

Cas N°1 : Madame Repos ou le bon usage des tranquillisants

Cas 1 : Madame Repos

- Retraitée, 70 ans
- Sous traitement AINS pour son arthrose
- Depuis le décès de son mari (2001), retrait social manifeste
 - Nervosité,
 - Peur de se déplacer,
 - Isolement social et affectif

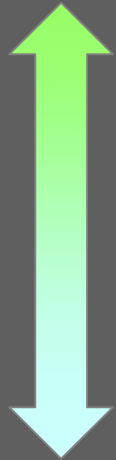
Xanax^R

- Alprazolam, Benzodiazépine
- plutôt anxiolytique

Traitée depuis lors
pour anxiété :
*R/ Xanax compr 0,5 mg
3x/j.*

Cas 1 : Madame Repos

Les diverses benzodiazépines

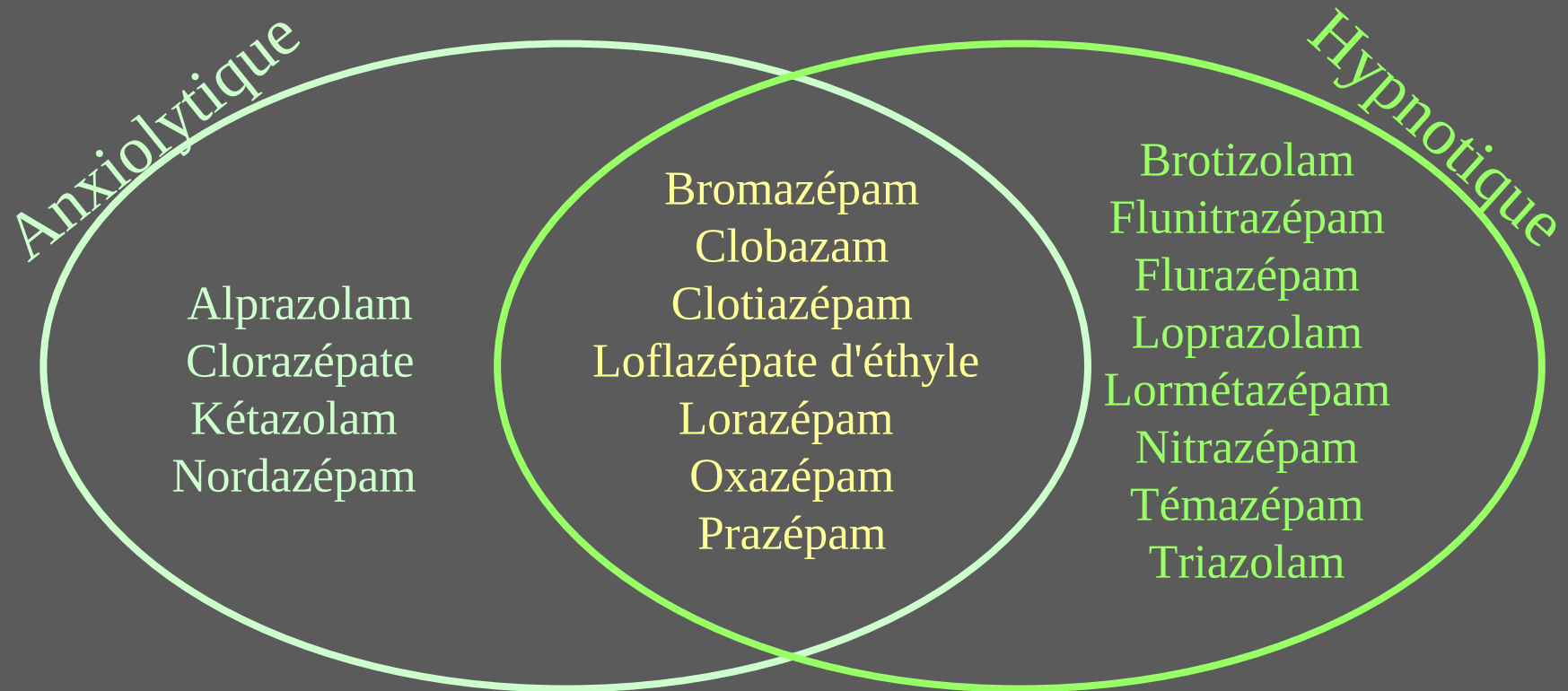
- soit plutôt hypnotiques (ex : Flunitrazépam) Action rapide (et brève)
 - soit hypnotiques & anxiolytiques selon la posologie (ex : Bromazépam)
 - soit plutôt anxiolytique (ex : Kétazolam) Action prolongée
- 

Xanax^R

- Alprazolam, Benzodiazépine
- plutôt anxiolytique

iv Xanax compr 0,5 mg
3x/j.

