Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LE GUIDE DU RÉSIDENT EN PSYCHIATRIE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur CHEFCHAOUNI NADA
Née le 07 Juillet 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PSYCHIATRIE

Sous la direction de :

Professeur: PR AALOUANE RACHID

Session Mai 2019

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur aide le long de mon parcours médical

Je n'oublie pas, mes parents, mon mari et mes enfants pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

J'adresse ma plus grande gratitude à tous mes proches et mes amis qui m'ont toujours encouragé au cours de mes études médicales

A notre maître Monsieur le Professeur Aalouane Rachid

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Vous resterez toujours à mes yeux, ce brillant professeur de psychiatrie qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants qui reste Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre Savoir.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre maître, madame le professeur Aarab chadia

Vos qualités sont immenses et n'ont d'égal que notre admiration. Vous avez toujours été disponible et très proche de nous; les méthodes de travail que vous nous avez inculquées resteront pour toujours un model de travail et un exemple de la rigueur dont nous nous servirons durant l'exercice de notre noble métier. Nous ne trahirons pas vos expériences. Veuillez trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître Monsieur le professeur Rammouz Ismail

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement, de votre expérience et de vos conseils avisés tout au début de mes études de résidanat. Votre compétence pratique, vos connaissances très vastes, vos qualités humaines font de vous un maître bien aimé de tous. Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler ma profonde gratitude.

Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître, Monsieur le professeur Yassari Mohcine

. Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous. Je suis très touché par votre extrême courtoisie et le dévouement avec lequel vous nous avez enseigné cette belle discipline. Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect

Table des matières

Introduction 5

Chapitre I : Principales conduites à tenir aux urgences psychiatriques..... 8

CAT devant une tentative de suicide 9

CAT devant une crise d'angoisse aigue 19

CAT devant un état stuporeux..... 28

CAT devant un malade dangereux..... 34

CAT devant un patient agité..... 41

CAT devant un syndrome confusionnel 52

CAT devant un syndrome catatonique..... 63

CAT devant un syndrome malin des neuroleptiques..... 74

Chapitre II : Conduites à tenir devant le sevrage des principales substances psycho-actives 82

CAT devant un syndrome de Sevrage d'alcool 83

CAT devant un syndrome de Sevrage du cannabis..... 93

CAT devant un syndrome de Sevrage des opiacés 100

CAT devant un syndrome de Sevrage de la cocaïne 107

CAT devant un sevrage des benzodiazépines..... 115

CAT devant une ivresse pathologique 123

Chapitre III : Conduites à tenir devant les principales pathologies résistantes..... 131

CAT devant une dépression résistante 132

CAT devant une Schizophrénie Résistante..... 139

Chapitre IV : Critères de choix d'un psychotrope : 151

Critères de choix d'un antidépresseur..... 152

Critères de choix d'un antipsychotique 168

Critères de choix d'un thymorégulateur 180

Chapitre V : Particularités de prescription des psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement 194

Antidépresseurs :grossesse et allaitement..... 195

Neuroleptiques: grossesse et allaitement 205

Thymorégulateurs: grossesse et allaitement 215

Anxiolytiques : grossesse et allaitement..... 226

Chapitre VI : Protocoles thérapeutiques particuliers 235

CLOZAPINE : modalité de traitement et de surveillance..... 236

LITHIUM : modalités de traitement et de surveillance 249

ECT : GUIDE PRATIQUE 259

Isolement et contention en psychiatrie 268

INTRODUCTION

Les services des urgences psychiatriques sont des services actifs 24h/24, 7jous/7, leur rôle est d'accueillir toute personne supposée en situation d'urgence et de la prendre en charge : de la détresse psychologique à la mise en danger de la vie du patient ou celle de son entourage en passant par les différents troubles de comportement.

Le service des urgences de l'hôpital psychiatrique Ibn El Hassan du CHU Hassan II de Fès, reçoit 15654 patients/an, dont 1213 nouveaux cas soit 44 patients/jour (selon le rapport d'activité 2018 de l'hôpital psychiatrique Ibn EL Hassan , Fès)

Les résidents de psychiatrie du CHU Hassan II de Fès, avec les médecins généralistes, constituent le personnel médical de premier rang qui rentre en contact avec la population demandeuse de soins aux urgences. Ceci les expose à plusieurs situations cliniques allant d'une simple pathologie « non urgente » à des « vrais urgences », qui peuvent engager le pronostic vital du patient.

L'objectif de notre travail est d'élaborer un guide du résident en psychiatrie, permettant d'évaluer les situations cliniques les plus fréquentes, auxquelles il est confronté, en proposant des conduites à tenir diagnostiques et thérapeutiques pratiques, basées sur des données scientifiques médicales, et adaptées à notre contexte aux urgences.

Nous avons jugé prioritaire de commencer notre travail par des conduites à tenir pratiques devant les principales urgences psychiatriques avec une démarche diagnostique claire et une prise en charge thérapeutique didactique pouvant être consulté en urgence en mettant en avant celles qui nécessitent des investigations organiques en premier lieu et dont la perte de temps pourrait engager le pronostic vital .

En addictologie, les situations de sevrage sont de plus en plus fréquentes avec la propagande des substances psycho actives et les demandes de soins de plus en

plus nombreuses avec la promotion du centre d'addictologie de l'hôpital psychiatrique, le médecin de garde est censé maitriser les syndromes de sevrage des différentes substances addictogènes , surtout les plus fréquentes dans notre contexte, et leur prise en charge immédiate, et ce avant le résident affecté en addictologie, qui lui, devra continuer le processus de soins en proposant au patient un entretien motivationnel et un suivi médical et psychothérapique adapté.

Etant donné que la prescription des psychotropes chez la femme enceinte et allaitante doit faire preuve d'une grande prudence en raison du risque éventuel de malformations chez le fœtus, du syndrome de sevrage chez le nouveau-né et du risque potentiel de la maladie mentale maternelle non traitée, nous avons jugé nécessaire de consacrer tout un chapitre pou éclairer ces risques selon des récentes revues de littérature.

Par ailleurs, ce guide servira également d'outil pratique pour l'exercice de la psychiatrie en dehors des urgences, au sein du service hospitalier et dans les consultations ambulatoires, en particulier pour les critères de choix des psychotropes devant une panoplie de molécules existantes, les modalités d'introduction et de surveillance de certaines molécules particulières comme la clozapine et le lithium et un guide pratique de l'éléctroconvulsivothérapie.

Enfin , nous avons réuni les dernières recommandations des sociétés savants concernant les stratégies à adopter devant la résistance des principales pathologies rencontrées que sont le dépression et la schizophrénie avec des algorithmes d'aspect pratique.

Ces conduites à tenir peuvent servir de support de travail pour les résidents en particulier, mais aussi les internes, les médecins généralistes ainsi que tout médecin exerçant aux urgences du centre psychiatrique universitaire.

Principales conduites à tenir aux urgences psychiatriques

CAT devant une tentative de suicide

Introduction

La tentative de suicide (TS) est un terme utilisé pour décrire les gestes intentionnels d'une personne pour mettre fin à sa vie. Ce sujet est dit « suicidant »La tentative de suicide est plus qu'un simple échec du geste suicidaire ; c'est un mode de comportement particulier dont l'épidémiologie et la signification psychologique ne sont pas entièrement superposables à celles du suicide.

Il est important de ne jamais négliger les idées suicidaires, même si plusieurs tentatives antérieures se sont révélées sans conséquence dommageable pour la santé du sujet.

La fréquence des tentatives de suicide chez un individu ne doit pas être banalisée, elle reflète une souffrance nécessitant une prise en charge adéquate..

Le suicide est la cause la plus fréquente d'urgence psychiatrique et le risque suicidaire est difficile à identifier et à évaluer avec certitude.

Les idées et conduites suicidaires peuvent apparaître à l'occasion de maladies mentales mais aussi à l'occasion d'autres situations médicales et psychologiques.

I. Accueil :

Aux urgences. il faut tout d'abord assurer la sécurité du patient en adoptant des attitudes médicale avec en particulier :

un examen clinique complet du suicidant ; des mesures de réanimation [instaurer immédiatement le traitement d`une intoxication aiguë d'une substance (lavage, antidote) et se méfier de la toxicité différée des médicaments ingérés] et une prise en charge chirurgicale ou médicale d'urgence en fonction des cas.

