actuellement aux antidépresseurs et aux psychostimulants
- Les psychodysleptiques, correspondant aux substances hallucinogènes mais qui n'ont pas d'indication thérapeutique, en dehors de la kétamine
- Les psychoisoleptiques ou thymorégulateurs (sels de lithium) se sont ajoutés dans les années 1960.

Le 21 Février 1971, l'Organisation des Nations Unies (ONU) s'est réunie à Vienne et a établi la Convention de 1971 sur les médicaments psychotropes

L'objectif de cette conférence était de « prévenir et combattre l'abus de ces substances et le trafic auquel il donne lieu », « considérant qu'il est nécessaire de prendre des mesures rigoureuses pour limiter l'usage de ces substances à des fins légitimes »

Depuis cette période, la pharmacopée concernant les médicaments psychotropes n'a cessé d'évoluer, avec notamment la découverte d'une nouvelle classe d'antidépresseur à la fin des années 1980 puis des antipsychotiques de seconde génération dans les années 1990. Depuis lors, peu de changements majeurs ont vu le jour

II.3 Antipsychotiques

II.3.1 Définition

Les antipsychotiques sont également appelés parfois neuroleptiques, même si ce terme est aujourd'hui rarement utilisé. Les antipsychotiques ont pour action la réduction des symptômes

psychotiques positifs et de désorganisation. Ainsi leur principale indication est la schizophrénie et les troubles psychotiques.

Ils ne guérissent pas le malade, mais atténuent considérablement les symptômes.

Leur administration permet un contrôle des états maniaques (excitation, agressivité, insomnie), des états délirants, du délire de persécution et des hallucinations mais améliore aussi, bien qu'à un moindre degré, les symptômes négatifs de la schizophrénie (Jacques BUXERAUD, Les antipsychotiques, 2020)

Ils sont parfois également utilisés sur de courtes durées pour traiter les symptômes psychotiques associés aux épisodes thymiques, dépressifs ou maniaques. De plus, certains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la manie et le trouble bipolaire.

II.3.2 Classification

II.3.2.1 Antipsychotique classique

- Sédatifs : cyamémazine, levomepromazine
- Non sédatifs : chlorpromazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, loxapine, penfluridol, propériciazine, perphénazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol

II.3.2.2 Les antipsychotiques atypiques

- Amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone

II.3.3 Mécanisme d'action

Une action anti dopaminergique

Tous les antipsychotiques antagonisent les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques D2 au niveau des voies dopaminergiques du système nerveux central

Mais la plupart des neuroleptiques bloquent aussi divers autres récepteurs :

- Sérotoninergiques 5HT1, 5HT2 C et 5HT6, pouvant participer à l'effet antipsychotique ;

- Dopaminergiques, intervenant dans le contrôle de la motricité (D1) ou présents au niveau limbique (D3, D4) mais dont le rôle est mal connu ;
- Adrénergiques α_1 et α_2 , potentiellement responsables de la sédation et d'effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique ;
- Cholinergiques muscariniques, à l'origine d'effets indésirables centraux (troubles confusionnels et de la mémoire) et périphériques (tachycardie, sécheresse buccale, constipation, troubles urinaires...) ;
- Histaminergiques H1, susceptibles de favoriser sédation, hypotension et prise de poids.

Effet antidopaminergique	<ul style="list-style-type: none"> - Action antipsychotique (voie mésolimbique et méso-corticale). - Action sur la motricité : syndrome extrapyramidal (voie nigrostriée). - Stimulation de la sécrétion de PRL (voie tubéro-infundibulaire). - Action antiémétique : inhibition des récepteurs D_2 du centre de vomissement (zone CTZ ou Area postrema).
Effet antisérotoninergique 5HT	Impliqué dans l'effet antipsychotique (neuroleptiques atypiques++)
Effet adrénolytique α_1	<ul style="list-style-type: none"> - Sédation. - Hypotension orthostatique.
Effet antimuscarinique M	- \neq effets indésirables atropiniques.
Effet anti-histaminique H_1	<ul style="list-style-type: none"> - Sédation. - Effet antiémétique.

II.3.4 Effets indésirables

Les antipsychotiques ont de nombreux effets indésirables, en particulier ceux de première génération : constipation, sédation, somnolence (plus marquée en début de traitement), troubles visuels, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, hypotension orthostatique, irrégularité menstruelle, troubles sexuels (baisse de la libido, problèmes d'érection et d'éjaculation, frigidité), troubles neurologiques (mouvements anormaux, tremblements), raideur musculaire, prise de poids, allongement de l'inter valle QT . Certains de ces effets nécessitent parfois d'être corrigés par des médicaments appropriés.

Les symptômes extra pyramidaux, liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 striataux, se caractérisent par :

- Une akathisie (impossibilité de rester immobile) ;
- Des dyskinésies aiguës ou tardives (spasmes musculaires intermittents affectant surtout la face et le cou) ;
- Un syndrome parkinsonien (tremblements de repos et d'attitude, rigidité, hypertonie) parfois associé à une akinésie (rareté, lenteur des mouvements).

La fréquence des dyskinésies aiguës est beaucoup plus faible avec les ASG qu'avec les APG, en particulier l'halopéridol.

Les dyskinésies tardives apparaissent après un traitement prolongé (plusieurs années) à dose élevée chez 15 à 20 % des patients. Les symptômes peuvent persister longtemps après l'arrêt de l'administration – arrêt qui peut d'ailleurs les aggraver – et sont même potentiellement irréversibles, notamment chez les sujets âgés. Ils ne sont pas améliorés par les antiparkinsoniens anticholinergique.

- Les effets endocriniens, qui sont liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 hypophysaires, entraînent une hyperprolactinémie chez la femme causant galactorrhée et aménorrhée et, chez l'homme, gynécomastie ou troubles de l'érection et de l'éjaculation.
- Certains effets rares constituent une urgence médicale : l'agranulocytose, qui se caractérise par une baisse des globules blancs du sang, un mal de gorge, des aphtes ou une fièvre anormale (consultation médicale) ;
- Le syndrome malin, qui se traduit par une fièvre élevée, des sueurs, des troubles de la conscience, une salivation excessive, etc., rare (< 1 %) mais potentiellement mortel, dont le mécanisme est complexe et mal élucidé (arrêt immédiat du traitement et prise en charge hospitalière).

Les Médicaments Inclus dans Notre étude:

✚ HALOPERIDOL SOL.BUV.GETTES 2%:

❖ INDICATIONS:

C'est un neuroleptique qui appartient à la famille chimique des butyrophénones. Il a une action prolongée.

Il est utilisé en traitement d'entretien dans certains troubles psychiques (schizophrénie, certains types de psychoses...).

Vous pouvez consulter le(s) article(s) suivants :

- Schizophrénie et autres psychoses

❖ **Contre-indications:**

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- ivresse aiguë, état précomateux ;
- en association avec les médicaments dopaminergiques ou avec le sultopride.

Attention

En cas de survenue d'une fièvre inexplicée associée à une raideur musculaire (qui pourraient être dues au médicament), ne poursuivez pas le traitement sans avis médical : risque de syndrome malin des neuroleptiques.

Sauf cas exceptionnel, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson. Les situations favorisant les torsades de pointes (telles qu'un ralentissement important du cœur, une baisse du taux de potassium dans le sang ou la prise d'autres médicaments susceptibles de provoquer des troubles du rythme cardiaque) doivent être signalées au médecin : un électrocardiogramme (ECG) pourra être recommandé avant de débiter le traitement.

Des précautions sont nécessaires chez la personne âgée, en cas d'épilepsie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

Évitez les boissons alcoolisées : augmentation du risque de somnolence.

Ce médicament peut induire une somnolence parfois intense chez certaines personnes. Cette somnolence peut être augmentée par la prise d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs. La conduite ou l'utilisation de machines dangereuses sont déconseillées.

