

Cas N°1 : Madame Repos

ou le bon usage des tranquillisants

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 1

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.*

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 2

Cas 1 : Madame Repos

Les diverses benzodiazépines

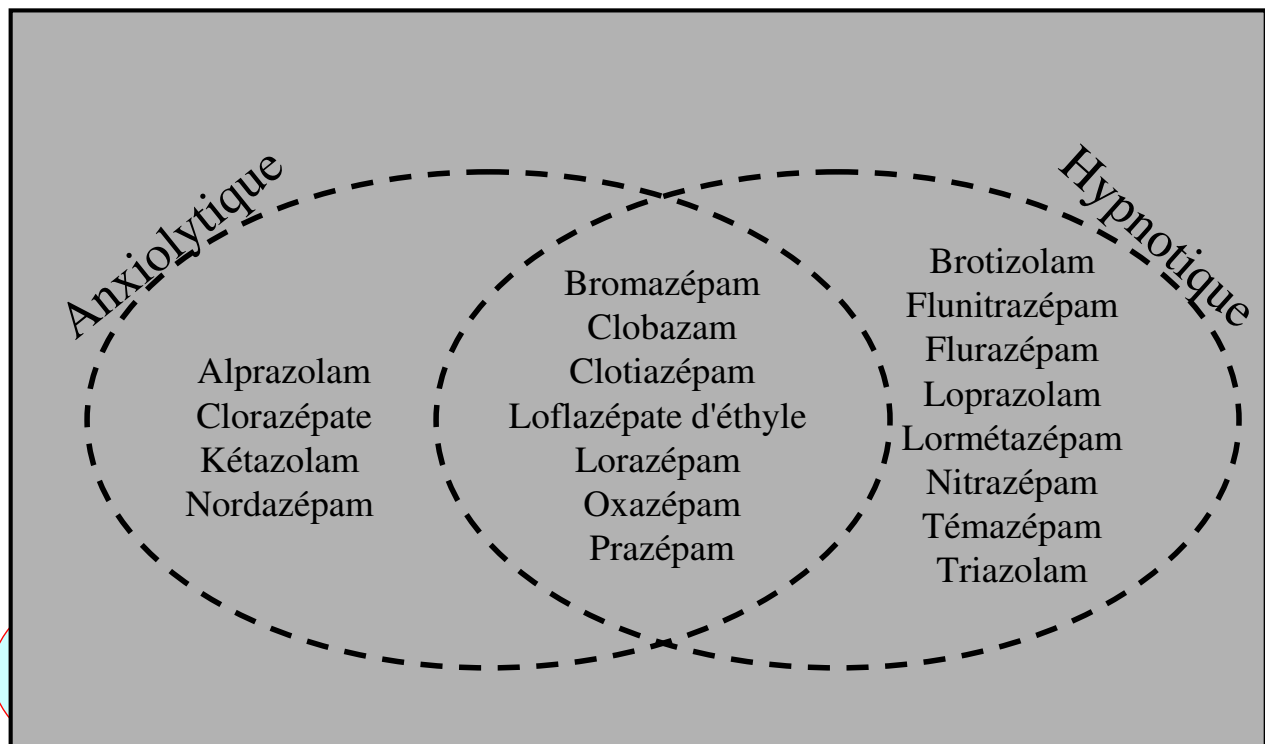
- soit plutôt hypnotiques Action rapide (et brève)
(ex : Flunitrazépam)
- soit hypnotiques & anxiolytiques
selon la posologie
(ex : Bromazépam)
- soit plutôt anxiolytique Action prolongée
(ex : Kétazolam)



- Alprazolam, Benzodiazépine
- plutôt anxiolytique

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 3

Cas 1 : Madame Repos



Pharmacothérapie/neuropharmacologie 4

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

- *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 nouveau hypnotiques non-benzodiazépines

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)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 9