Le premier entretien a pour objectifs :

- ✓ d'aborder le sujet suicidant en créant une alliance thérapeutique et un lien de confiance «attitudes d`empathie. de réassurance. écoute neutre. non culpabilisante ou moralisatrice ;
- ✓ d'aborder une anamnèse avec la famille pour avoir une idée sur l'existence de facteurs précipitant ;
- ✓ de distinguer entre ce qui est une crise psychosociale et une crise en rapport avec un trouble mental. afin d'orienter la prise en charge et les interventions proposées
- ✓ d'analyser les circonstances qui ont conduit la personne à la TS .
- ✓ de chercher l'existence de symptômes dépressifs, anxieux, psychotiques ou impulsifs ; et d'apprécier la qualité de l'entourage.

II. Démarche diagnostique

A. ANAMNESE :

- **Questions générales** permettant d'initier l'entretien
- **Questions plus précises** portant sur :
- la santé mentale : antécédents psychiatriques personnels et familiaux. traitements antérieurs prescrits ;- les idées suicidaires passées et actuelles
- les ATCD de TS personnels et familiaux
- les projets pour l'avenir (projet professionnel, projet de couple) ;
- les troubles de conduite
- les conduites addictives : début. mode et fréquence de consommation
- l'existance d'un événement traumatique : abus physique ou sexuel, déception récente:

- le support familial et le de soutien social lorsque le sujet est en crise;
- Pathologies somatiques chroniques

✓ CARACTERESTIQUES DE LA TS

- létalité de la TS :degrés d' intentionnalité suicidaire, moyen employé et connaissance supposée de sa dangerosité, désir d'être découvert ou non, annonce préalable à l'entourage
- but du geste suicidaire : désir de mort, d'alerte, de fuite, de pression sur l'entourage, etc.
- facteurs précipitants : facteurs de stress durables et aigus, conflits interpersonnels
- le regret / l'indifférence
- l'impulsivité. Préméditation de TS. état émotionnel avant TS : immaturité affective

EXAMEN PSYCHIATRIQUE

- L'état de vigilance du sujet : normal, hyperexcitation /agitation (état mixte) , perturbé avec la désorientation temporo-spatiale
- Le contact avec le patient, qui peut être marqué par l'opposition, le négativisme, l'agressivité.
- La présentation, marquée par l'incurie ou simple négligence vestimentaire .
- La présence d'une anxiété, d'un trouble de l'humeur,
- le degré de cohérence du discours, la présence d'un délire et/ou d'une activité hallucinatoire avec ou sans attitudes d'écoute).
- le perturbation des fonctions instinctuelles
- Recherche les traits de la personnalité sous-jacente

III. Orientation étiologique :

Le suicide est habituellement associé à un trouble psychiatrique. Les diagnostics les plus souvent représentés sont la dépression, la schizophrénie, les troubles anxieux et les personnalités pathologiques.

A- TS dans le cadre des Troubles dépressifs :

surtout en cas de dépression mélancolique,dans ce cas le geste suicidaire s'inscrit dans un vécu de culpabilité et de profonde souffrance morale. Les idées suicidaires sont verbalisées et l'acte est précoce ,planifié et prémédité.

Dans le cadre des dépressions névrotiques, ce sont les facteurs environnementaux et psychologiques associés qui déterminent une différence pour le passage à l'acte suicidaire : isolement, deuil, difficultés professionnelles, etc.

B- TS dans le cadre de schizophrénie :

Le risque suicidaire est important au début de l'évolution surtout au cours de la 1ère année, lié à un état dépressif, un délire, un trouble de jugement, une angoisse dissociative, dans un cadre hallucinatoire, raptus ,la prise de conscience de la maladie.

En cours de maladie ou de rémission du fait du syndrome dépressif lié à l'action dépressogène des neuroleptiques.

Au décours d'hospitalisation devant un échec de sortie ou une conscience des difficultés à venir.

→ le passage a l'acte est brutal non prémédité.

C-TS dans le cadre des Troubles de la personnalité :

Ils sont souvent associés au suicide : avec un caractère répétitif et impulsif

- Personnalité antisociale : impulsivité, suite à une frustration, automutilation.
- Etat limite : survenant en cas d'angoisse, sensation de vide d'abandon, du fait de l'impulsivité, abus de substance.
- Personnalité hystérique : il s'agit le plus souvent de tentative de suicide survenant de façon répétitive, surtout chez la femme dans le cadre de chantage

D- TS dans le cadre d'une Dépendance éthylique et à d'autres substances :

L'association à un trouble de la personnalité antisociale ou à un trouble de l'humeur augmente le risque suicidaire.

Il faut rechercher une ivresse pathologique. L'isolement social, les conflits interpersonnels, les ruptures joueraient, chez ces patients, un rôle encore plus important que chez les suicidants déprimés.

En ce qui concerne les autres toxicomanies, les données épidémiologiques sont analogues. C'est le nombre d'années d'intoxication qui compte.

E- TS dans le cadre d'Autres affections psychiatriques et médicales :

- Les affections cérébrales organiques représentent 10% des suicides annuels.
- Les stades terminaux de maladies (cancers) représentent 4% des morts par suicide.
- A la faveur d'épisodes anxieux aigus : trouble de panique.
- Episodes psychotiques aigues : BDA, psychose puerpérale.
- Annonce d'une pathologie grave comme le VIH.
- Confusion mentale
- Epilepsie

IV. Évaluation du risque de récidive suicidaire

Caractéristiques générales	L'âge (adolescent, sujet .agé), le sexe masculin, l'isolement familial (célibataire, veuf, rupture affective) ou social (chômage, difficultés scolaires), l'existence d'ATCD personnels et/ou familiaux de tentative d'autolyse, l'existence d'une pathologie somatique grave associée.
Caractéristiques psychopathologiques	SCZ, délire chronique, épisode dépressif, trouble grave de la personnalité (état limite, psychopathie), alcoolisme ,toxicomanie.
Caractéristiques de l'idéation et du geste suicidaire	Absence de facteur déclenchant, caractère impulsif ou, au contraire, notion de préméditation, moyen utilisé (arme à feu, pendaison), présence d'idées délirantes, sentiment de désespoir, absence de critique de geste.
Degré de l'intentionnalité du projet suicidaire :	Le sujet envisage un scénario suicidaire et a pris des dispositions en vue d'un passage à l'acte (préméditation, lettre, dispositions testamentaires, anticipation de la découverte du corps) ; - Le sujet n'envisage pas d'alternative au suicide (idées envahissantes, ruminations anxieuses, refus des soins
Traits de personnalite	on appréciera le degré de maturité affective, les capacités de communication, les intérêts dans l'existence, les croyances religieuses ou philosophiques, tout élément permettant d'évaluer les ressources dont le sujet dispose pour résoudre ses conflits. L'existence de traits de déséquilibre psychopathique rend hautement probable le risque de passage à l'acte. Les psychasthéniques, les personnalités obsessionnelles ont peu tendance aux réalisations suicidaires, plus ruminées qu'effectivement agies.
Coopération du patient	L'acceptation des soins et La résilience, qui peut se définir comme la capacité à fonctionner de manière adaptée en présence d'événements stressants et de faire face à l'adversité, sont de bons pronostic.
Événements de vie et facteurs psychosociaux	ATCDs de maltraitance dans l'enfance (violences, abus physique, émotionnel ou sexuel) et pertes d'un parent pendant l'enfance ; - Élément déclencheur : élément récent entraînant un état de crise chez un sujet ; - Situation socio-économique : difficultés économiques ou professionnelles ; - Isolement social (réseau social inexistant ou pauvre, problèmes d'intégration), séparation ou perte récente, difficultés avec la loi (infractions, délits), échecs ou événements humiliants
Support familial	La présence d'un entourage familial disponible et impliqué dans la procédure des soins est Considéré comme facteur protecteur

V. PEC thérapeutique

1-Hospitalisation

A. INDICATION

l'hospitalisation sera imposée en cas de :

- trouble dépressif majeur. à caractéristiques psychotiques ou mélancoliques :
- psychose aiguë ou évolutive. ou si le sujet présente d'importants troubles de jugement
- froideur et banalisation du geste suicidaire ; absence de regret et donc risque de récidive
- traits d'impulsivité marqués ,refus de toute coopération
- absence de tout support familial ou social avec persistance du facteur déclenchant, ou disponibilité des moyens mortels.