❖ **Interactions du médicament avec d'autres substances:**

Ce médicament ne doit pas être associé :

- aux médicaments dopaminergiques (risque d'annulation de leurs effets) ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson ;
- au sultopride (uniquement disponible à l'hôpital) : risque de troubles du rythme cardiaque graves.

Il peut interagir avec les médicaments qui contiennent du lithium ou de la lévodopa et les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

Informez par ailleurs votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un antihypertenseur, un sédatif ou un médicament contenant de la carbamazépine.

Conseils

Dans le traitement de la schizophrénie et autres psychoses, les neuroleptiques permettent de contrôler efficacement la maladie, mais une modification ou un arrêt intempestif du traitement expose à une rechute grave.

Une prise de poids peut être observée au cours du traitement. Une alimentation équilibrée, et si nécessaire les conseils d'un nutritionniste, peuvent prévenir et limiter ce phénomène.

❖ Effets indésirables possibles du médicament

Somnolence, surtout en début de traitement.

Indifférence, réaction anxieuse, variation de l'humeur.

Mouvements involontaires ou inadaptés, tics, pouvant survenir lors de la première prise (notamment en cas de surdosage) ou, plus tardivement, lors d'un traitement prolongé.

Raideur musculaire et difficulté à coordonner les mouvements.

Hypotension orthostatique.

Troubles digestifs.

Augmentation de la sécrétion de prolactine pouvant se traduire par : absence des règles, augmentation du volume des seins, écoulement de lait par le mamelon.

Prise de poids, augmentation du taux de sucre dans le sang.

Troubles sexuels.

Rarement : troubles de la vision, bouche sèche ou au contraire hypersalivation, sueur, rétention d'urine, œdèmes.

Exceptionnellement : réaction allergique, troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes), syndrome malin des neuroleptiques (voir Attention).

Vous avez ressenti un effet indésirable susceptible d'être dû à ce médicament, vous pouvez le déclarer en ligne.

CHLORPROMAZINE COMP 100 MG

❖ INDICATIONS:

- Chez l'adulte :
États psychotiques aigus.
États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Chez l'enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et l'enfant de plus de 3 ans (solution buvable) :
Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

❖ Contre-indications du médicament:

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- risque de glaucome à angle fermé
- risque de blocage des urines (adénome de la prostate)
- antécédent d'agranulocytose
- en association avec les médicaments dopaminergiques ou avec le sultopride,

- Il faut se référer à la notice de l'emballage pour tout effet ⚠ notoire d'un des excipients du médicament.

Attention

Ce médicament peut être responsable d'une baisse du nombre des globules blancs dans le sang. Des analyses doivent être réalisées rapidement en cas d'angine, d'ulcérations de la bouche ou de fièvre anormale, qui peuvent traduire cette anomalie sanguine. En cas de survenue d'une fièvre inexplicée associée à une raideur musculaire (qui pourraient être dues au médicament), ne poursuivez pas le traitement sans avis médical : risque de syndrome malin des neuroleptiques. Ce médicament présente des effets atropiniques. Il peut provoquer un glaucome aigu chez les personnes prédisposées : œil rouge, dur et douloureux, avec vision floue. Une consultation d'extrême urgence auprès d'un ophtalmologiste est nécessaire. Sauf cas exceptionnel, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson. Les situations favorisant les torsades de pointes doivent être signalées au médecin. Un examen des yeux et des analyses de sang régulières sont recommandés en cas de traitement prolongé. Des précautions sont requises en cas d'épilepsie, de maladie cardiaque, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale et chez la personne âgée, notamment en cas de constipation chronique, de tendance aux vertiges ou aux baisses de tension. Évitez les boissons alcoolisées : augmentation du risque de somnolence. Ce médicament peut induire une somnolence, parfois intense chez certaines personnes. Cette somnolence peut être augmentée par la prise d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs. La conduite et l'utilisation de machines dangereuses sont déconseillées, surtout dans les heures qui suivent la prise du médicament.

❖ Interactions du médicament avec d'autres substances:

Ce médicament ne doit pas être associé :

aux médicaments dopaminergiques (risque d'annulation de leurs effets) ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson ;

au sultopride (médicament uniquement disponible à l'hôpital) : risque de troubles du rythme cardiaque graves.

Il peut interagir avec les médicaments contenant du lithium ou avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

Informez par ailleurs votre médecin si vous prenez un antihypertenseur ou un médicament atropinique, un sédatif (tranquillisants, somnifères, certains médicaments contre la toux ou

contre la douleur contenant des opiacés, antidépresseurs, neuroleptiques...), un antidiabétique ou certains pansements gastriques.

Conseils

Dans le traitement de la schizophrénie et autres psychoses, les neuroleptiques permettent de contrôler efficacement la maladie, mais une modification ou un arrêt intempestif du traitement expose à une rechute grave. Une prise de poids peut être observée au cours du traitement. Une alimentation équilibrée, et si nécessaire les conseils d'un nutritionniste, peuvent prévenir et limiter ce phénomène.

❖ Effets indésirables possibles du médicament

Somnolence, surtout en début de traitement. Indifférence, réaction anxieuse, variation de l'humeur.

Effets atropiniques : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, rétention d'urine.

Hypotension orthostatique.

Mouvements involontaires ou inadaptés, tics, pouvant survenir lors de la première prise (notamment en cas de surdosage) ou, plus tardivement, lors d'un traitement prolongé. Raideur musculaire et difficultés à coordonner les mouvements.

Augmentation de la sécrétion de prolactine pouvant se traduire par : absence des règles, augmentation du volume des seins, écoulement de lait par le mamelon.

Troubles sexuels.

Prise de poids, hyperglycémie.

Rarement : réaction allergique cutanée, photosensibilisation, troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes), syndrome malin des neuroleptiques (voir Attention), agranulocytose (exceptionnelle).

❖ PHARMACODYNAMIE

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,

les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette ; les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

✚ FLUPHENAZINE SOL.INJ.25 MG

❖ INDICATIONS:

Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

❖ CONTRE INDICATION:

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants:

- hypersensibilité à l'un des composants, et notamment à la fluphénazine,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques,
- antécédent d'agranulocytose,
- en association avec les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide), la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipéraquline, le citalopram et l'escitalopram

❖ Interactions du médicament avec d'autres substances

✓ Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru.

Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

✓ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

✓ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

- ✓ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicament à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet

effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

- Associations contre-indiquées (voir rubrique Contre-indications) :

+ Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide):

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Dompéridone, hydroxyzine, pipéraqine :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Citalopram, escitalopram :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Associations déconseillées (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi) :

+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicament tels que arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, vincamine IV, spiramycine IV, toremifène, vandétanib :

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, pipamperone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) :

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, rotigotine, ropinirole, selegiline, tolcapone) :

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Alcool (boisson ou excipient) :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa :

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Méthadone :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Hydroxychloroquine

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) :

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiant (diurétiques hypokaliémiant, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacin, lévofloxacin, norfloxacin

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Lithium :

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte :

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène :

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments atropiniques :

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

+ Autres médicaments sédatifs :

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

❖ PHARMACODYNAMIQUE:

ANTIPSYCHOTIQUE NEUROLEPTIQUE

PHENOTHIAZINE DE STRUCTURE PIPERAZINIQUE

(N : Système Nerveux)

Les neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la fluphénazine, ces propriétés antidopaminergiques sont importantes :

l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation), adréno-lytiques et anticholinergiques très modérées.

❖ Surdosage:

Syndrome parkinsonien gravissime, coma.

Traitement symptomatique, réanimation sous étroite surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient, en tenant compte de la longuedemi-vie (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

LEVOMEPRMAZINE COMP 25 MG

❖ **Indication :**

Chez l'adulte:

- Etats psychotiques aigus.

Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.

Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans:

- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

❖ **Contre Indication:**

Hypersensibilité à la lévomépromazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

·Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

·Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.

·Antécédent d'agranulocytose.

·En association avec :

les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide),

le citalopram, l'escitalopram,

l'hydroxyzine

la pipéraquline

la dompéridone

·Chez l'enfant de moins d'un an en raison du lien possible entre l'utilisation des phénothiazines et le syndrome de Mort Subite du Nourrisson (MSN)

❖ **Interactions médicamenteuses:**

▪ **Médicaments abaissant le seuil épileptogène**

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

▪ **Médicaments atropiniques**

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les

antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

- **Médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

- **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes**

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

- **Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique**

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Associations contre-indiquées

+ Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Citalopram, escitalopram

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Pipéraquline

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, pimozide, pipotiazine, pipamperone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, voir associations déconseillées):

·antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),

·antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol),

·autres médicaments tels que : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandetanib, vincamine IV.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif)

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium.

Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.

Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

❖ Surdosage :

Convulsions, syndrome parkinsonien gravissime, coma.

Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

❖ Effets indésirables possibles :

Dès les faibles doses:

Troubles neuro-végétatifs:

- hypotension orthostatique,
- effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation voire iléus paralytique, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Troubles neuropsychiques:

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement;
- indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées:

Troubles neuropsychiques:

- dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
- syndrome extrapyramidal:
 - oakinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques
 - o hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur
 - o akathisie.
- dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Troubles neuro-végétatifs:

·effets anticholinergiques: de très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Troubles endocriniens et métaboliques:

·hyperprolactinémie: aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.

·dysrégulation thermique,

·prise de poids,

·hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Rarement et dose-dépendants:

Troubles cardiaques:

·allongement de l'intervalle QT.

·de très rares cas de torsades de pointes ont été rapportés.

Plus rarement, et non dose-dépendants:

Troubles cutanés:

·réactions cutanées allergiques,

·photosensibilisation.

Troubles hématologiques:

·agranulocytose exceptionnelle: des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés,

·leucopénie.

Troubles ophtalmologiques:

·dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'oeil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections hépatobiliaires:

·augmentation des transaminases, ictère cholestatique, hépatite de type cholestatique, cytolytique et mixte.

Autres troubles observés:

·positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique,

·syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi),

·très rares cas de priapisme.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiaziniques, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement) - fréquence indéterminée.

Affections du système nerveux : Etats confusionnels, Convulsions - fréquence indéterminée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) - fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance –

OLANZAPINE ORODISPERSIBLE COMP 10 MG

❖ INDICATIONS:

Adultes

L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

❖ CONTRE INDICATIONS:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. ;
- patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

❖ Interactions Médicamenteuses :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Interactions potentielles ayant un effet sur l'olanzapine

L'olanzapine étant métabolisée par le cytochrome CYP1A2, les produits qui stimulent ou inhibent spécifiquement cette isoenzyme peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Induction du CYP1A2

Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme et la carbamazépine, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine. Seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observée. Il est probable que les conséquences cliniques soient limitées, mais une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Inhibition du CYP1A2

Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne du C_{max} de l'olanzapine de 54 % chez les femmes non-fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement

de 52 % et de 108 %. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 comme par exemple la ciprofloxacine. Une diminution de la posologie de l'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.

Diminution de la biodisponibilité

Le charbon activé diminue la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale de 50 à 60 % et doit être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration de l'olanzapine.

Avec la fluoxétine (inhibiteur du CYP2D6), des doses uniques d'antiacides (aluminium, magnésium) ou la cimétidine il n'a pas été retrouvé d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments

L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques.

L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 in vitro (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue comme cela a pu être vérifié lors d'études in vivo au cours desquelles aucune inhibition du métabolisme des produits actifs suivants n'a été mise en évidence: antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), la warfarine (CYP2C9), la théophylline (CYP1A2), ou le diazépam (CYP3A4 et 2C19).

Aucune interaction n'a été mise en évidence lors de la prise concomitante de l'olanzapine et du lithium ou du buprénorphine.

Le suivi des taux plasmatiques du valproate n'a pas montré la nécessité d'adapter la posologie du valproate après l'instauration d'un traitement par l'olanzapine.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

La prudence est recommandée chez les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments dépresseurs du système nerveux central.

L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments antiparkinsonien chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de démence est déconseillée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Intervalle QTc

La prudence s'impose si l'olanzapine est administrée de manière concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

❖ **Surdosage:**

Signes et symptômes

En cas de surdosage, les symptômes très fréquemment observés (incidence > 10 %) sont: tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

Les autres effets cliniquement significatifs du surdosage sont: délire, convulsions, coma, éventuel syndrome malin des neuroleptiques, insuffisance respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (moins de 2 % des cas de surdosage) et arrêt cardio-respiratoire. Des évolutions fatales ont été rapportées pour des surdosages aigus à une dose aussi basse que 450 mg mais une évolution favorable a également été rapportée à la suite de surdosage par environ 2 g d'olanzapine orale.

Conduite à tenir

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. La prise en charge standard d'un surdosage peut être utilisée (lavage gastrique,

administration de charbon activé). L'administration concomitante de charbon activé réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.

Un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en oeuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire.

Ne pas utiliser l'adrénaline, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta adrénergiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

❖ Effets indésirables possibles du médicament:

Fréquents (plus de 10 % des utilisateurs) : somnolence, prise de poids (surtout chez les sujets initialement minces et aux posologies supérieures ou égales à 15 mg par jour).

Occasionnels : vertiges, fatigue, augmentation de l'appétit, œdèmes, hypotension orthostatique, constipation, bouche sèche, mouvements ou grimaces involontaires (voir Attention), tremblement, raideur anormale, augmentation transitoire des transaminases.

Rares (moins de 1 % des utilisateurs) : photosensibilisation, ralentissement du cœur, développement ou tension des seins, écoulement de lait par le mamelon.

Augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie), diabète ; signalez rapidement à votre médecin un besoin fréquent d'uriner ou une soif excessive.

Exceptionnels (moins de 0,1 % des utilisateurs) : anomalie de la numération formule sanguine, convulsions, éruption cutanée, pancréatite, hépatite, priapisme, difficulté pour uriner.

Vous avez ressenti un effet indésirable susceptible d'être dû à ce médicament, vous pouvez le déclarer en ligne.

AMISULPIRIDE COMP 200 MG

❖ INDICATIONS :

Ce médicament est indiqué dans certains troubles psychiques et du comportement

❖ CONTRE-INDICATIONS:

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Si vous êtes porteur d'un phéochromocytome (excroissance de la glande médullosurrénale sécrétant des substances qui provoquent une hypertension artérielle sévère).
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- Chez la femme allaitante.
- En cas d'allergie connue à l'amisulpride ou à l'un des constituants de ce médicament.

- En cas de tumeur connue dépendant de la prolactine.
- En cas de maladie grave des reins.
- En association avec: les dopaminergiques non antiparkinsoniens, cabergoline et quinagolide (médicaments utilisés dans les troubles de la lactation).

❖ INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé avec la cabergoline et le quinagolide.