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 ?*

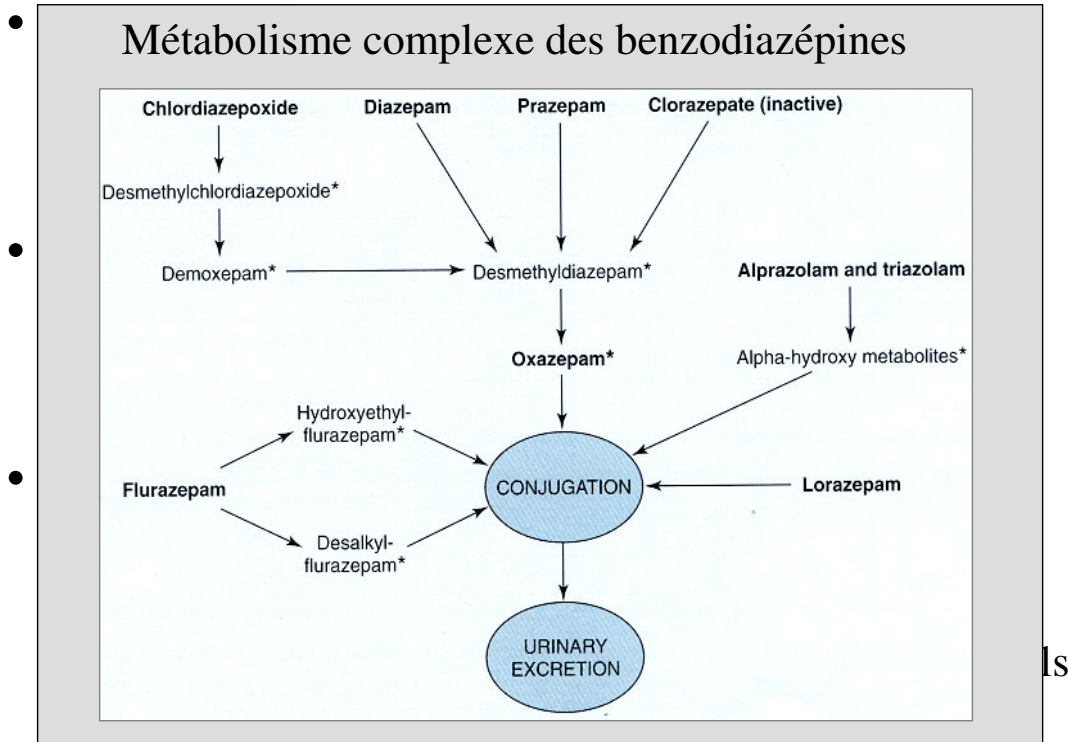
Donner un somnifère non-benzodiazépine : Zolpidem
(*Stilnoct^R*, 10 mg au coucher)

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

Métabolites essentiellement inactifs (>< benzodiazépines)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 10

Cas 1 : Madame Repos



Métabolites essentiellement inactifs (>< benzodiazépines)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 11

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 récepteurs 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 si arrêt brutal de l'administration (ou si administration d'un antagoniste des récepteurs 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
- 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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 15

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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 16

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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 17

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 (délires)
 - 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.*

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 18

Cas 2 : Monsieur Lejeune

- Jeune homme
- 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 de premier choix pour 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

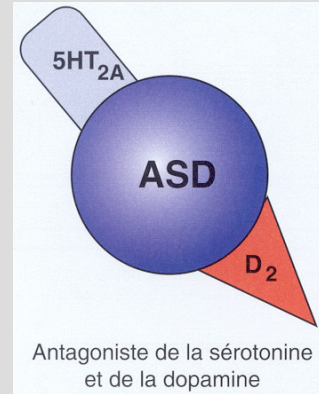
Zyprexa^R

Olanzapine,
neuroleptique atypique

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

Les neuroleptiques atypiques

clozapine
rispéridone
olanzapine
quétiapine
clotiapine

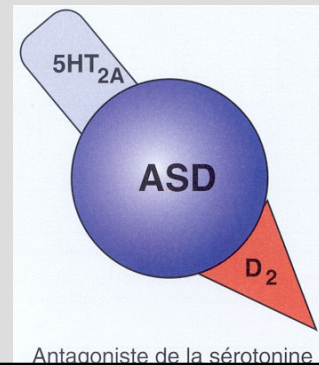


Caractéristiques :

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

Les neuroleptiques atypiques

clozapine
rispéridone
olanzapine



Ca

- 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 !