B. OBJECTIFS

L`intérêt de l'hospitalisation est multiple :

- ✓ protéger la vie du sujet en l`éloignant des moyens dangereux ;
- ✓ mettre temporairement à distance les situations ayant précipité l`état actuel de la crise suicidaire ;
- ✓ apaiser la crise d'angoisse
- ✓ établir une relation de confiance de qualité satisfaisante ;
- ✓ et réévaluer plus finement le trouble psychiatrique responsable de cette tentative de suicide, les comorbidités psychiatriques et les traits de la personnalité.

2-Surveillance

Il faut absolument surveiller le patient et prendre certaines précautions :

- ✓ limitation de l'accès à des moyens mortels en particulier la défenestration et la pendaison ;
- ✓ suppression des moyens d`appui résistant au poids de sujet et permettant une pendaison (crochets. poignés...) ;
- ✓ et éloignement de certains moyens dangereux (couteaux, ceintures, médicaments. .).
- ✓ Une surveillance rapprochée lors des périodes de changement (début ou fin d`hospitalisation, transfert dans une autre chambre, changement des équipes infirmières)
- ✓ Eviter la chambre d'isolement et préférer une chambre à coté de la salle de soin.

3-Traitement pharmacologique

a. TTT symptomatique

L`objectif est le soulagement des symptômes aigus et la sédation de l'angoisse associée

Traitement anxiolytique ou sédatif en cas d'anxiété majeure ou d'agitation :

- En cas d'anxiété prédominante (sans agitation) :
  - Antihistaminique (ex : Hydroxyzine) ou ;
  - Benzodiazépine (ex : (Diazépam) - (Prazépam) - (Alprazolam) - (Oxazépam)).
- En cas d'agitation prédominante :
  - Neuroleptique sédatif (ex chlorpromazine, Per OS ou IM, si besoin.)

b. Traitement étiologique

Dépression :les antidépresseurs, surtout sédatifs, par voie orale ou parentérale (ex. : clomipramine) durant les deux premières semaines, permettent une diminution du risque, ceci n'exclut pas la possibilité de raptus suicidaires brutaux dus la levée de l'inhibition psychomotrice

En ambulatoire : préférer un IRS (ex. :paroxétine), moins toxique en cas de surdosage

Psychose : les neuroleptiques (ex. :olanzapine), utilisés dans l'atténuation des éléments anxieux, délirants et hallucinatoires.

Trouble bipolaire, Troubles de la personnalité avec impulsivité :les thymorégulateurs (ex. :carbamazépine)

4-Psychothérapie

Les types de psychothérapie les plus indiqués sont : les psychothérapies de soutien, les psychothérapies institutionnelles.

5-Suivi

Le suivi est essentiel. Notamment lorsque des troubles psychologiques sont associés.Son objectif est de prévenir les récidives par une prise en charge adéquate de la pathologie causale.

VI. PREVENTION

Prévention primaire	Concerne les sujets qui présentent des facteurs de risque. - But : suppression des facteurs de risque et des facteurs de décompensation. Par exemple, traitement d'un épisode dépressif caractérisé ou prévention du passage à l'acte suicidaire chez les patients hospitalisés.
Prévention secondaire	Dépistage précoce de la crise suicidaire. - Evaluation du risque, de l'urgence et de la dangerosité, auprès du patient et de son entourage. - Limiter l'accès au moyen de suicide. - Hospitalisation, éventuellement en SDT quand le risque de passage à l'acte suicidaire est détecté.
Prévention tertiaire	La prévention tertiaire concerne le traitement des conséquences de la maladie, c'est-à-dire éviter les récidives, prévenir le retentissement néfaste du geste sur la vie socioprofessionnelle et familiale

CONCLUSION :

Le médecin généraliste est souvent confronté dans le service des urgences à des malades présentant des tentatives de suicides (TS), son intervention est déterminante dans la gestion et le devenir de l'acte suicidaire.

Une prise en charge adéquate de ces malades permet dans la plupart des cas la résolution de la crise suicidaire et la prévention de récidive du risque suicidaire.

Références :

1-Dantchev N; suicidant; EMC(Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-150-A 20, 2011.

2-T.Lemperière, A.Féline, J.Adés, P.Hardy, F.Rouillon : Psychiatrie de l'adulte, Elsevier Masson S.A.S, Paris,2006 ; pages : 270-278.

3-S.Tribolet, C.Paradas : Guide pratique de psychiatrie, 4ème édition, Editions Heures de France ; pages : 115-118.

CAT devant une crise d'angoisse aigue

Introduction

- La crise d'angoisse est un état critique où l'angoisse se manifeste de façon brutale, intense et limitée dans le temps.
- Il s'agit d'une « peur sans objet apparent légitime, avec sentiment pénible d'attente ». Elle associe des manifestations psychiques et somatiques (neurovégétatives).
- L'angoisse pathologique peut se manifester sous deux formes :
- Forme aigue : les attaques de panique ou crises aigues d'angoisse.
- Forme chronique : l'anxiété généralisée.
- L'anxiété n'est pas en soi pathologique ; elle le devient par son caractère répétitif, anachronique, invalidant.
- La crise d'angoisse aigue est une urgence médicale, le recours au psychiatre est rare au moment de la crise du fait de la prédominance des manifestations somatiques. C'est un motif fréquent de consultation aux urgences de la médecine somatique d'où son intérêt.

I- Reconnaitre une crise d'angoisse aigue

1- Aspect Général

- Le début est brutal, souvent sans cause déclenchante apparente, rapidement progressif, ressenti comme un malaise généralisé, atteignant son acmé en moins de 10 min.
- Le tableau clinique est dominé par des signes somatiques.

- La durée de la crise est généralement courte pouvant durer qlq heures chez certains patients.
- L'intensité des symptômes décroît ensuite progressivement avec une sensation de soulagement et svt associée à une asthénie.

2- Manifestations somatiques

- Elles sont souvent au 1er plan, les symptômes thoraciques étant parmi les plus fréquents.
- **Cardiovasculaires** : Tachycardie, palpitations, oppression thoracique, sensations de chaud et froid , précordialgies, lipothymie…
- **Respiratoires** : Dyspnée, sensation d'étouffement, de manque d'air, d'étranglement, polypnée.
- **Digestives** : Sensations de spasmes pharyngés, « boule dans la gorge », barre épigastrique, nausée, douleurs abdominales, diarrhée motrice.
- **Neuromusculaires et sensorielles** : Tremblement des extrémités, tensions musculaires, céphalée, paresthésies, vertiges essentiellement rotatoires avec instabilité, flou visuel, bourdonnement d'oreille.
- **Génito-urinaires** : Douleurs abdomino-pelviennes, crise polyurique, cystalgies.
- **Autres manifestations neurovégétatives** : Sueurs, mains moites, sécheresse buccale

3- Manifestations subjectives :

- Impression de malaise intense, de catastrophe imminente.
- Peur de mourir, de s'évanouir, de devenir fou, d'avoir une maladie grave, de perdre le contrôle de son comportement, de commettre des actes incongrus, de ne pouvoir être secouru.

4-Manifestations psychosensorielles :

- Sentiment de dépersonnalisation ou déréalisation.
- Symptômes simulant des crises épileptiques avec diminution de la vigilance et déformation des perceptions.

5-Manifestations comportementales :

- Il s'agit le plus souvent d'agitation motrice (crispation, impossibilité de tenir en place, jusqu'à la crise clastique) et aussi une inhibition motrice (engourdissement de l'activité voir sidération stuporeuse).
- Ces manifestations peuvent être associés à une fuite vers les zones de sécurité, voir même une TS.

II-Démarche diagnostique :

1-Anamnèse :

→ATCD personnels :

- ATCD médicaux : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypoglycémie, phéochromocytome, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, trouble du rythme.
- ATCD toxiques : amphétamines, cannabis, alcool, caféine, bêta stimulants, théophylline…
- Rechercher une notion de période de Sevrage : alcool, opiacé : barbiturique, benzodiazépine.
- Recherche une notion d'une prise médicamenteuse : corticoïde, de caféine, de benzodiazépines avec une réaction paradoxale.
- ATCD de crises d'angoisse

ATCD psychiatriques :

- Troubles anxieux au long cours : trouble panique, trouble obsessionnel-compulsif, trouble phobique, hystérie, état de stress post-traumatique.
- Trouble dépressif de l'humeur : mélancolie anxieuse ; la crise d'angoisse ou raptus favorise le passage à l'acte suicidaire.
- Trouble psychotique : schizophrénie, bouffée délirante aiguë.
- Anxiété réactionnelle au décours d'une situation conflictuelle ou suite a un facteur déclenchant particulier
- Personnalité pathologique sous-jacente (dépendante, évitante, histrionique ou limite) et dont l'existence est un indice de gravité,

→ATCD Familiaux : notion de terrain anxieux familial …atopie familiale

2- Examen somatique complet

Examen général: TA, glycémie cap, auscultation cardiaque et pulmonaire,

Examen abdominal: sensibilité, contracture, défense

Examen neurologique.