Ce médicament doit être évité en association avec :

- Certains médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (lévodopa, amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, ropinirole, sélégiline).
- Certains médicaments donnant des torsades de pointes (troubles graves du rythme cardiaque) :

- Les antiarythmiques de la classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide). □
- Les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, véralipride).
- Certains anti-parasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine).
- La méthadone.
- Autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, erythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV.
- L'absorption d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée

❖ EFFETS INDESIRABLES :

Comme tous les médicaments, AMISULPRIDE est susceptible d'induire des effets indésirables plus ou moins gênants:

- Insomnie, anxiété, agitation.
- Somnolence diurne.
- Troubles digestifs (constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche).
- Tremblements, rigidité musculaire, crampes, mouvements anormaux, hypersalivation.
- Torticolis, crises oculogyres (mouvements anormaux de certains muscles des yeux), contraction intense des mâchoires, mouvements involontaires.
- Impuissance, frigidité.
- Arrêt des règles, écoulement de lait en dehors des périodes normales d'allaitement chez la femme, gonflement des seins chez l'homme, hyperprolactinémie (quantité excessive de prolactine dans le sang, hormone provoquant la lactation).
- Prise de poids.
- Hyperglycémie (quantité excessive de sucre dans le sang). Très rarement, ont été observés :
 - Hypotension
 - Ralentissement du rythme cardiaque, syncopes graves, troubles du rythme cardiaque pouvant entraîner le décès.
- Réactions allergiques
- Augmentation des enzymes hépatiques et principalement des transaminases.
- Fièvres inexplicée, associée à des troubles généraux et neurologiques.
- Convulsions.

❖ SURDOSAGE

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle se traduisant par somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux.

RISPÉRIDONE:

❖ Indications:

RISPÉRIDONE est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

RISPÉRIDONE est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

RISPÉRIDONE est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.

RISPÉRIDONE est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

❖ Contre-indications:

Hypersensibilité rispéridone

Enfant de moins de 6 ans

Démence autre que la démence de la maladie d'Alzheimer

Intolérance au galactose

Déficit en lactase

Syndrome de malabsorption du glucose

Syndrome de malabsorption du galactose

Allaitement

Grossesse

Maladie de Parkinson

❖ Interactions médicamenteuse:

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.

Médicaments agissant au niveau central et alcool

La rispéridone doit être administrée avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines du fait d'une augmentation du risque d'effet sédatif.

Lévodopa et agonistes de la dopamine

RISPERDONE peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

Médicaments avec effet hypotenseur

Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.

Psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec la rispéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Palipéridone

L'utilisation concomitante de RISPERDONE oral avec la palipéridone n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition additive à la fraction antipsychotique active.

Interactions pharmacocinétiques

La nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption de RISPERDONE.

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxy-rispéridone sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances inhibitrices ou inductrices puissantes de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent influencer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

La co-administration de RISPERDONE avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Des doses plus élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peuvent augmenter la concentration de la fraction antipsychotique active de rispéridone (par exemple, la paroxétine, voir ci-dessous). Il est attendu que d'autres inhibiteurs du CYP2D6 tels que la quinidine, sont susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même manière. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDONE lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par paroxétine, quinidine ou un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, particulièrement à des doses élevées.

Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDONE avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDONE lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDONE avec un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDONE lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de façon dépendante du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre l'effet maximal après introduction. À l'inverse, à l'arrêt du traitement, l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines à décliner.

Médicaments fortement liés aux protéines

Lorsque RISPERDONE est utilisé avec des médicaments fortement liés aux protéines, il n'y a aucun déplacement cliniquement pertinent de chacun des médicaments à partir des protéines plasmatiques. Lors d'une co-administration de médicaments, les informations du produit correspondantes doivent être consultées pour plus d'informations sur la voie de métabolisation et la nécessité éventuelle d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études dans la population pédiatrique n'est pas connue.

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, le méthylphénidate) avec RISPERDONE chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERDONE.

Exemples

Des exemples de médicaments qui peuvent potentiellement interagir avec la rispéridone ou qui se sont avérés ne pas interagir avec la rispéridone sont listés ci-dessous :

Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone

- Antibiotiques :

- L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ni de la fraction antipsychotique active.

- La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

- Anticholinestérasiques :

- Le donépézil et la galantamine, substrats à la fois des CYP2D6 et CYP3A4, ne montrent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active

- Antiépileptiques :

- La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine.

- Le topiramate réduisait modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.

- Antifongiques :

- L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmente les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.

- Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmentait les concentrations plasmatiques de la rispéridone et diminuait les concentrations plasmatiques de 9-hydroxy-rispéridone.

- Antipsychotiques :

- Les phénothiazines peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

- Antiviraux :

·Les inhibiteurs de la protéase : aucune donnée d'étude formelle n'est disponible ; toutefois, étant donné que le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir peuvent augmenter potentiellement les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

- Bêtabloquants :

·Certains bêtabloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

- Inhibiteurs des canaux calciques :

·Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

- Médicaments gastro-intestinaux :

·Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, augmentaient la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.

- ISRS et les antidépresseurs tricycliques :

·La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais à un moindre degré celle de la fraction antipsychotique active.

·La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais, à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

·Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.

·La sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6 et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne sont pas associés à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la

rispéridone. Cependant, des doses supérieures à 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

- Antiépileptiques :

·La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

- Antipsychotiques :

·L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : la rispéridone en comprimés ou injectable n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.

- Glucosides digitaliques :

·La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

- Lithium :

·La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.

Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide

Voir la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.

❖ **Surdosage:**

➤ Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. Au cours de surdosages, un allongement de l'intervalle QT et des convulsions ont été rapportés. Des torsades de pointes ont été rapportées dans le cadre de surdosage associant RISPÉRIDONE et la paroxétine.

En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

➤ **Traitement**

Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé ainsi qu'un laxatif doivent être envisagés uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure avant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à RISPERDONE. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en oeuvre. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique doit être administré. Une supervision et un suivi médical rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

❖ **Effets indésirables possibles:**

- Pneumonie
- Bronchite
- Infection des voies respiratoires hautes
- Sinusite
- Infection urinaire
- Infection auriculaire
- Grippe

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence ³ 10%) sont : Parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

Les effets indésirables apparus dose-dépendants incluaient le parkinsonisme et l'akathisie.

Les EI suivants sont tous les EI rapportés avec la rispéridone au cours des essais cliniques et après commercialisation par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques de RISPERDONE. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (³1/10), fréquent

(³1/100, <1/10), peu fréquent (³1/1 000, <1/100), rare (³1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection	
Affections hématologiques et du système lymphatique			neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactique	
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose	

				urinaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabèteb, hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	intoxication à l'eau, hypoglycémie, hyperinsulinémie, augmentation des triglycérides sanguins	acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	insomnie	trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulisme, trouble des conduites alimentaires lié au sommeil, émoussement affectif, anorgasmie	
Affections du système nerveux	sédation/somnolence, parkinsonisme, céphalée	akathisie, dystonie, sensation vertigineuse, dyskinésie, tremblement	dyskinésie tardive, ischémie cérébrovasculaire, non réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsion, syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique	
Affections		vision trouble,	photophobie,	glaucome,	

oculaires		conjonctivite	sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, croûtes au bord de la paupière, syndrome de l'iris hypotonique (peropérateur)c	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	arythmie sinusale	
Affections vasculaires		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur	embolie pulmonaire, thrombose veineuse	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, encombrement des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation	
Affections gastro-		douleur abdominale,	incontinence fécale, fécalome,	pancréatite, occlusion	iléus

intestinales		gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	gastro-entérite, dysphagie, flatulence	intestinale, gonflement de la langue, chéilite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, érythème	urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	toxidermie, pellicules	angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormale, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale	rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal	
Affections des organes de			dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation,	priapisme, menstruation retardée,	

reproduction et du sein			aménorrhée, trouble menstruel, gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		oedème, pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	oedème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, gêne	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration	
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	douleur liée aux procédures		

- a. Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, des troubles de la fertilité, une diminution de la libido, un dysfonctionnement érectile.
- b. Dans les essais contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18% des sujets traités par la rispéridone comparé à un taux de 0,11% dans le groupe placebo.

L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,43% chez tous les sujets traités par la rispéridone.