Cas 1 : Madame Repos



Cas 1 : Madame Repos

- *Pourquoi de l'alprazolam?*

Anxiolytique autrefois utilisé dans des cas d'états anxio/dépressifs, crises de panique + T.O.C. (troubles obsessionnels compulsifs)

- *Est-ce efficace?*

Efficacité moyenne, effets uniquement symptomatiques

- *Alternative ?*

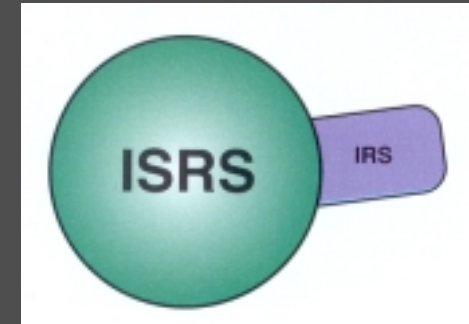
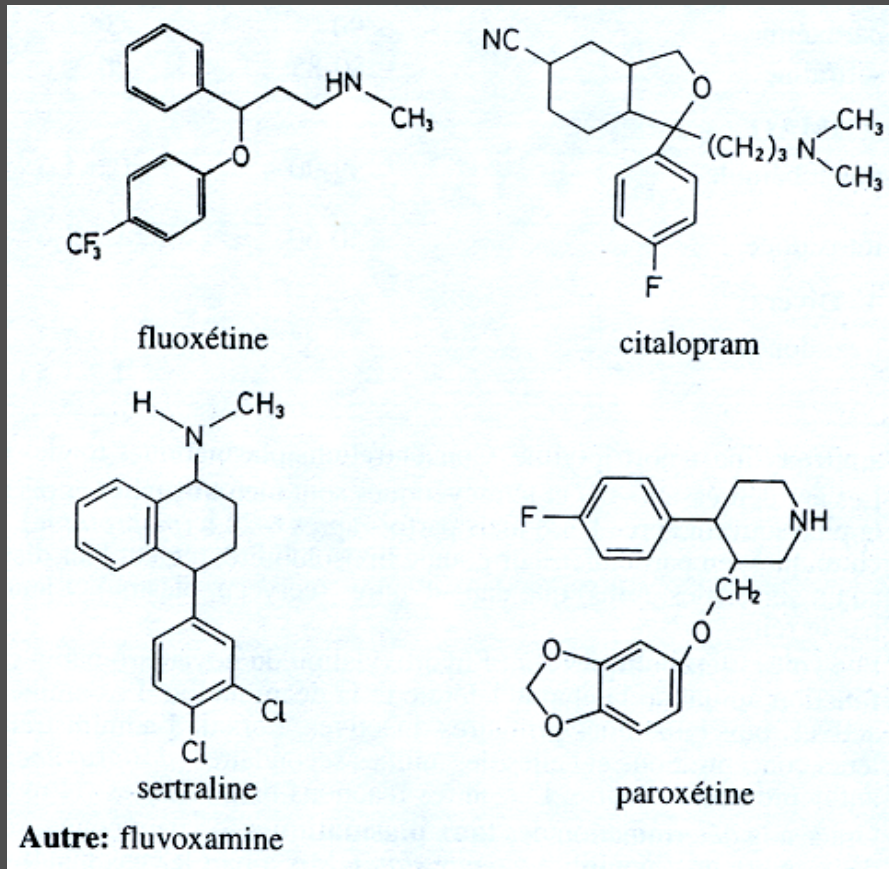
Traiter la dépression plutôt que l'anxiété (cfr repli social, craintes diverses)

- *Comment ?*

ISRS plutôt qu'une benzodiazépine

Cas 1 : Madame Repos

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine



5 représentants
utilisés :

- Fluoxétine
- Fluvoxamine
- Paroxétine
- Sertraline
- Citalopram

Cas 1 : Madame Repos

Suite :