Examen laryngé(oedeme laryngé)

Examens paracliniques de base: ECG et troponine, NFS ,CRP, echo abdominale Rx thorax, recherche de toxines dans sang et urines.(et autres en fonction des données cliniques)

Examen psychiatrique :évaluer le risque scuicidaire et cherch une personnalité pathologique.

III- 0rientations Etiologiques :

a. Pathologie somatique :

1- **Pathologies .médicales** : confusion mentale, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypoglycémie, phéochromocytome, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, trouble du rythme.

2- **Pathologies chirurgicales** : abdominale, neurologique, vasculaire.

3- **Prise de toxique** : amphétamines, cannabis, alcool, caféine, bêta stimulants, théophylline…

4- **Sevrage** : alcool, opiacé : barbiturique, benzodiazépine.

b. Pathologie psychiatrique :

1- **Troubles anxieux au long cours** : trouble panique, trouble obsessionnel-compulsif, trouble phobique, hystérie, état de stress post-traumatique.

2- **Trouble dépressif de l'humeur** : mélancolie anxieuse ; la crise d'angoisse ou raptus favorise le passage à l'acte suicidaire.

3- **Trouble psychotique** : schizophrénie, bouffée délirante aiguë.

4- **Anxiété réactionnelle au décours d'une situation conflictuelle.**

IV- PEC thérapeutique :

Abord du patient

- **La crise d'angoisse est souvent sensible à la réassurance médicale.**
- **Rassurer le patient, notamment par rapport à l'absence de risque vital, et en lui expliquant la nature de son trouble**
- **Adopter une Attitude calme et compréhensive permettant au patient de verbaliser son angoisse.**
- **Techniques de relaxation par contrôle de la respiration.**

- **Mise à l'écart d'un entourage trop anxieux et la réalisation d'un examen somatique (pour éliminer une cause organique) aboutissent souvent à une sédation de l'anxiété**

1- **Hospitalisation si :**

- **risque de TS**
- **Crises d'angoisses psychotiques (par risque de troubles de comportement)**
- **Crises d'angoisse sévères résistantes à la réassurance médical.**

2- **Traitement curatif immédiat des crises aigues :(si réassurance inefficace)**

- Les crises d'angoisses sont spontanément résolutives.
- Leur traitement repose sur une attitude apaisante de l'entourage et du médecin, ainsi que l'administration d'anxiolytiques par voie orale(plus rapide) ou intramusculaire(effet placebo): clothiazépate→ 20 à 50 mg, diazépam →10 à 20 mg, méboprométate→400 mg.
- La voie intraveineuse est dangereuse, car elle risque d'entraîner une dépression respiratoire.

3- **Traitement de fond :**

→Crise d'angoisse dans le cadre d'un trouble panique→ TTT repose principalement sur les AD: l'imipramine , la paroxétine , le citalopram et l'escitalopram .

- **la clomipramine : (entre 25 et 250-300 mg/j).(10mg par jour et augmentation progressive)**
- **Les ISRS sont souvent utilisés en 1ère intention, les doses efficaces variant entre 20 et 40 mg/j.**
- **En cas d'efficacité, le traitement de consolidation :6 à 24 mois en moyenne, puis réduction progressive jusqu'à l'arrêt.**

- **En cas de trouble de panique sévère, BZD au début du traitement antidépresseur (3 à 4 mg/j d'alprazolam pendant 2 à 3 semaines) afin d'obtenir un effet anxiolytique plus rapide.**

→**Crises d'angoisse dans le cadre d'une psychose**: neuroleptiques

→**Crises d'angoisse dans le cadre d'un sevrage**: anxiolitiques

→ **Crises d'angoisse d'origine organique: ttt** en fonction de l'étiologie .

4- Traitement non médicamenteux : pour le trouble panique

- Les techniques d'abord corporel: thérapies comportementales comme la relaxation ou l'apprentissage de la respiration contrôlée donnent également de bons résultats.
- Plus récemment, les thérapies cognitives ont été proposées dans cette indication: les thérapies de restructuration cognitive ou technique d'exposition in vivo
- Pour certains, les psychothérapies d'inspiration analytique gardent une place dans le traitement.

5- Surveillance :

- Surveillance hémodynamiques: constantes vitales : état de conscience, TA, FC, FR et température.
- Surveillance des comportements du patient: instabilité, risque suicidaire
- Surveillance par des rendez-vous rapprochés est importante car une crise d'angoisse peut ne pas être isolée et devenir un trouble panique constitué avec une évolution en poussées-rémissions selon les évènements stressants de la vie du sujet.

V- Evolution/Pronostic/complications :

→ Dans le trouble panique: Il y a disparition complète des symptômes dans 10% des cas, la persistance de symptômes invalidants dans 20% des cas, et l'existence de symptômes mineurs ou passagers sans handicap social chez les autres patients.

Il existe une surmortalité chez les patients souffrant de trouble panique, principalement due au suicide estimée à 23%

L'association du TP à des troubles de la personnalité est fréquente (42 %)→facteur de mauvais pronostic.

→le pronostic des autres crises d'angoisse reste en fonction de l'étiologie.

Les Complications dans le cadre d'un trouble panique les complicationssont: un syndrome dépressif(40 à 80%), des tentative de suicide(23 %),un abus et une dépendance à l'alcool ou à d'autres substances (20 à 40 %) , des pathologies psychosomatiques :(UGD ; éruptions dermatologiques), conséquences familiales, sociales ou relationnelles invalidantes.

- Sinon les cpc des autres crises d'angoisse restent en fonction de l'étiologie.

Conclusion :

La crise d'angoisse aigue est une urgence médicale, le recours au psychiatre est rare au moment de la crise du fait de la prédominance des manifestations somatiques. Il faut toujours éliminer une cause organique. L'attitude calme du médecin permet de juguler la situation. Le traitement de la crise repose sur les anxiolytiques et le traitement de fond dépend de l'étiologie.

Références :

1- L.Karila, V.Boss, L.Layet : Psychiatrie de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent, Ellipses Edition Marketing S.A, 2002 ; pages : 53-55.

2- T.Lemperière, A.Féline, J.Adés, P.Hardy, F.Rouillon : Psychiatrie de l'adulte, Elsevier Masson S.A.S, Paris, 2006 ; pages : 133-139.

3- A.Bottéro, P.canoui , B.Granger : Psychiatrie de l'adulte, Maloine 1992 ; pages :168-172.

4- S.Tribolet, C.Paradas : Guide pratique de psychiatrie, 4ème édition, Editions Heures de France ; pages : 134-137.

Conduite à tenir devant un état stuporeux

I- Introduction

C'est une suspension ou ralentissement extrême des mouvements volontaires, et plus particulièrement des activités motrices de l'expression :Mimique, gestes, langage et attitude.

L'état de stupeur est une urgence vitale dont l'hospitalisation est indispensable, nécessitant une exploration organique en priorité.

II- Reconnaitre l'état stuporeux

En pratique, il s'agit d'un patient :

- Immobile qui ne répond pas aux sollicitations extérieures mais qui semble complètement conscient .les réflexes sont normaux et le patient maintient une attitude posturale de repli.
- mimique inexpressive avec absence de contact visuel
- Ne répondant pas aux questions, parfois mutique
- Refusant de s'alimenter et de boire
- Présentant parfois une rétention urinaire et fécale
- Présentant un certain degré de catalepsie (Conservation des attitudes imposées)
- Avec anxiété souvent majeure avec risque de passages à l'acte violents auto et hétéro agressifs.