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 23

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)

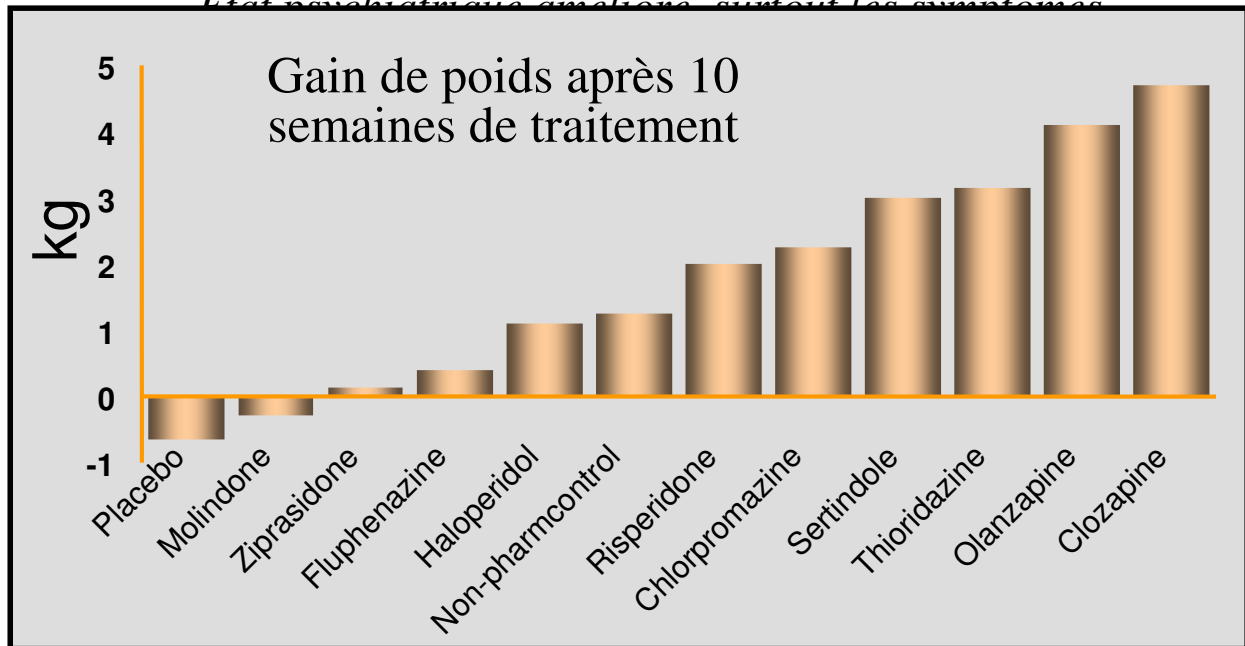
Pharmacothérapie/neuropharmacologie 24

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :

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

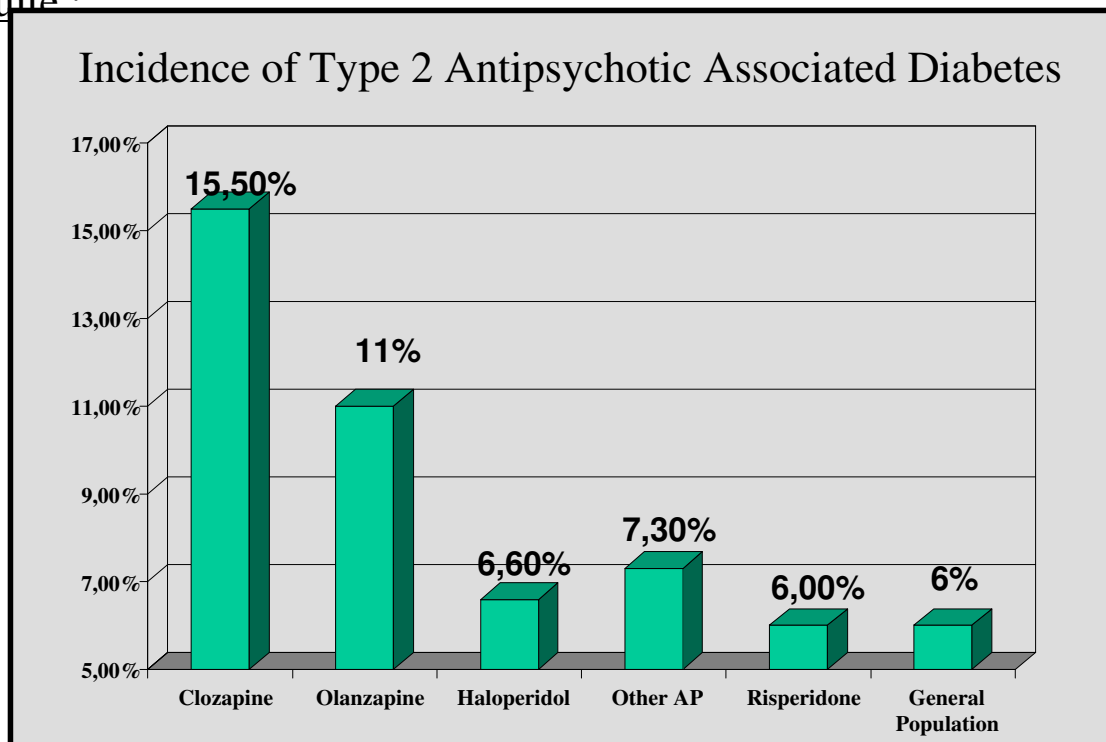
État psychiatrique amélioré, surtout les symptômes