- c. Non observé lors des études cliniques RISPERDONE mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.
- d. Le trouble extrapyramidal peut inclure : Parkinsonisme (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, secousse musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, secousse musculaire, choréoathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.

La dystonie inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue, et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

L'insomnie inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit. La convulsion inclut : crise de Grand mal ; le trouble menstruel inclut : menstruation irrégulière, oligoménorrhée ; l'oedème inclut : oedème généralisé, oedème périphérique, oedème qui prend le godet.

Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peuvent être attendus avec RISPERDONE.

Affections cardiaques : Syndrome de tachycardie en posture orthostatique

Effets de classe

Comme pour d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement du QT ont été rapportés après commercialisation avec la rispéridone. Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui allongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence indéterminée).

Prise de poids

Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par RISPERDONE et placebo et atteignant le critère de prise de poids ³ 7% ont été comparés dans une analyse poolée d'essais contrôlés versus placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe RISPERDONE(18%) comparé au placebo (9%). Dans un pool d'études cliniques contrôlées versus placebo d'une durée de 3 semaines chez des adultes présentant un accès maniaque aigu, l'incidence de prise de poids ³ 7% en fin d'étude était comparable dans les groupes RISPERDONE (2,5%) et placebo (2,4%), et était légèrement supérieure dans le groupe contrôle actif (3,5%).

Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant des troubles des conduites et d'autres troubles de comportement perturbateur, dans les études à long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de

L'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent environ 5 kg par an.

Information complémentaire sur des populations particulières

Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous :

Patients âgés déments

Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence respective de 1,4% et 1,5%, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence ³ 5% chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, oedème périphérique, léthargie, et toux.

Population pédiatrique

En règle générale, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants soient de nature similaire à ceux observés chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence ³ 5% chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie.

L'effet d'un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi, sous-rubrique « Population pédiatrique »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance -

ARIPIPRAZOLE

❖ Indications:

- ✓ ARIPIPRAZOLE est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgé de 15 ans ou plus.
- ✓ ARIPIPRAZOLE est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).
- ✓ ARIPIPRAZOLE est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

❖ Contre-indications:

- Hypersensibilité aripiprazole
- Enfant de moins de 13 ans
- Allaitement
- Consommation d'alcool
- Intolérance au galactose

- Déficit en lactase
- Malabsorption du glucose ou du galactose
- Grossesse

❖ **Interactions Médicamenteuses:**

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Comptetenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui s'ajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique Effets indésirables).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur l'aripiprazole

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif. L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (la quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107 %, alors que la Cmax était inchangée.

L'ASC et la Cmax du métabolite

actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32 % et 47 %. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec l'aripiprazole ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées (voir rubrique Posologie et mode d'administration). À l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être réaugmentée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant. Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem) ou du CYP2D6 (par exemple l'escitalopram)

et d'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations plasmatiques d'aripiprazole peuvent être attendues.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

Après l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, et d'aripiprazole oral à des patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole ont respectivement diminué de 68 % et 73 %, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole ont respectivement diminué de 69 % et 71 % après l'administration concomitante d'aripiprazole et de carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul. La dose d'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole est co-administré avec la carbamazépine.

L'administration concomitante d'aripiprazole et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis) est susceptible d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. À l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

Valproate et lithium

Lorsque du valproate ou du lithium ont été administrés en association à l'aripiprazole, aucune variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole n'a été observée et aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire lorsque du valproate ou du lithium sont administrés avec l'aripiprazole.

Effets potentiels de l'aripiprazole sur les autres médicaments

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/ 3-

methoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (omeprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 in vitro. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique Effets indésirables).

❖ Surdosage:

Signes et symptômes

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

Prise en charge du surdosage

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doit être poursuivie jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41 % et l'ASC d'environ 51 %, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Hémodialyse

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

II.4 Antidépresseur

II.4.1 Définition

Médicaments psychotropes, principalement utilisés depuis les années 1960, dans le traitement de la dépression. Ils sont aussi utilisés dans le traitement de troubles anxieux, de troubles bipolaires ou de douleurs.

La dépression se caractérise par une tristesse ou une perte d'intérêt et de plaisir, associées à des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil et un appétit perturbés, des problèmes de concentration ou encore des idées suicidaires. En 2017, parmi les personnes âgées de 18 à 75 ans, sa prévalence était estimée à 9,8 % et était deux fois plus élevée chez les femmes (13 %) que chez les hommes (6,4 %).

II.4.2 Le mécanisme d'action des antidépresseurs

Les antidépresseurs est largement basé sur l'augmentation des concentrations de noradrénaline et de sérotonine au niveau des structures cérébrales. Cette dernière peut se

réaliser par réduction de la recapture neuronale présynaptique des médiateurs via des transporteurs ou par diminution de leur dégradation enzymatique.

Divers autres neuromédiateurs ont également été impliqués dans les processus conduisant à la dépression : des défauts de neurotransmissions dopaminergiques, cholinergiques, Gabaergiques et glutaminergiques (récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique [NMDA]). (Jacques BUXERAUD, Les antidépresseurs, 2019)

L'indication thérapeutique des médicaments antidépresseurs s'est élargie au cours du temps. Initialement, ils traitaient principalement les épisodes dépressifs, puis se sont ajoutés les troubles anxieux et le trouble du comportement alimentaire de type boulimie.

Parmi les troubles anxieux, les indications d'antidépresseurs regroupent :

- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC).
- Le trouble panique avec ou sans agoraphobie.
- L'agoraphobie sans antécédent de trouble panique.
- Les phobies simples ou spécifiques, la phobie sociale (PS).
- Le trouble anxieux généralisé (TAG) et l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Les antidépresseurs sont également utilisés pour traiter certaines douleurs neurologiques et l'énurésie chez l'enfant.

II.4.3 Classification

La classe des antidépresseurs se divise elle-même en plusieurs types d'antidépresseurs :

- Imipraminiques ou tricycliques. Découverts dans les années 1950, il s'agit des produits suivants : amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulepine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine pour le traitement de la dépression les plus efficaces, mais sont également indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs, du comportement, des conduites alimentaires et dans certaines douleurs neuropathiques.
- Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRS). Arrivés sur le marché à la fin des années 1980, ils ont permis grâce à un meilleur profil de sécurité que les tricycliques d'élargir les indications d'antidépresseurs : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline et sont les antidépresseurs de première intention
- Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSNa) : duloxétine, milnacipran, venlafaxine, sont les antidépresseurs de première intention
- Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) : iproniazide, moclobémide

- Autres antidépresseurs : agomelatine, miansérine, mirtazapine, tianeptine.

II.4.4 Des effets indésirables à surveiller

Les effets indésirables potentiels sont multiples et varient selon les produits. Il convient d'attirer l'attention sur certains d'entre eux.

Risque cardiaque : troubles de la conduction, arythmies ou tachycardie.

Les ISRS et IRSNA sont globalement mieux tolérés que les ADT car ils ne présentent pas d'effets anticholinergiques.

Risque de survenue de syndrome sérotoninergique : symptômes d'ordre digestif, végétatif, moteur, neuropsychique et éventuellement cardiovasculaires. L'apparition de ce syndrome, même s'il est peu fréquent, impose l'arrêt immédiat du traitement. Il est lié à un surdosage ou à des associations avec d'autres médicaments agissant sur les voies sérotoninergiques. Potentiellement fatal, il nécessite une surveillance médicale cardiorespiratoire et neurologique pendant au moins 24 heures.

Les Médicaments Inclus Dans Notre étude :

CLOMIPRAMINE COMP 75 MG

❖ Indications:

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
- Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte.