III –Démarche diagnostique

a. Anamnèse

Il faut demander : l'âge du patient, ses ATCD, contexte de survenue de l'état de stupeur, la date de début et l'évolution.

b. Examen clinique :

But : évaluer le retentissement sur l'état somatique et rechercher les symptômes orientant vers une étiologie organique

- Déshydratation (soif, Pli cutané, oligurie, hyperthermie…….)
- Degré d'amaigrissement et de cachexie
- Etat cardiovasculaire (pouls, tension artérielle……)
- Etat neurologique : recherche de signes de localisation, d'un syndrome méningé, de paralysie des nerfs crâniens
- Devant ce tableau il faut rechercher des complications infectieuses ; tendineuses et de décubitus : phlébite, embolie pulmonaire

c. Examen paraclinique :

+ Bilan de retentissement et pr la recherche des affections médicales pouvant être à l'origine de symptômes catatoniques, le bilan dépend des signes d'appel neurologique ou métabolique

IV- orientation etiologique

A-Etat de stupeur d'origine organique :

- ✓ Pathologies neurologiques : démence, Tumeur cérébrale, Traumatisme crânien, Encéphalite et Maladie cérébrovasculaire
- ✓ Pathologies métaboliques : Encéphalopathie hépatique, Homocystinurie, Acidocétose diabétique et Hypercalcémie

B-etat de stupeur d'origine psychiatrique

- ❖ **Episode dépressif sévère à caractéristiques mélancoliques** :La stupeur s'installe en général de façon progressive rencontres surtout dans les formes évoluant sans traitement

  Le ralentissement dépressif affecte l'ensemble de conduites, la marche, les mouvements, l'expression mimique, la parole et la concentration. Le patient peut se présenter avec des larmes aux yeux, des soupirs, une insomnie et un refus alimentaire.

  La mélancolie stuporeuse se distingue des autres stupeurs par l'expression d'une intense douleur morale avec oméga mélancolique : Faciès figé caractérisé par la forme d'oméga que réalisent les rides frontales, transversales et verticales.
- ❖ **Lors d'épisodes catatoniques chez un schizophrène** : le patient immobile muet non réactif mais conscient ; la stupeur peut se transformer en état d'excitations, avec une flexibilité cireuse.
- ❖ **Confusion mentale** : souvent alternance d'épisodes stuporeux et d'agitation.
- ❖ **Stupeur dissociative** : les patients présentent les caractéristiques de la stupeur, mutique mais restent conscients de l'environnement, le théâtralisme et la suggestibilité paradoxale peuvent aider au diagnostic.

❖ **Certains tableaux démentiels** : égarement et inertie

Réaction aigue à un facteur de stress : L'état de stupeur est réactionnel à un stress important, associé à une anxiété, rupture émotionnelle et ruminations diurnes obsédantes .Il se caractérise par une inhibition plus au moins marquée de la vie émotionnelle avec appauvrissement des échanges affectifs

V- PEC thérapeutique

➢ **Mesures générales :**

- Réhydratation (Perfusion de sérum glucosé)
- Renutrition si nécessaire
- Surveillance attentive : π, TA, T°, vigilance, examen neuro, ionogramme et diurèse.

➢ **Mesures spécifiques :**

Stupeur mélancolique :

- Risque d'agitation imprévisible et de raptus suicidaire majeur.
- Retentissement somatique rapide par refus complet d'alimentation et d'hydratation.
- Absence de coopération.
- Indication de sismothérapie, après bilan thérapeutique(en dehors de CI à l'anesthésie et à la curarisation).
- Souvent l'amélioration clinique est nette après 6 à 7 séances.
- Consolider l'amélioration clinique par 3à 4 séances supplémentaires.
- Envisager alors un traitement par antidépresseur tricycliques en IV après élimination des contre indication, perfusion de clomipramine:

Le premier jour :clomipramine: 25mg+1amp de valium+500cc de sérum glucose5

Le deuxième jour :clomipramine:50mg+1amp de valium+500cc de G5

Le troisième jour : clomipramine:75mg+1amp de valium+500 de G5. Et continuer avec cette dose jusqu'au 10ème jour, si pas d'amélioration augmenter les doses jusqu'à 150mg/jour.

- La poursuite du traitement correspond à la PEC d'un accès mélancolique typique.

Stupeur catatonique :

- Rareté actuelle liée à l'amélioration de la prise en charge des SCZ et aux tttNLP retard.
- Le refus d'alimentation est absolu.
- Le risque de passage à l'acte auto ou hétéro agressif est majeur et d'autant plus grave qu'il est svt imprévisible et violent.
- La sismothérapie est un traitement de choix
- Les NLP sont prescrits en faibles doses.

Réaction aigue à un facteur de stress avec stupeur

- Isoler dans un milieu rassurant.
- Importance du soutien psychologique.
- Traitement de l'angoisse associée par les benzodiazépines.

Stupeur du ressort neuro- chirurgical/Stupeur de la confusion mentale

Conclusion

Devant un état de stupeur il faut faire une exploration organique en priorité.Plusieurs diagnostics peuvent être associés : par exemple épisode dépressif majeur et tumeur cérébrale.

Références :

1) Serge tribolet, Christophe paradas, guide pratique de psychiatrie 5eme édition pages 125 au 129

2) Marie-Jeanne Guedj-Bourdieu, urgences psychiatriques édition 2008, pages76 ,78

3) T.Lemperiere, A.Feline, P.Hardy, F.Rouillon, Psychitrie de l'adulte, édition 2006.P :181.

CAT devant un malade dangereux

I – Introduction

La dangerosité est en rapport avec des formes de violence et d'agressivité mettant en danger la sécurité du sujet même ou représentant une menace pour autrui.

L'OMS en donne une définition exhaustive : «l'usage délibéré ou la menace d'usage délibéré de la force physique ou de la puissance contre soi-même, contre une autre personne ou contre un groupe ou une communauté, qui entraîne ou risque fort d'entraîner un traumatisme, un décès, un dommage moral, un mal-développement ou une carence ».

L'état de dangerosité d'un même individu ne présente pas nécessairement un caractère permanent et linéaire, mais peut au contraire être transitoire, s'atténuer, voire disparaître ou croître. D'autre part, la dangerosité d'une personne peut être d'ordre criminologique et/ou psychiatrique, ce qui signifie qu'elle n'est pas l'apanage de la pathologie mentale. Dans la majorité des cas, il n'y a pas de cause unique, et plusieurs facteurs s'ajoutent les uns aux autres, déterminant la violence.

L'agressivité ne s'observe que chez une petite minorité des malades mentaux. Elle est contemporaine d'une pathologie aigue : confusion mentale, psychoses aigues, ivresses pathologiques ou s'inscrit dans le cours d'une pathologie chronique : schizophrénie et délires chroniques, atteintes cérébrales organiques, personnalités pathologiques de type antisociale ou borderline, alcoolisme et toxicomanies.

Tout médecin peut être confronté à prendre en charge un malade dangereux d'où la nécessité de bien connaître la conduite à tenir devant cette situation.

II - Conditions de l'entretient et abord relationnel du patient potentiellement dangereux:

Le patient est soit amené le plus souvent contre son gré, par sa famille ou par les autorités.

Il peut être ligoté et dans ce cas, il ne faut pas le libérer qu'après être sûr qu'il n'y a plus de risque de déchaînement de violence.

Il faut :

- Accorder de l'importance à la communication au sein de l'équipe et à la coordination des intervenants permettant une meilleure prévention et une réactivité immédiate aux signes avant-coureurs de violence
- Repérer le sujet à risque et les signes précurseurs de passage à l'acte pour une intervention prioritaire.
- Diminuer les stimuli en lui permettant de s'installer dans un endroit calme.
- Examiner dans un milieu ouvert aisément accessible au secours et sans objet vulnérant, en respectant un périmètre de sécurité d'au moins la longueur d'un bras tendu et en évitant de tourner le dos au patient, disposant d'une sortie rapidement accessible pour l'équipe soignante et d'un système d'alerte.
- En fonction du risque, conduire l'entretien :
  - ✓ seul avec le patient, la porte du bureau restant ouverte ;
  - ✓ Seul avec le patient, un membre de l'équipe devant la porte ;
  - ✓ Avec un ou plusieurs membres de l'équipe soignante ;
  - ✓ Avec le patient contenu.
- Rechercher des armes et des objets dangereux sur le patient ou à proximité.
- Se présenter clairement comme médecin et présenter les soignants
- Adopter une attitude calme, assurée, respectueuse et rassurante

- Dépister et analyser les réactions contre-transférentielles.
- Eviter d'aborder de front les sujets épineux pouvant provoquer des réactions intempestives et attendre que s'installe un climat de confiance avant d'explorer le champ de la pathologie et faire une investigation des contenus psychiques agressifs et suicidaires
- Mettre un terme à une entrevue tant que le patient ne contient pas son agressivité.