- Depuis 8 mois, plaintes répétées pour troubles du sommeil

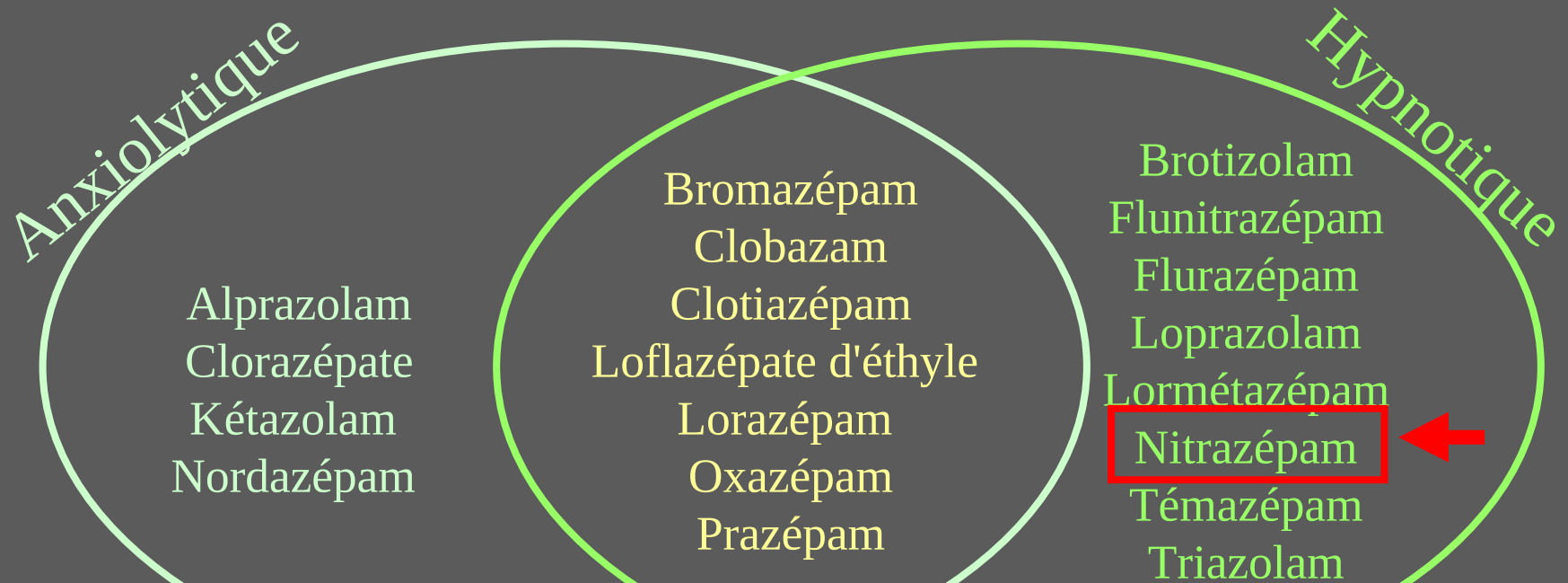
Mogadon^R

- Nitrazépam, Benzodiazépine
- plutôt hypnotique

Complément depuis 8 mois
avec hypnotique :

*R/ Mogadon compr. 5 mg
1/j. au coucher*

Cas 1 : Madame Repos



- Son entourage signale des troubles de la vigilance matinale

Cas 1 : Madame Repos

- *Pourquoi du nitrazépam?*

Benzodiazépine à action rapide, utilisée comme hypnotique

- *Risque ?*

Association de deux benzodiazépines, risque de potentialisation des effets secondaires

- *Alternative ?*

Donner un somnifère non-benzodiazépine : Zolpidem (*Stilnoct^R*, 10 mg au coucher)

Cas 1 : Madame Repos

Les nouveaux hypnotiques non-benzodiazépiniques

Zaléplon
(pyrazolopyrimidine)

Zopiclone
(cyclopyrrolone)

Zolpidem
(imidazopyridine)

ligands des récepteurs des benzodiazépines,
mais de structure non-benzodiazépinique

Donner un somnifère non-benzodiazépine : Zolpidem
(*Stilnoct^R*, 10 mg au coucher)

Cas 1 : Madame Repos

- *Pourquoi du nitrazépam?*

Benzodiazépine à action rapide, utilisée comme hypnotique

- *Risque ?*

Association de deux benzodiazépines, risque de potentialisation des effets secondaires