Pharmacothérapie/neuropharmacologie 25

Cas 2 : Monsieur Lejeune

Suite :



Pharmacothérapie/neuropharmacologie 26

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 : Jean Émarre ou la dépression juvénile

Cas 3 : Jean Émarre

- Adolescent, 15 ans, 1m68, 62 Kg
- Changement brutal de comportement
 - Sentiment d'inutilité
 - Désintérêt
 - Abandon activité / projet
 - Baisse surprenante des résultats scolaires
- Consultation chez le médecin de famille (généraliste)
 - Banalise le cas
 - Évoque problème transitoire (puberté – déception sentimentale)
 - Encourage la prise en charge non médicamenteuse (contacts familiaux)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 29

Cas 3 : Jean Émarre

- Quatre semaines plus tard...
 - Aucune amélioration
 - Relations parents - adolescent difficiles
 - Tabagisme ? – drogues ?
- Consultation (2) chez le médecin de famille (généraliste)
 - Anamnèse – antécédents familiaux de dépression
 - Prise en charge pharmacologique :

*R/ Prothiaden. 25 mg
2 x/j.*

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 30

Cas 3 : Jean Émarre

- Quatre

Prothiaden^R

*Dosulépine chlorhydrate (apparenté
tricyclique)*

Antidépresseur traditionnel

Plutôt inhibant (réduit l'agressivité, l'impulsivité)

(liste)

*R/ Prothiaden. 25 mg
2 x/j.*

Cas 3 : Jean Émarre

- Quatre

Antidépresseurs : Pourquoi autant de molécules ?

R: Bien que présentant un mécanisme principal identique, les diverses molécules montrent des différences d'activités pharmacodynamiques conduisant à des propriétés thérapeutiques légèrement distinctes (en particulier sur la sédation)

Effet sédatif prononcé : - miansérine
- amitriptyline
- doxépine

Effet sédatif modéré : - maprotiline
- clomipramine
- imipramine

Effet plutôt activateur : - désipramine,
- nortriptyline

} diminuent
l'agressivité

} augmentent
l'agressivité

antidépresseurs 32

(liste)

sivité)

en. 25 mg

2 x/j.

Cas 3 : Jean Émarre

- *Question (d'actualité) : quelle est la place des antidépresseurs chez les enfants & adolescents ? Le risque des ISRS ?*
 - **Utilisation d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression: état de la question (Folia Pharmacotherapeutica déc 2004)**
 - ...certaines études montrent un risque accru de tendances suicidaires et d'automutilation, et d'après la Food and Drug Administration américaine, un tel risque ne peut être exclu pour aucun antidépresseur...*
 - ...être associé à une prise en charge psychothérapeutique.*
 - (balance antidépresseur – anxiolytique)*
 - *Choix : dérivés plutôt sédatifs, inhibant l'agressivité*
 - *Association benzodiazépines au début du traitement.*

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 33

Cas N°4 : Monsieur Metallo ou le choix des antidépresseurs

Cas 4 : 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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 35

Cas 4 : 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'

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 36

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 α_2

Mirtazapine

IRSN

Venlafaxine

SARI

Trazodone

IRN

Réboxétine

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 37

Cas 4 : 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)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 38

Cas 4 : Monsieur Metallo

Suite :

- Justification de l'association d'une benzodiazépine au début?
 - Visée tranquillisante 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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 39

Cas 4 : 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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 40

Cas 4 : Monsieur Metallo

Suite :

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

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 41

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

- Globalement, les nouveaux antidépresseurs (venlafaxine, reboxétine, mirtazapine, nefazodone) présentent *certainement moins d'effets inhibiteurs des cytochromes P450* que les ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram)

Pharmacothérapie/neuropharmacologie 42

Antidépresseurs et interactions médicamenteuses

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