Un membre de l'équipe veille à l'environnement du service : famille et autres patients.

Si le patient reste très agité, un examen différé peut être effectué, après contention ou sédation du patient.

De cet entretien avec le patient et sa famille peuvent se dégager plusieurs orientations diagnostiques.

III - Principales situations psychiatriques :

En présence d'un délire

- Forte conviction délirante.
- Forte participation anxieuse. Crises paroxystiques.
- Angoisse psychotique (morcellement, néantisation…).
- Agitation et troubles psychomoteurs incontrôlables.
- Bizarreries comportementales et impénétrabilité des motifs.
- Délire paranoïaque ou/et passionnel, d'autant plus qu'il existe un persécuteur désigné.
- Episodes catatoniques avec décharges agressives imprévisibles.
- Etat confus avec onirisme terrifiant.
- Vécu persécutif intense, même si le délire est flou.
- Troubles de l'humeur et hallucinations entrant dans le cadre d'une psychose délirante aigue.
- Délire du post-partum (danger possible pour l'enfant).
- Notions anamnestiques :
  - Prise de toxique (ivresse ou sevrage) ;
  - Troubles des conduites ayant alerté l'entourage ou la force publique.

En présence d'un trouble de l'humeur

- Risque suicidaire et « suicide altruiste » de certaines mélancolies délirantes.
- Auto-accusations délirantes : risque suicidaire grave.
- Contextes passionnels.
- Débordements d'une excitation maniaque
- Troubles de l'humeur survenant sur une personnalité pathologique ou domine l'impulsivité (psychopathie, états limites…)

Autres situations cliniques réputées dangereuses

- Ivresses pathologiques.
- Psychopathie (personnalité antisociale)
- Toxicomanes en manque.
- Certaines crises d'épilepsie avec agressivité (risque d'acte automatique meurtrier).
- Etats déficitaires ; arriérations mentales.
- Certains processus expansifs intracérébraux.
- Agressivité des états pré-démentiels.

Sans cause décelable

- Certaines conduites agressives « explosives » surviennent sans cause psychique ou organique décelable.

IV - Recommandations spécifiques à certains troubles :

- Schizophrénie et épisode psychotique aigu :
  - ✓ Eviter la trop grande proximité qui génère la violence ;
  - ✓ Eviter de toucher le patient, le prévenir si nécessité de soins ;
  - ✓ Rester dans l'évaluation sans vouloir trop en savoir ;
  - ✓ Eviter d'entrer dans le délire.
- Episode maniaque :
  - ✓ Eviter la complicité ludique ;
  - ✓ Anticiper la labilité émotionnelle conduisant à une agressivité soudaine.
- Délire paranoïaque : Eviter la confrontation et la surenchère, les réactions de prestance, ne pas menacer le patient, éviter de faire la morale, adopter une position basse (éviter les escalades symétriques).
- Intoxication alcoolique ou toxique : Médicaliser le premier contact, expliquer la nécessité d'une surveillance médicale avant toute orientation, ne pas répondre aux provocations
- Trouble de la personnalité psychopathique :
  - ✓ Proscrire les fausses promesses ou les propositions paradoxales ;
  - ✓ Signifier clairement quels comportements sont interdits dans le milieu hospitalier et quelles mesures de contrôles seront, le cas échéant, appliquées sans défier la personne, en extériorisant les limites imposées : « le règlement interdit aux psychiatres de prescrire aux urgences des stupéfiants », « je n'ai pas le pouvoir de vous hospitaliser »
  - ✓ Proposer un substitut à la frustration : boire, manger, un brancard pour se reposer, un médicament pour s'apaiser.
- Trouble de la personnalité / borderline ou histrionique :
  - ✓ Diminuer l'ambiance du spectacle (entretien à l'écart)

- ✓ Expliquer la signification de l'agressivité sans la banaliser
- ✓ Responsabiliser la personne dans une participation active au projet thérapeutique et un retour sur les événements perturbateurs.

V- Place des psychotropes, de la contention et de l'isolement :

- Un examen somatique complet si c'est possible avec prise des constantes et abord médicalisé permet parfois un premier apaisement de la situation.
- Rechercher une étiologie organique qui sera traitée de façon spécifique.
- Certains signes avant-coureurs ou facteurs de risque de violence représentent des symptômes cibles pour lesquels un traitement pharmacologique peut être instauré : un neuroleptique, un antipsychotique ou une benzodiazépine per os ou en injection intramusculaire sont indiqués en fonction de la pathologie.
- S'assurer de l'efficacité et de la continuité du traitement dans les heures qui suivent la prescription.
- Si persistance du risque imminent pour le patient ou autrui, la contention ou la mise en chambre d'isolement sur prescription médicale sont indiquées.

VII- Prise en charge de l'entourage :

- Dans un premier temps, évaluer la nécessité de la séparation temporaire vis-à-vis de tiers perturbateurs impliqués dans un conflit, ou de la présence d'un tiers rassurant pour le patient.
- En deuxième temps, analyser les interactions avec l'entourage favorisant la violence.

VIII- Indications et modalités d'hospitalisation :

- Elle est indiquée en fonction de la pathologie sous-jacente, de la dangerosité prévisible à moyen terme et de la résolution d'un état de crise.
- Elle est sous contrainte si le patient ne reconnaît pas les troubles présentés et refuse les soins nécessaires.
- L'hospitalisation d'office est indiquée en fonction du risque de récidive et de la gravité des conduites agressives.

Conclusion

Le sujet violent et dangereux est une urgence psychiatrique nécessitant une prise en charge adaptée..

Les mesures thérapeutiques dépendent du diagnostic.

Références :

- J.-L. Senninger. Notion de dangerosité en psychiatrie médico-légale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-510-A-10, 2007.
- Bénézech M, Le Bihan P et Bourgeois ML. Criminologie et psychiatrie. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Psychiatrie, 37-906-A-10, 2002, 15 p.
- Marie – Jeanne, Guedj- Bourdiau et al. Urgences psychiatriques. Elsevier Masson, 2008, pages : 355 – 365.
- Serge Tribolet, Mazda Shahidi. Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques. Heures de France 2005, pages : 209 – 220.
- T. Lemperiere, A. Féline et al. Abrégés psychiatrie de l'adulte. Paris, Masson, 1977, 2000, 2004, 2006, pages : 73-74.
- M.C. Hardy-Baylé, P. Hardy et al. Enseignement de la psychiatrie. Doin 2003, pages : 224-226.

CAT devant un patient agité

Introduction

L'agitation aiguë est un trouble psychomoteur brutal traduisant d'un état de tension et d'hyperactivité physique et/ou psychique.

L'agitation, qui représente 10 à 15 % des consultations psychiatriques aux urgences, est une situation complexe à gérer car le praticien doit l'apaiser tout en laissant la possibilité de préciser le diagnostic étiologique Il s'agit d'une urgence thérapeutique (dans un premier temps) et diagnostique (dans un second temps).

I. Reconnaitre une agitation:

L'agitation se caractérise par une hyperactivité motrice et psychique.

- ✓ Sur le plan moteur : Le sujet ne tient pas en place, il présente des mouvements désordonnés et des crises clastiques sont possibles.

  Il peut exister un risque d'hétéro-agressivité. Une hyper expressivité émotionnelle est souvent associée et se traduit par des cris, des pleurs, des propos agressifs.
- ✓ Sur le plan psychique :perte du contrôle des actes et de la pensée.

Un état d'agitation se définit aussi **selon le DSM V** comme « une activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure. L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, l'impossibilité de tenir en place, des frottements des mains, le fait de tirailler ses vêtements, l'incapacité de rester assis ». Il s'agit donc d'un état de tension et d'hyperactivité physique et/ou psychique.

L'agitation doit être distinguée de l'hyperactivité ; dans laquelle la motricité est orientée vers un but.

Elle doit également être distinguée de l'akathisie :nécessité impérieuse de se déplacer, mouvements incessants des jambes.

La plupart du temps, la demande de soins dans le cadre de l'agitation aiguë n'émane pas du sujet mais de son entourage, qui fait alors souvent appel à des services d'urgence. Cette demande peut aussi émaner des forces de l'ordre intervenues à domicile ou sur la voie publique.