- *Alternative ?*

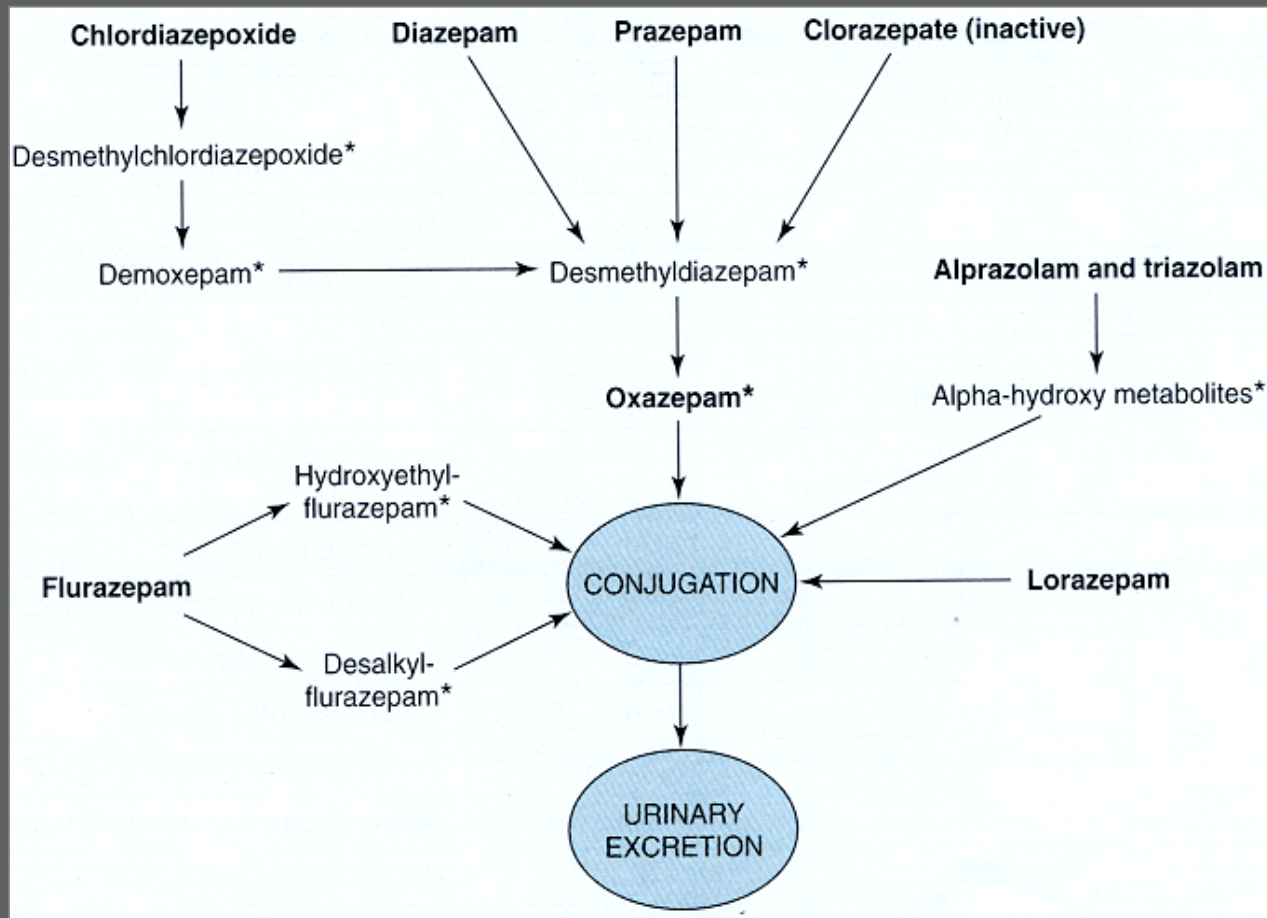
Donner un somnifère non-benzodiazépine : Zolpidem (*Stilnoct^R, 10 mg au coucher*)

Présente une $1/2$ vie plus courte (évite les effets résiduels du matin)

Métabolites essentiellement inactifs ($><$ benzodiazépines)

Cas 1 : Madame Repos

Métabolisme complexe des benzodiazépines



Métabolites essentiellement inactifs (>< benzodiazépines)

Cas 1 : Madame Repos

Suite :

- Printemps 2003 : chute dans sa cuisine
- Fracture de la hanche
- Hospitalisation (12 jours)
- Au troisième jour, irritabilité, insomnie, nausées,...
- *Raisons de cet état soudain?*
Sevrage 'accidentel' des benzodiazépines suite à un interrogatoire d'entrée à l'hôpital incomplet

Sevrage des benzodiazépines

- Sévère si **arrêt brutal** de l'administration (ou si administration d'un antagoniste des récepteur benzodiazépines, flumazénil)
- Peut apparaître immédiatement (avec les composés à demi-vie courte) **OU** ultérieurement (jusqu'à 3 semaines !) (avec les composés à demi-vie longue)
- **Symptômes :**
 - dysfonctions neurovégétatives : troubles G-I, hypertension, tachycardie
 - céphalées, étourdissement,
 - insomnie, irritabilité, anxiété
 - troubles des perceptions sensorielles, hallucinations, mouvement anormaux
 - convulsions
- **Traitement :** administration de benzodiazépines à demi-vie longue
- **Prévention :** arrêt progressif du traitement (1/8 par 15 jours!), utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue

Sevrage des benzodiazépines

- Sévère syndrome de sevrage
antagonisme
- Peut apparaître ultérieurement
- Symptômes :
 - anxiété
 - insomnie
 - tremblements
 - troubles de la mémoire
 - troubles de l'attention
 - convulsions
- **Traitement** : administration de benzodiazépines à demi-vie longue
- **Prévention** : arrêt progressif du traitement (1/8 par 15 jours!), utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue

En pratique :

- Sevrage progressif (étalé sur plusieurs semaines)
- Protocoles :
 - alternance : 1 jour sur deux .. 1 jour sur trois etc...
 - diminuer la dose quotidienne (éventuellement avec préparations magistrales) ! Effet placebo !
 - Choix de molécules à action prolongée

Cas 1 : Madame Repos

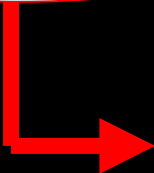
Suite :

- Complément d'information : depuis trois semaines, allergie saisonnière (pollen)

Phénergan^R

Prométhazine, antagoniste
histaminique H₁, anti-allergique

Proposé par le pharmacien :
Phénergan^R compr 25 mg
3x/j.