❖ **Contre-indications:**

- Hypersensibilité clomipramine
- Hypersensibilité huile de ricin
- Risque de glaucome à angle fermé
- Troubles urétrostatiques à risque de rétention urinaire
- Infarctus du myocarde récent
- Consommation d'alcool
- Allaitement

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- risque connu de glaucome par fermeture de l'angle ;
- risque de rétention urinaire lié à des troubles uréto-prostatiques ;
- infarctus du myocarde récent ;
- associations aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et au sultopride (neuroleptique benzamide) (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

❖ **Interactions médicamenteuses:**

Syndrome sérotoninergique

Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Ces médicaments sont essentiellement représentés par :

- le linézolide,
- le bleu de méthylène,
- le millepertuis,
- la péthidine et le tramadol,
- la plupart des antidépresseurs,
- la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine,
- certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine),
- les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine),
- avec indications d'autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan),
- les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire exceptionnellement entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- digestifs (diarrhée),
- neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique Contre-indications)

+ IMAO non sélectifs (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur et le début du traitement par l'IMAO.

Associations déconseillées

(voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)

+ Clonidine, guanfacine

Décrit pour désipramine et imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).

+ IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone), y compris linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, confusion voire coma.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta (voie IM et IV) :

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Adrénaline (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée)

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline.

Augmentation des concentrations plasmatiques de la clomipramine avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.

Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

+ Bupropion

Risque d'augmentation des effets indésirables de la clomipramine, par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la clomipramine pendant le traitement par bupropion.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Dapoxétine

Risque de majoration d'effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Médicaments abaissant le seuil épiléptogène**

Risque accru de convulsions

+ Baclofène

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

II.5 Anxiolytiques

La cible thérapeutique des médicaments anxiolytiques est la réduction des états anxieux. Ces médicaments ont une action uniquement sur les symptômes anxieux et non sur un éventuel trouble sous-jacent à cette anxiété ; ils n'ont pas d'indications nosographiques. Leur indication principale est la diminution des états anxieux.

Par suite de l'administration du traitement, l'effet de réduction de l'anxiété est obtenu de manière assez rapide chez le patient, mais cet effet ne se poursuit pas après élimination de la molécule et de ses métabolites actifs dans l'organisme. Le principal type qui compose cette classe d'anxiolytiques est celle des benzodiazépines, les autres types comportent un nombre beaucoup plus restreint de molécules :

- Benzodiazépines : bromazépam, clobazam, clorazépate, diazépam, loflazépate, nordazépam, prazépam, clonazépam ... Les benzodiazépines ont différentes propriétés pharmacologiques : antiépileptiques, myorelaxantes, hypnotiques, amnésiantes.
- Antihistaminiques sédatifs : hydroxyzine, captodiamine (non remboursé)
- Carbamates : méprobamate. Ces produits ont été retirés du marché en janvier 2012.
- Autres : buspirone, étifoxine.

II.5.1 Mécanismes d'action

La cible principale des anxiolytiques est le récepteur-canal GABA ALLOSTÉRIQUES. Constitué de 5 sous-unités protéiques (majoritairement 2 alpha, 2 bêta, 1 gamma dans le système nerveux), il devient perméable aux ions chlorures après fixation d'au moins deux molécules d'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Certains anxiolytiques, comme les benzodiazépines ou l'étifoxine, sont des modulateurs allostériques : ils augmentent cette perméabilité et renforcent ainsi l'inhibition des neurones qui expriment le récepteur GABA.

Le site de liaison des benzodiazépines est bien connu. À distance du site agoniste pour le GABA, il se situe à l'interface entre les sous-unités alpha gamma du récepteur. Notons que le zolpidem, une molécule non benzodiazépinique, se fixe également sur ce site avec une très haute affinité. Dans la classe des anxiolytiques, le chlorhydrate d'étifoxine occupe une place intéressante. L'étifoxine n'est pas une benzodiazépine et se fixe sur les sous-unités bêta du récepteur ($\beta_2 > \beta_3$). Ceci pourrait expliquer pourquoi son activité anxiolytique n'est pas associée à des manifestations indésirables comme la sédation, les troubles mnésiques et la tolérance fonctionnelle. Ainsi, lors de l'arrêt des traitements aucune pharmacodépendance n'est observée. L'étifoxine exerce également une action originale sur la mitochondrie en renforçant les systèmes cellulaires de neuroprotection et en favorisant la production d'un anxiolytique endogène, l'allop régénolone.

L'allop régénolone est à ce jour le plus puissant stimulateur endogène connu de la fonction inhibitrice du récepteur GABA. Nos travaux récents chez l'animal montrent les effets de cette double action sur les troubles anxieux et dépressif induits par la douleur neuropathique. Ils mettent également en évidence l'intérêt de la molécule pour soulager les symptômes douloureux périphériques dans de nombreux modèles de douleurs.

II.5.2 Effets indésirables

De très nombreux travaux ont porté sur les effets délétères à court terme des benzodiazépines sur les fonctions cognitives: mémoire, performances psychomotrices, conduite automobile. Des données plus récentes ont étudié les effets cognitifs d'une exposition chronique aux benzodiazépines dans les populations de sujets âgés révélant un risque de détérioration sur les scores du MMS et de 2 tests d'attention chez les utilisateurs chroniques en comparaison des non-utilisateurs.

Les médicaments inclus dans notre étude :

CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE

❖ Indications:

Urgences neuro-psychiatriques :

- o crise d'angoisse paroxystique,

o crise d'agitation,

o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :

§ prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,

§ traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.

· Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.

❖ **Contre-indications**

- Hypersensibilité clorazépate
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Myasthénie
- Allaitement
- Consommation d'alcool

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie)
- myasthénie.

❖ **Interactions médicamenteuses:**

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres benzodiazépines ; anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate) ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques et les barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes doivent être limitées (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

II.6 Hypnotiques

La cible des médicaments hypnotiques est l'induction et/ou le maintien du sommeil. Tout comme les anxiolytiques, ils agissent uniquement sur les symptômes et n'ont pas d'indications nosographiques. Ainsi, leur principale indication est la réduction des problèmes liés au sommeil tel qu'un temps d'endormissement trop long, des éveils nocturnes fréquents ou un réveil matinal précoce. Conformément aux anxiolytiques, le principal type d'hypnotiques est composé des benzodiazépines et des apparentés aux benzodiazépines avec pour problème un phénomène de tolérance rapide, les autres types comprennent un nombre beaucoup plus restreint de molécules :

- Benzodiazépines : loprazolam, lormétazépam, nitrazépam
 - Apparentés : zolpidem, zopiclone
- Antihistaminiques
 - Seul : alimémazine, doxylamine, niaprazine, prométhazine
 - En association avec une benzodiazépine : acépromazine+clorazépatate (ETCHEPARE, 2015)

II.7 Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs ont pour indication le trouble bipolaire en ayant pour cible le traitement curatif des épisodes maniaques ainsi que la prévention des épisodes maniaques et dépressifs.

La régulation de l'humeur va consister à la prévention de l'état maniaque ainsi qu'à la prévention de l'état dépressif ou à la prévention de l'état mixte. Selon les définitions proposées dans les classifications des psychotropes, un thymorégulateur doit avoir également des vertus thérapeutiques sur l'épisode maniaque en lui-même, ainsi que sur l'épisode dépressif. Ces médicaments doivent ainsi agir non seulement sur les deux polarités de l'humeur, mais aussi sur deux aspects très différents du cycle de la maladie : l'aspect aigu et la prévention de sa récurrence.