.

II. Démarche diagnostique :

La démarche diagnostic repose sur un bon interrogatoire, un examen clinique complet notamment psychiatrique ainsi que des examens complémentaires.

1. Interrogatoire et anamnèse :

Un entretien avec l'entourage, même succinct, peut apporter des éléments précieux sur les circonstances d'apparition du trouble, les antécédents personnels somatiques (épilepsie, démence, diabète…), les antécédents psychiatriques (alcoolisme, toxicomanie, trouble de l'humeur, schizophrénie…), les traitements en cours. Un facteur déclenchant, Traumatisme crânien

2. Examen clinique :

L'examen somatique même succinct est indispensable pour la recherche d'une pathologie organique. On recueillera les constantes vitales et on effectuera au moins un examen cardiovasculaire et un examen neurologique.

Détécter des signes de dangerosité :

- ✓ agitation clastique, état de fureur ;
- ✓ hostilité, opposition à tout contact ;
- ✓ intoxication alcoolique ou liée aux drogues ;
- ✓ vécu délirant persécutif ;
- ✓ violence persistant après l'éloignement de l'entourage, ou majorée lors de l'intervention du personnel soignant et du médecin.

3. Examen psychiatrique ++ :

- L'état de vigilance du sujet : normal, hyperexcitation dans la manie, l'ébriété ou l'ivresse aiguë, perturbé avec la désorientation temporo-spatiale dans la confusion mentale.
- Le contact avec le patient, qui peut être marqué par l'opposition, le négativisme, l'agressivité.
- La présentation, marquée par l'incurie, la négligence vestimentaire ou l'excentricité.
- La présence d'une anxiété, d'un trouble de l'humeur, le degré de cohérence du discours, la présence d'un délire et/ou d'une activité hallucinatoire avec ou sans attitudes d'écoute).

4. Examens complémentaires :

Le bilan biologique initial minimum doit se faire en urgence et permettre d'éliminer les étiologies mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel :

- Un bilan biologique avec glycémie et ionogramme, calcémie, hémogramme, CRP, hémostase (en cas de nécessité de traitement par injection intramusculaire) ;

- Un ECG (en cas de nécessité d'administration d'un traitement antipsychotique à visée sédative).

Les autres examens sont à déterminer en fonction de l'anamnèse et de l'examen clinique complet.

Il faut notamment discuter :

- Alcoolémie, dosage urinaire de toxiques ;
- Bilan hépatique, fonction rénale, radiographie pulmonaire ;
- Bilan infectieux(PL,ECBU)en cas de fièvre
- TDM cérébrale(en cas de délire aigu, ou de traumatisme crânien...), EEG en cas de suspicion d'épilepsie

II Orientation étiologique

Jusqu'à preuve du contraire, tout état d'agitation est de cause toxique ou organique. Les causes psychiatriques sont à évoquer dans un second temps.

1. Causes organiques et toxiques :

Le tableau clinique est souvent dominé par un syndrome confusionnel, responsable d'une anxiété majeure, et par un délire onirique responsable de l'agitation.

On recherchera **des troubles hydroélectrolytiques**, des troubles métaboliques, un syndrome infectieux, et surtout un trouble neurologique (épilepsie, tumeur cérébrale, démence, AVC).

Le syndrome démentiel survient souvent chez un sujet âgé, et s'accompagne d'une atteinte globale des fonctions supérieures. Il peut par ailleurs se compliquer

d'un syndrome confusionnel, responsable de l'agitation (déshydratation, fécalome+++, RAU, infection urinaire, infection pulmonaire…).

La crise épileptique peut être responsable d'un tableau d'agitation. La notion d'antécédent de crise d'épilepsie, la confusion et l'amnésie postcritique permettront de poser le diagnostic.

Certains toxiques (oxyde de carbone, solvant, plomb)

- Intoxication au Plomb ou « saturnisme » : c'est une intoxication rare qui s'accompagne de violentes douleurs intestinales (coliques de plomb) avec constipation et des troubles neuropsychiques. Il peut se rencontrer après absorption volontaire d'un sel de plomb ou lors d'une intoxication accidentelle.
- Intoxication à l'oxyde de carbone : le tableau clinique peut aller de simples maux de tête, fatigue, nausées et vomissements lors d'une intoxication légère jusqu'à des étourdissements, douleur de poitrine, trouble de la vision et difficultés de concentration en cas d'intoxication plus importante. Le tableau peut être d'emblée grave avec des problèmes de coordination des mouvements ou paralysie musculaire, voir une perte de conscience.

Certains médicaments (corticoïdes, effets paradoxaux des benzodiazépines, hormones thyroïdiennes, antituberculeux, antiparkinsoniens, hypoglycémiants) peuvent également générer une agitation.

2. Causes psychiatriques :

Il existe cinq étiologies principales des états d'agitation : l'agitation maniaque, l'agitation psychotique, l'agitation liée à une addiction à une substance psychoactive, l'agitation caractérielle et l'agitation anxieuse.

2.1. Agitation maniaque :

La notion d'antécédents similaires ou de troubles de l'humeur peut aider au diagnostic.

Il existe une euphorie, une excitation psychomotrice, une logorrhée avec fuite des idées, une insomnie sans fatigue.

Le patient peut passer brutalement du rire aux larmes. L'irritabilité voire l'agressivité peuvent être au premier plan chez certains patients, d'autant plus si on les contrarie. Ces patients n'ont pas conscience de leur trouble et s'opposent aux soins proposés (déni des troubles).

2.2. Agitation psychotique :

Il peut s'agir d'une bouffée délirante aiguë, d'un épisode fécond d'une schizophrénie, d'une décompensation d'un délire paranoïaque ou d'une psychose hallucinatoire chronique.

Il existe un délire de persécution et/ou un syndrome hallucinatoire responsables d'une angoisse psychotique intense et déstructurante et d'une agitation majeure, qui témoignent de l'adhésion et de la conviction inébranlable au délire.

2.5. Agitations liées à une addiction aux SPA :

Les ivresses alcooliques pathologiques (excito-motrices) sont les causes les plus fréquentes d'agitation toxique. De même, le sevrage d'alcool peut être responsable d'un tableau de delirium tremens avec délire onirique et agitation majeure.

Les prises de SPA ou leurs sevrages (amphétamine, ecstasy, cocaïne, héroïne, LSD…) peuvent donner également des tableaux d'agitation.

Une alcoolémie et une recherche de toxique urinaire doivent être pratiquées dès que possible.

Lors des TS par intoxications médicamenteuses volontaires, notamment de psychotropes (benzodiazépines), ou lors de leurs sevrages, des agitations peuvent apparaitre, surtout quand l'IMV est associée à une prise d'alcool.

2.4. Agitations caractérielles :

Certains patients peuvent présenter une agitation dite caractérielle (agitation associée à des troubles de caractère).

Il s'agit de sujets ayant un trouble de la personnalité : personnalité psychopathe, personnalité borderline, personnalité histrionique ou immature.

Il s'agit de passages à l'acte impulsifs et violents en réponse à une situation de crise (échec, rupture, altercation avec autrui) ou de frustration.

De même, ce type d'agitation comportementale se retrouve chez les sujets présentant une déficience mentale ou un autisme. La présence de l'entourage ne fait que pérenniser et renforcer ce type de comportement.

2.5. Agitations anxieuses :

L'agitation peut être présente dans un tableau de mélancolie (mélancolie agitée).

Elle peut également être présente lors d'une attaque de panique avec l'impression de perdre le contrôle et/ou l'impression de mort imminente.

Par ailleurs ces agitations anxieuses peuvent survenir lors des moments féconds de psychose chroniques avec des crises d'angoisses au cours des paroxysmes d'anxiété psychotiques

IV- CAT thérapeutique

1-PRISE EN CHARGE EN URGENCE

La prise en charge en urgence d'un état d'agitation obéit a plusieurs principes :

Ne pas entretenir l'état d'agitation par des mesures coercitives systématiques (contention, fermeture des portes…)

Mesurer les indications d'une médication sédative, qui peut compliquer l'entretien psychiatrique

Dédramatiser et tenter de rétablir la communication (notamment séparer les parties en cas de conflits impliquant plusieurs personnes)

Instaurer un climat d'empathie et de bienveillance (endroit calme, bien éclairé)

En cas d'impossibilité de communiquer, une sédation peut s'averer nécessaire

Interrogatoire du patient et de son entourage, Examen clinique et Bilan paraclinique

2-HOSPITALISATION

Elle n'est pas systématique, et dépend de la gravité de l'étiologie suspectée (les ivresses agitées ne nécessitent généralement pas d'hospitalisation, par exemple).