- 
- Dérivé à action centrale
 - Effet sédatif marqué
 - Interaction pharmacodynamique avec les benzodiazépines

Cas 1 : Madame Repos

Suite :

Alternative au traitement par la prométhazine :

- Antihistaminique sans activité centrale
 - exemple : Zyrtec^R 10 mg (cétérizine) (ndlr : générique)
 - Ne passe pas (peu) la barrière hématoencéphalique
 - Peu d'effet sédatif
 - Remarque : Xyzall^R (= Zyrtec^R isomère actif : lévocétérizine)
- Antihistaminique en administration locale (gouttes...)

- Effet sédatif marqué
- Interaction pharmacodynamique avec les benzodiazépines

Cas N°2 : Monsieur Lejeune ou le début de la schizophrénie

Cas 2 : Monsieur Lejeune

- Jeune homme, 18 ans, 1m76, 88 Kg
- Les parents signalent un comportement marginal
 - Pas d'activité sportive
 - Mystique (allume des bougies), propos bizarres
 - Vit cloîtré dans sa chambre
 - Repli sur lui-même
- Consultation chez le médecin de famille (généraliste)
 - Banalise le cas
 - « crise d'adolescence »
 - Traitement « mineur » d'un éventuel déséquilibre psychotique

*R/ Dogmatil compr. 50 mg
3 x/j.*

Cas 2 : Monsieur Lejeune

- Jeune

Dogmatil^R

Sulpiride (benzamide)

Faible dose (<200 mg): prescription courante
(rationnelle?) dans dépressions légères et troubles
psychosomatiques

Doses plus élevées : schizophrénie et autres états
psychotiques

- traitement « à la dose d'entretien » d'un déséquilibre psychotique

*R/ Dogmatil compr. 50 mg
3 x/j.*

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :

- Après 3 mois de traitement : pas de bénéfice du traitement
- Progression des symptômes :
 - Hallucinations
 - Décrochage scolaire
- Renvoi chez spécialiste (neuro-psychiatre)
 - Identifie des symptômes essentiellement positifs (hallucinations, délires, discours déroutant)
 - Quelques symptômes négatifs (repli social, anhédonie)
 - Diagnostic : Schizophrénie

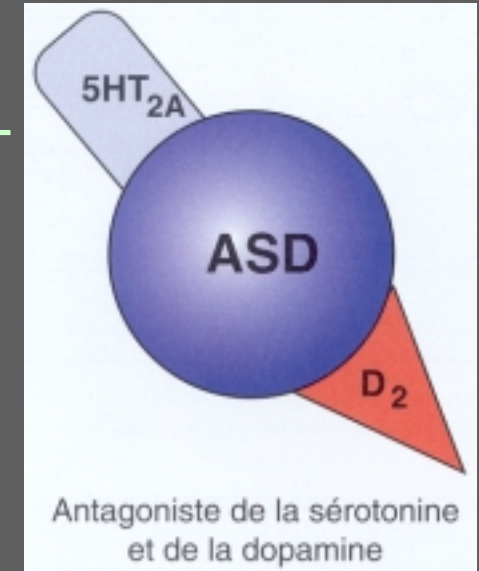
Zyprexa^R

Olanzapine,
neuroleptique atypique

*R/ Zyprexa compr. 5 mg
2 x/j.*

Les neuroleptiques atypiques

*clozapine
rispéridone
olanzapine
quétiapine
clotiapine*

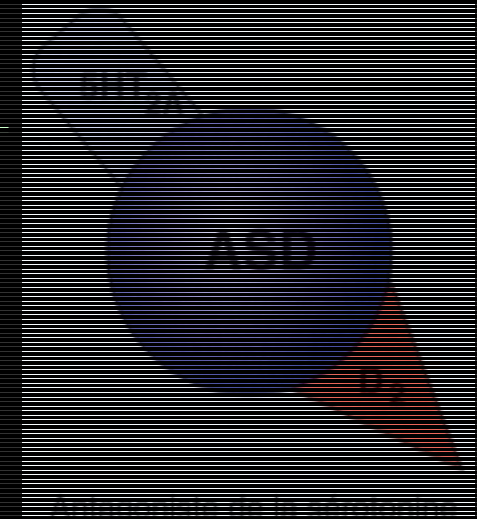


Caractéristiques :

Biochimiques : ASD - Antagoniste mixte sérotonine
(récepteurs 5HT_{2A}) et dopamine (récepteur D₂)

Les neuroleptiques atypiques

clozapine
rispéridone
olanzapine



Intérêts des neuroleptiques atypiques ?

- traitement des symptômes positifs
- traitement des symptômes négatifs (avec souvent amélioration de l'humeur)
- peu d'effets extrapyramidaux, peu de dyskinésies tardives
- améliorent les symptômes cognitifs (! Personnes âgées, démences)

Cas 2 : Monsieur Lejeune

- *Question : quelle est la place de l'Haldol^R (halopéridol, neuroleptique typique) dans l'arsenal thérapeutique actuel de la schizophrénie?*
 - Souvent écarté comme premier choix à cause des effets secondaires (moteurs)
 - Reste utile dans la prise en charge en aigu des états critiques.