Le principal médicament de cette classe thérapeutique est :

- Sels de lithium, puis viennent des molécules antiépileptiques
- Anticomitiaux : Valproate, acides valproïque et divalproïque et valpromide, Tous ces dérivés de l'acide valproïque vont se retrouver dans le milieu intérieur sous la même forme d'acide valproïque.
- Carbamazépine a représenté pendant de nombreuses années une alternative au traitement par sels de lithium. Actuellement, si ses indications restent valables, en France elle a été détrônée par l'acide valproïque. L'Ox carbamazépine représente une autre alternative.
- Lamotrigine est un médicament antiépileptique analogue structural de l'acide folique. Ce médicament a reçu l'AMM dans la prévention des dépressions bipolaires en France et au niveau européen.
- Autres thymorégulateurs : L'olanzapine et la rispéridone sont indiquées dans le traitement à court terme de l'état maniaque. L'olanzapine est indiquée également dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire. Cependant, son efficacité sur la dépression bipolaire ne semble pas très concluante
- L'aripiprazole a également récemment reçu l'indication dans le traitement du trouble bipolaire.

II.7.1 Mécanismes d'action

Même s'il reste incertain, le mécanisme d'action des sels de lithium se situe probablement au niveau intracellulaire des systèmes seconds messagers, notamment par inhibition d'une enzyme : l'inositol monophosphatase ; mais il pourrait aussi agir en tant que régulateur de l'expression génique en modulant la protéine kinase C. L'autre grande classe de

thymorégulateurs, celle des anticonvulsivants, s'est développée dans l'indication de la manie à la suite d'une analogie faite entre l'épilepsie et ses phénomènes d'embrassement (kindling) et les épisodes maniaques.

Les anticonvulsivants semblent agir à la fois sur le glutamate en diminuant sa libération au niveau des canaux ioniques et sur le GABA (acide g-aminobutyrique) en augmentant sa libération et sa synthèse, favorisant ainsi la stabilisation membranaire.

D'autres mécanismes d'action sont suggérés, similaires à ceux qui ont pu être proposés pour le lithium : action sur le système second messenger, inhibition de la phosphokinase C.

II.7.2 Effets indésirables

Le lithium peut entraîner des complications au niveau de la fonction rénale, au niveau du système nerveux, au niveau métabolique, au niveau gastro-intestinal et au niveau du système thyroïdien. La fréquence des effets indésirables au niveau de ces différents systèmes varie de 20 à 40 %. Ces effets secondaires sont très dépendants des doses prescrites. Les troubles de la conduction cardiaque et les troubles dermatologiques sont plus rares. Une surdose peut entraîner des complications sévères pouvant conduire à la mort. Près de 50 % des patients arrêtent le traitement par lithium en raison d'une mauvaise tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents concernent la prise de poids, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), la sédation, l'hypotonie musculaire, le goitre thyroïdien souvent associé à une hypothyroïdie (environ 15 % des patients traités), la polyurie suivie d'une sensation de soif, des manifestations cutanées. Ils'agit alors d'adapter le traitement en fonction notamment de la lithémie.

Les signes de surdosage correspondent aux nausées, aux tremblements, à la polydipsie et aux troubles du rythme (anomalies de la conduction sino-auriculaire, ou auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet), des signes neurologiques comprenant un syndrome cérébelleux, des troubles de la vigilance, une hyper-réflexie suivie d'un coma vigile. L'apparition de ces symptômes nécessite : l'arrêt immédiat du traitement ; le contrôle en urgence de la lithémie ; l'augmentation de l'excrétion du lithium par alcalinisation des urines, une diurèse osmotique (mannitol) et l'adjonction de chlorure de sodium.

II.7.2.1 Effets indésirables (valproate)

- Effets cardio-vasculaires : Des œdèmes ont été observés avec le valproate
- Signes dermatologiques : L'alopecie est rapportée chez un certain nombre de patients traités par ce produit.

- Aspects métaboliques : La prise de poids et l'augmentation de l'appétit ont fréquemment été mentionnées avec ce produit. Un conseil diététique est recommandé.
- Complications gastro-intestinales : L'anorexie, des troubles digestifs à type de nausées, des vomissements, des diarrhées transitoires ont été rapportés. Ces effets peuvent être atténués par la prise au cours des repas.
- Sur le plan hépatique : L'augmentation des enzymes hépatiques des transaminases a été fréquemment rapportée chez 30 à 40 % des patients.
- Aspects hématologiques : une thrombopénie et une neutropénie sont des anomalies hématologiques qui peuvent être observées sous valproate.

II.7.2.2 Effets indésirables (Carbamates)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec la carbamazépine sont neurologiques (vertiges, somnolence, fatigue, troubles de l'équilibre) surtout en début de traitement, gastro-intestinaux (nausées, vomissements), allergiques avec des réactions cutanées de type urticaire et la leucopénie sur le plan biologique.

Ces effets surviennent surtout en début de traitement. Les effets graves sur le plan hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire ou les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

Les signes et symptômes de surdosage sont habituellement neuromusculaires, cardiovasculaires (tachycardie, bradycardie, hypotension, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire) et respiratoires. En termes de surveillance biologique, un hémogramme et un bilan hépatique sont recommandés une fois par semaine le premier mois, puis devant tout signe clinique d'appel.

II.7.2.3 Effets indésirables (Lamotrigine)

Le risque cutané est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré (1 ‰ chez l'adulte, autour de 1 % chez l'enfant). Les éruptions cutanées surviennent dans les 8 premières semaines de traitement. La majorité de ces éruptions sont bénignes et transitoires mais des toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été rapportées sous Lamotrigine. Le risque d'éruption cutanée s'est montré corrélé à une posologie initiale trop élevée, et une augmentation trop rapide de la posologie. Des réactions d'hypersensibilité à la Lamotrigine ont été rapportées. Dans ce cas, l'éruption cutanée s'accompagne de fièvre. Le risque de survenue d'un syndrome de coagulation vasculaire disséminée (CIVD) doit être évalué. Sur le plan psychiatrique, des manifestations à type d'irritabilité, d'agressivité,

d'hallucinations ont été rapportées. Sur le plan neurologique, des céphalées, de la somnolence, des insomnies, des sensations vertigineuses, des tremblements, une diplopie sont recensés.

Le médicament inclus dans notre étude de cette classe :

ACIDE VALPROIQUE :

❖ Indications

Chez l'adulte : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :

- Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

❖ Contre-indications

Femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Fertilité, grossesse et allaitement).

- Femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Fertilité, grossesse et allaitement).
- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patient ayant des troubles connus du cycle de l'urée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

❖ Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Associations déconseillées

+ Lamotrigine

Risque majoré des réactions cutanées graves (Syndrome de Lyell).

Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium).

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.

+ Pénems

Risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acetazolamide

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Aztreonam

Risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Felbamate

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.

+ Médicaments contenant des oestrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes

Les oestrogènes sont des inducteurs des isoformes de l'UDP-Glucuronosyl Transférase (UGT) impliquées dans la glucuro-conjugaison du valproate et peuvent augmenter sa clairance ; ceci pourrait entraîner une diminution de la concentration sérique du valproate et potentiellement une diminution de son efficacité (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Envisager une surveillance des concentrations sériques du valproate.

A l'inverse, en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.

+ Nimodipine (voie orale et par extrapolation, voie injectable)

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la nimodipine de 50 %. Par conséquent, la posologie de la nimodipine doit être réduite en cas d'hypotension.

+ Phénobarbital, et par extrapolation primidone

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Phénytoïne, et par extrapolation fosphénytoïne

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Propofol

Possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.

+ Rifampicine

Risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine.

Surveillance clinique et biologique et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.

+ Rufinamide

Possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg.

Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.

+ Topiramate

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Zidovudine

Risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque.

Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.

+ Zonisamide

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

Autres formes d'interactions

+ Lithium

ACIDE VALPROÏQUE n'a pas d'effet sur la lithémie.

III. Variations de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge :

Peu d'études, à notre connaissance, se sont intéressées à la comparaison de l'utilisation des médicaments psychotropes entre les jeunes adultes et les individus plus âgés.