L'effet des neuroleptiques atypiques est souvent plus lent à mettre en place et les crises aiguës nécessitent une prise en charge avec un dérivé plus traditionnel !

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :

- *Évolution de l'état de Mr Lejeune sous Zyprexa^R?*
 - *État psychiatrique amélioré, surtout les symptômes positifs*
 - *Prise de poids*

Inconvénients des neuroleptiques atypiques
(variables d'un dérivé à l'autre)

- sédation
- troubles endocriniens
- crises épileptiques
- prise de poids
- troubles sanguins

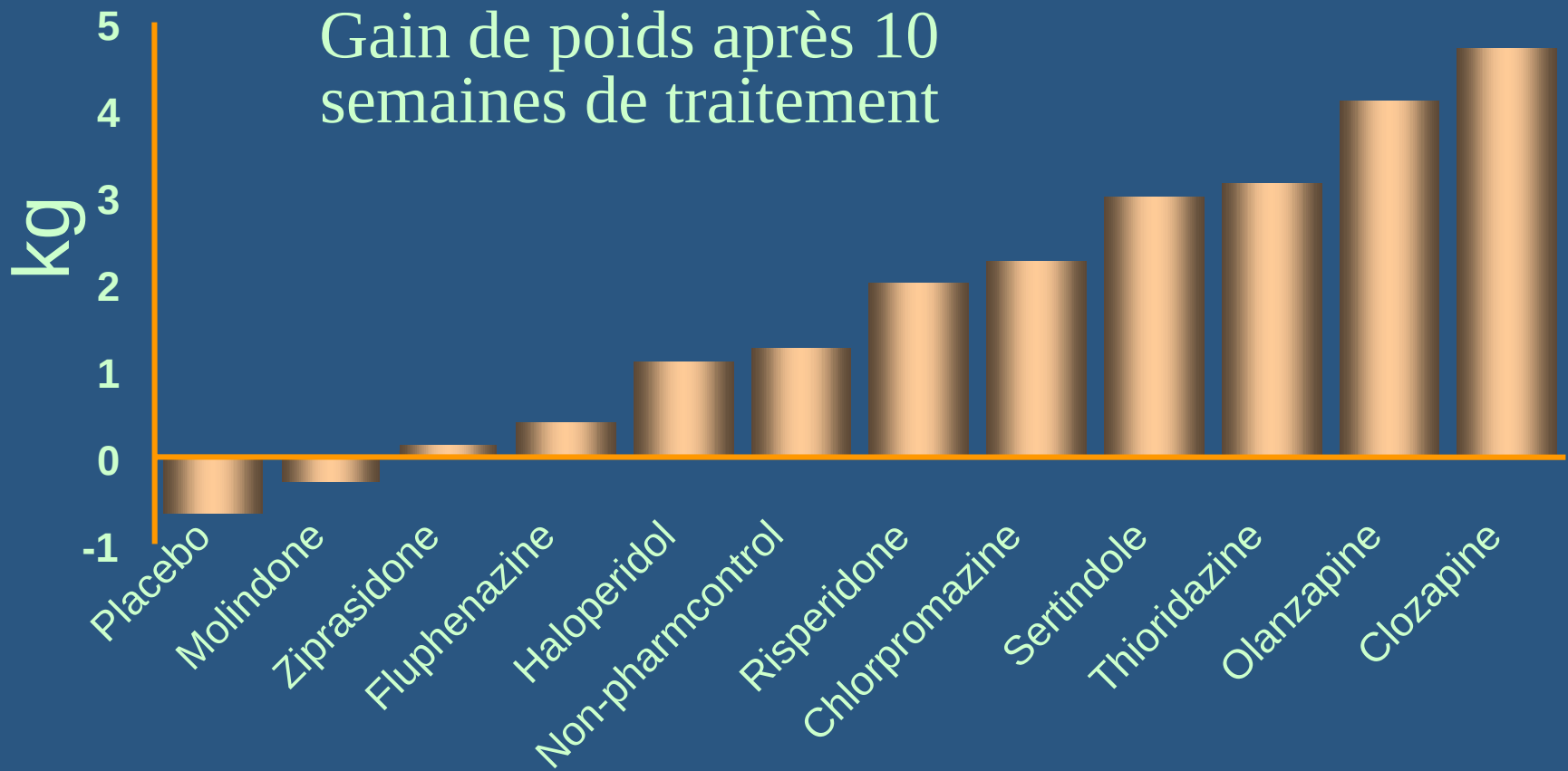
Revoir le choix de
l'olanzapine: préférer un
autre composé présentant
moins d'effet HT2C
(appétit)
exemple : Risperidone
(Risperdal^R)

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :

- Évolution de l'état de Mr Lejeune sous Zyprexa^R?

État psychiatrique amélioré, surtout les symptômes

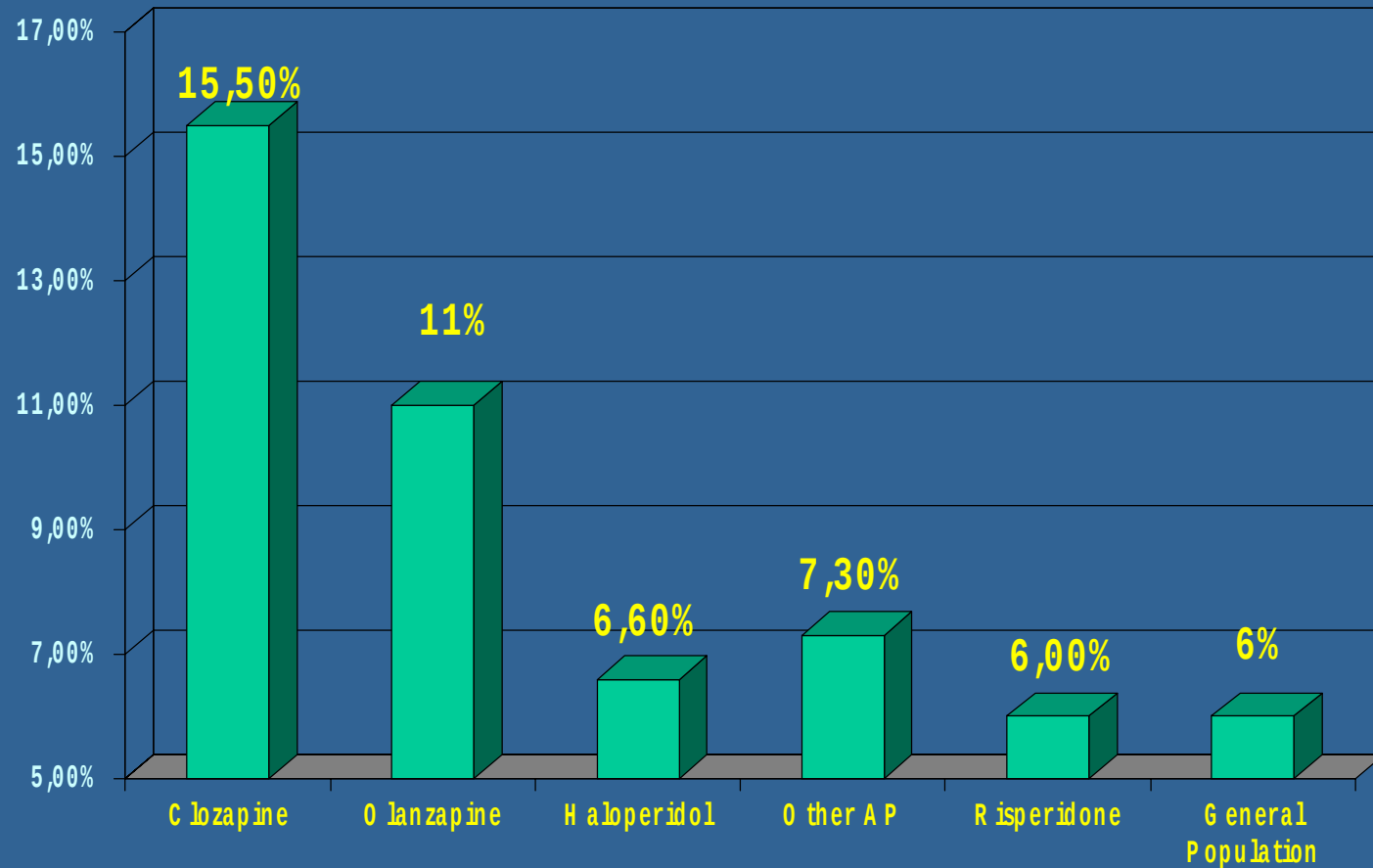


(Risperdal^R)

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :

Incidence of Type 2 Antipsychotic Associated Diabetes



un
tant

exemple : Risperidone
(Risperdal[®])

Cas 2 : Monsieur Lejeune

- *Évolution à long terme?*
 - *Réévaluation régulière*
 - *Psychothérapie*
 - *Durée du traitement : 6 mois (?)*
 - *Patient à 'risque' à long terme*

Cas N°3 : Monsieur Metallo ou le choix des antidépresseurs

Cas 3 : Monsieur Metallo

- Homme, 55 ans, licencié métallurgie en fin 2000
- Marié depuis 23 ans, couple instable, difficultés familiales
- Fumeur, tendance alcoolique récente
- Antécédents troubles cardiovasculaires, hypertension
- Depuis fin 2000, dégradation de son état général :
 - Désintérêt général
 - Sentiment d'inutilité, frustration (« tout s'effondre »)
 - Humeur instable, réactions imprévisibles
 - Troubles comportementaux
 - Repli général, tendance suicidaire (?)
 - Minimise son problème et refuse de se prendre en charge