Selon une étude canadienne transversale qui s'est déroulée entre mai et décembre 2002 avec un effectif de 36 984 individus âgés de 15 ans et plus, concernant l'utilisation de médicaments psychotropes. (Beck CA, 2005)

Et qui révèle une prévalence avec l'âge qui est de :

- 2,5% dans le groupe d'âge 15-19 ans,
- 5,0% dans le groupe 20-44 ans,

- 9,7% dans le groupe 45-64 ans
- 11,8% chez les sujets âgés de 65 ans et plus (Beck CA, 2005)

Cette augmentation en fonction de l'âge est particulièrement marquée pour la classe des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs.

Concernant l'usage des antidépresseurs, la prévalence est la plus élevée dans le groupe d'âge 45-64 ans avec une prévalence de 6,6%.

- Celle-ci est de 4,7% chez les sujets âgés de 65 ans et plus
- 4,1% chez les 20-44 ans
- 1,8% chez les 15-19 ans.

Concernant l'usage des antipsychotiques et des thymorégulateurs, celui-ci varie très peu en fonction de l'âge avec une prévalence située entre 0,4% et 0,6% (Beck CA, 2005)

Ainsi, selon cette présente étude canadienne, la prévalence d'utilisation de psychotropes augmente avec l'âge et cette augmentation est entièrement liée à l'accroissement de l'utilisation des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs.

IV. Des associations à risque chez la personne âgée

IV.1 Des effets indésirables communs

L'action des psychotropes et des anticholinergiques sur le système nerveux central peut être source d'effets indésirables graves.

Il est établi que les anxiolytiques et les hypnotiques entraînent une augmentation significative du risque de chute. Certaines études concluent que leur utilisation serait également associée à une majoration du risque de fracture. Enfin les anxiolytiques et les hypnotiques peuvent entraîner une dépendance avec risque de syndrome de sevrage, des troubles mnésiques et des troubles cognitifs avec une possible augmentation du risque de démence. Une étude de cohorte récente retrouve une augmentation de 60% du risque de démence en particulier de maladie d'Alzheimer liée à l'utilisation de benzodiazépines de demi-vie longue, et une augmentation du risque de démence liée à l'utilisation des autres médicaments psychotropes.

Les antidépresseurs sont associés à une augmentation du risque d'hyponatémie, de chute et de fractures. En revanche leur utilisation pourrait entraîner dans certains cas une amélioration des fonctions cognitives.

Les anticholinergiques sont responsables d'effets indésirables centraux : sédation, altération cognitive, confusion, désorientation temporo-spatiale, hallucinations visuelles, agitation, agressivité, et périphériques : trouble de l'accommodation visuelle, mydriase, syndrome sec, constipation, nausées, dysurie, rétention aiguë d'urines, tachycardie, hypotension orthostatique. Ils sont également responsables d'une augmentation du risque de chutes, d'une aggravation des troubles cognitifs et d'une augmentation de la mortalité. L'étude PROOF (Rouch I, oct 2009) retrouve un lien statistique entre la consommation de médicaments aux propriétés anticholinergiques et la majoration de troubles cognitifs, notamment des troubles de la mémoire épisodique.

Les médicaments anticholinergiques apparaissent donc également dans les listes de médicaments potentiellement inappropriés, tels que les critères de Beers, la liste de Laroche ou les critères STOPP. Ainsi les médicaments anticholinergiques représentent 8 critères sur 34 de la liste de Laroche.

De même, d'après les critères STOPP, les médicaments ayant des effets anticholinergiques sont à éviter en cas de démence ou de syndrome confusionnel, ainsi que les antihistaminiques de première génération.

IV.2 Un exemple de mesure de l'association entre psychotropes et anticholinergiques : le Drug Burden Index

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables médicamenteux du fait du vieillissement physiologique. De plus, la charge anticholinergique est variable selon les molécules ; parfois faible elles peuvent induire des effets indésirables importants si elles sont associées à d'autres molécules ayant des propriétés anticholinergiques. Il existe une potentialisation du risque d'effets indésirables en cas d'association, d'autant plus chez la personne âgée. L'association d'un médicament anticholinergique et d'un psychotrope est à éviter en raison d'une augmentation du risque de chutes, de sédation et de troubles cognitifs.

Des chercheurs ont donc développé un outil mesurant les effets sédatifs cumulés de nombreux médicaments chez la personne âgée, appelée Drug Burden Index (DBI). Le DBI est un outil qui prend en compte les médicaments anticholinergiques, les médicaments psychotropes, les sédatifs cachés, ainsi que le nombre total de médicaments consommés. D'après une étude basée sur la cohorte Health ABC, les médicaments aux propriétés sédatives et les anticholinergiques sont associés à une diminution des capacités physiques et cognitives par

rapports à celle des personnes non exposées à ces médicaments. Il existe de plus un effet dose-réponse dans l'altération de ces performances.

Cet outil montre que l'étude des associations de psychotropes et d'anticholinergiques est particulièrement pertinente chez les personnes âgées du fait de leurs effets cumulatifs dans cette population fragile et exposée.

IV.3 Problématique des Co-prescriptions de psychotropes et anticholinergiques chez la personne âgée

La plupart des études portant sur la consommation de psychotropes et d'anticholinergiques par les patients âgés ont été réalisées en soins primaires (notamment sur des bases de données des systèmes de santé publique). Une autre grande partie de ces études a été réalisée dans des services d'urgences reflétant la pratique ambulatoire.

Cependant la prescription hospitalière est essentielle à évaluer puisqu'elle influe fortement sur la pratique ambulatoire ultérieure une fois les patients sortis d'hospitalisation. Les études réalisées afin d'évaluer les facteurs influençant les prescriptions des médecins généralistes retrouvent comme facteurs : les informations délivrées par les laboratoires pharmaceutiques, les avis de spécialistes, médecins hospitaliers et IDE, l'expérience clinique des médecins, les recommandations de bonnes pratiques ainsi que la préférence des patients (Andersson SJ, 16 mai 2005).

Références Bibliographiques :

Á., L. (2014). Factors affecting the uptake of new medicines: a systematic literature review.

Alonso J, A. M. (2004). Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology.

Andersson SJ, T. M. (16 mai 2005). General practitioners' conceptions about treatment of depression and factors that may influence their practice in this area.

Beck CA, W. J. (2005). Psychotropic medication use in Canada. Can J Psychiatry 2005.

Blin, O. (2008). Le futur des anxiolytiques.

Couto ATR, S. D. (juill 2013). Quality analysis of research on the use of benzodiazepines by elderly patients in the emergency room: a systematic review.

Doraiswamy PM, K. K. (12 janv 2003). Does Antidepressant Therapy Improve Cognition in Elderly Depressed Patients?

ETCHEPARE, F. (2015). *Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France*. THÈSE.

Gasquet I, N.-P. L.-H. (2005). Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general.

Hilmer SN, M. D. (23 avr 2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people.

Jacques BUXERAUD, S. F. (2019). Les antidépresseurs.

Jacques BUXERAUD, S. F. (2020). Les antipsychotiques.

Laroche M-L, C. J.-P. (août 2007). Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list.

Ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière. (2017). Récupéré sur www.sante.gov.dz.

Poisbeau, P. (2015). Pharmacologie des anxiolytiques.

Prosser H, A. S. (févr 2003). Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what.

Rouch I, F. M.-P. (oct 2009). P2b-17 Consommation de traitements à effet anticholinergique et performances cognitives dans une population de sujets âgés : Analyses de l'étude PROOF.

Shash D, K. T.-G. (18 nov 2015). Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study.

Thymorégulateurs. (2010). Elsevier Masson SAS.

Les monographies des médicaments inclus dans notre mémoire - (www.vidal.fr)

(www.doctissimo.fr) (www.pharmnet-dz.com)