Cas 3 : Monsieur Metallo

Suite :

- Consultation chez le médecin de famille (généraliste)
 - diagnostique une dépression (probablement précipitée par les problèmes de licenciement)
 - Mise en place d'un traitement

*R/ Efexor compr. 75 mg
2 x/j.*

Efexor^R

Venlafaxine,
antidépresseur 'de nouvelle
génération'

L'arsenal thérapeutique de la dépression :

IMAO-A

Moclobémide

Tri- et Tétracycliques
et apparentés

‘ X-pramine ’

‘ Y-ptyline ’

‘ Z-épine ’

ISRS

Fluoxétine

Fluvoxamine

Paroxétine

Sertraline

Citalopram

Antagoniste $\alpha 2$

Mirtazapine

IRSN

Venlafaxine

SARI

Trazodone

IRN

Réboxétine

Cas 3 : Monsieur Metallo

Suite :

- Justification du choix de la venlafaxine :
 - Venlafaxine (assez proche des Tricycliques)
 - Puissant (Tricycliques généralement plus puissants que ISRS).
 - Pas de propriétés anticholinergiques
 - Important parce que 55 ans / prostate?
 - Pas de risque cardiovasculaire
 - Pas très sédatif
 - Peu d'interactions médicamenteuses
 - Important parce que d'autres traitements à prévoir (hypertension, obésité)

Cas 3 : Monsieur Metallo

Suite :

- Justification de l'association d'une benzodiazépine au début?
 - Visée tranquilisante durant la mise en place de l'effet de l'antidépresseur
- Précautions à prendre?
 - ECG avant
 - Arrêter l'alcool (à prendre en charge)
 - Ultérieurement (en parallèle), traiter l'hypertension, l'éventuelle hyperlipidémie

Cas 3 : Monsieur Metallo

Suite :

Remarque :

Antidépresseurs et dépendance tabagique

- *Bupropion (amphébutamone- zyban^R)*
 - Antidépresseur inhibiteur de recapture de 5HT-NA-DA
 - Anticholinergique et sédatif (proche des tricycliques)
 - 150-300 mg/j pendant 8 semaines; aide au sevrage tabagique
 - Indiqué dans le sevrage tabagique mais pas enregistré comme antidépresseur. Coût élevé.
 - Peut être associé à la nicotine par voie transdermique

l'éventuelle hyperlipidémie

Cas 3 : Monsieur Metallo

Suite :

- Évolution : durée du traitement, rechutes et récurrences
- Interactions médicamenteuses
 - Activation/inhibition Cyt P450
 - ISRS + Tricyclique !
 - Millepertuis

Antidépresseurs et interactions médicamenteuses

- CYT P450:
 - Voie de dégradation d'un médicament
 - Éventuellement inhibé par ce médicament

Il faut bien distinguer substrat et/ou inhibiteur

Exemples :

La venlafaxine est métabolisée par les cyt P450(surtout 2D6)

La venlafaxine n'inhibe aucun des cytP450 (1A2; 2C9; 2C19; 2D6; 3A4)

La fluoxétine, les tricycliques sont des substrats et des inhibiteurs du cytP450 2D6

Antidépresseurs et interactions médicamenteuses

- CYT P450:

Panel 4: Relative inhibition of cytochrome P450 isoenzymes by newer antidepressants compared with serotonin reuptake inhibitors

Drug	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Venlafaxine	0	0	0	0	0
Nefazodone	+	0	0	+	++++
Mirtazapine	0	NA	NA	+	0
Reboxetine	0	0	0	+	+
Fluoxetine	+	++	++	++++	+
Sertraline	++	++	++	++	+
Paroxetine	++	++	++	++++	++
Fluvoxamine	++++	++	+++	++	+++
Common substrates of each isoenzyme	Caffeine, theophylline, paracetamol, phenacetin, clozapine, propranolol, R-warfarin, imipramine	Ibuprofen, naproxen, phenytoin, S-warfarin, tolbutamide	S-mephenytoin, omeprazole, propranolol, diazepam	Codeine, dextromethorphan, tricyclic antidepressants, captopril, flecainide, some antipsychotics and serotonin reuptake inhibitors	Cisapride, terfenadine, astemizole, primidone, loratadine, cyclosporin, tricyclic antidepressants, nefazodone, sertraline, venlafaxine, zolpidem, corticosteroids, erythromycin, many cardiovascular drugs, most benzodiazepines

moins d'effets indésirables des cytochromes P-450 que les ISRS (paroxetine, fluoxetine, sertraline, citalopram)

Utilisation du millepertuis (*Hypericum perforatum*) dans la dépression.

- Usage (libre) :
 - Efficacité variable dans le traitement de dépressions modérées
 - Mécanisme ? IRS?
- Standardisation?
- Risque d'interactions avec
 - Ciclosporine
 - Théophylline
 - Anticoagulants oraux
 - Contraceptifs oraux
 - Digoxine
 - ISRS