Orientation du patient vers le service adapté au diagnostic

Parfois sous contrainte en cas de refus de soins (HDT ou HO)

Elle permet de poursuivre le bilan étiologique, ainsi qu'une prise en charge adaptée selon la pathologie.

3-TRAITEMENT MEDICAMENTEUX sédatif :

Le traitement des états d'agitation est celui de la cause de l'agitation.

L'agitation en elle-même, lorsqu'elle entrave toute communication, toute possibilité

de rétablir un lien avec le patient, nécessite cependant un traitement symptomatique.

- ✓ **Les benzodiazépines** sont utilisées dans le cadre des agitations névrotiques.

  La voie d'administration dépend de la coopération du patient, la voie intramusculaire (IM) pouvant être nécessaire. Elle n'a cependant aucun avantage pharmacocinétique par rapport à la voie orale, en particulier en matière de rapidité d'action. La voie sublinguale est particulièrement efficace.

  On peut ainsi proposer : Diazepam (valium) 10 mg ,bromazepam 6 mg, alprazolam 0,5 mg,

- ✓ **Les carbamates** sont proposés dans l'agitation chez l'éthylique, par voie orale ou intramusculaire si la crase sanguine le permet : Équanil 2 ampoules IM.
- ✓ **Les neuroleptiques** sont le traitement de référence des agitations délirantes, de l'agitation chez le maniaque.

  Ils sont également utilisés dans les autres formes d'agitation où les benzodiazépines sont insuffisantes.

  L'agitation clastique peut nécessiter l'emploi d'un neuroleptique puissant d'action rapide (Droleptan : 1/2 à 1 ampoule IM), mais sa forte potentialité hypotensive impose une surveillance tensionnelle rigoureuse, et limite son emploi dans les ivresses agitées.

  On préfère alors le Loxapac: 2 à 6 ampoules en IM.

La monothérapie est préférable, en utilisant des neuroleptiques sédatifs ou polyvalents : Nozinan 50 à 100 mg, ou 2 ampoules IM, Tercian 50 à 100mg ou 1 ampoule IM, Largactil 50 à 100 mg ou 2 ampoules IM.

L'association d'un produit incisif et d'un produit sédatif est également utilisée dans les cas d'agitation délirante : Haldol 5mg et Tercian 50mg (1 ampoule de chaque produit en IM).

Dans le cadre des agitations confuses, les neuroleptiques de la famille des benzamides substitués sont utilisés, et en particulier le Dogmatil :1 à 2 ampoules IM.

Surveillance du traitement : efficacité et tolérance

4-CONTENTION PHYSIQUE

Il s'agit d'une prescription médicale.

Indications : agitation persistante, avec risque auto- ou hétéro-agressif,ou risque de fugue, et refus d'établir un dialogue.

Elle doit être effectuée, par du personnel qualifié, en nombre suffisant (minimum 4 personnes), et avec un matériel homologué.

Toute contention physique doit s'accompagner d'une sédation médicamenteuse, afin de limiter le risque de fractures ou de luxations.

Surveillance régulière de |'état de conscience et des constantes cliniques.

Réévaluation pluriquotidienne de la nécessité de maintenir la contention.

En cas de prolongation de la contention au-delà de 24h, penser à mettre en place une anti-coagulation préventive.

Conclusion

L'état d'agitation est une urgence absolue. Elle peut avoir une origine organique, toxicologique et pas uniquement psychiatrique.

Des troubles organiques potentiellement réversibles doivent être systématiquement recherchés.

Une sédation s'impose après échec de prise en contact avec le patient et risque pour le patient ou une tierce personne.

Références :

1- F. Moritz, J. Jenvrin, S. Canivet, D. Gerault. Conduite à tenir devant une agitation aux urgences. Reanimation 13 (2004) 500-506

2- T. Haefliger, F. Borgeat, D. F. Zullino. Traitement des états d'agitation.Revue Médicale Suisse N: 2450.

3- F.Carpentier, A.Braitman, E.Gallois. Urgences psychiatriques.2008.P366-380.

4- M.D. Clerco. Urgence psychiatriques et interventions de crise 2005.P 183-197.

CAT devant un syndrome confusionnel

Introduction :

Le syndrome confusionnel est un syndrome neuropsychiatrique aigu, traduisant une souffrance cérébrale, d'étiologie organique en 1er lieu. C'est une perturbation aigue et transitoire des capacités d'éveil et d'attention souvent réversible. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il est plus fréquent et plus grave chez le sujet âgé. La confusion psychogène est un diagnostic d'élimination. La PEC est fonction de l'étiologie.

I- Reconnaitre un syndrome confusionnel :

1-Phase initiale :

Début brutal, rapidement progressif. Prodromes à recrudescence vespérale favorisés par l'obscurité:

- Insomnie, Anorexie
- Céphalées intenses à siège diffus
- Anxiété croissante, Irritabilité
- Trouble de l'humeur souvent sous forme de dépression
- Troubles de comportement avec passage à l'acte (fugue, errance, actes médico-légaux).

1-Période d'état:

Les signes présents à la phase d'état sont caractérisés par une importante fluctuation : il n'est pas rare de constater l'amélioration voire la résolution transitoire

de certains d'entre eux. Cette fluctuation, loin de remettre en cause le diagnostic, est un argument en faveur d'un syndrome confusionnel qui est décrit comme si dessous.

a- Présentation:

→ **Faciès** : figé, sans réaction aux sollicitations extérieures, regard flou lointain avec rareté du clignement des yeux, le visage donne l'impression d'hébétude et d'égarement.

→ **Contact** : difficile voire absent. Ne répond pas ou peu aux questions, réponses imprécises. **Parfois il existe de courts moments de lucidité.**

→ **Langage** : pauvre, parole mal articulée, chuchotée, avec augmentation du temps de latence des réponses, des réponses à coté. Au maximum un mutisme.

→ **Comportement** : variable, on trouve une agitation importante désordonnée alternant avec des états stuporeux. Parfois impulsions inattendues, violences, réaction de fuite.

→ **Les signes de retentissement physique** : Epuisement, amaigrissement, déshydratation.

→ **Incurie** : Négligence des soins corporels et de l'habillement parfois dénudation

b- Les signes psychiques:

→ **Troubles de la conscience** : baisse de la vigilance : Les différents niveaux de la vigilance :

- Obnubilation : le patient exécute les ordres avec lenteur, après des stimulations nociceptives ou auditives fortes.
- Stupeur : ne peut plus exécuter que les ordres simples après stimulations importantes.

→

Des troubles d'attention (aprosexie) aux stimuli, que traduisent cliniquement :

- Une inattention : L'examinateur doit insister pour obtenir la réponse souhaitée.
- Une distractibilité : L'attention se disperse sans discrimination entre important et accessoire, interrompue par des détails sensoriels (exemple : bruit du couloir…)
- Des persévérations : le sujet fournit une réponse mais à la question précédente.

→ **Des troubles Mnésiques**:

- Atteinte de la mémoire antérograde avec impossibilité de mémoriser les événements récents
- La mémoire rétrograde d'évocation est aussi altérée
- Il peut en résulter des productions paramnésiques, des fabulations : le sujet cache son manque de souvenirs par des récits imaginaires, des fausses reconnaissances
- Après la guérison il y a une persistance d'une amnésie lacunaire.

→ **Une désorientation temporo-spatiale** +++ : Signe caractéristique du sd confusionnel. La désorientation temporale s'installe en premier, le sujet ignore la date du jour, confond le matin et le soir, la désorientation peut atteindre la perte complète des repères temporo-spatiaux et socio-familiaux : Le sujet ne reconnaît plus ni les lieux, ni les dates, ni les personnes.

→ **La perplexité anxieuse** : Il s'agit de courts moments de lucidité où le confus sort de sa stupeur et s'inquiète de ce qui lui arrive avec grande angoisse avec efforts pour en sortir.

→ **Des troubles de la pensée** : Une désorganisation de la pensée avec un discours décousu, flou, imprécis. Propos incohérents, compréhension défaillante.

Parfois des idées délirantes de persécution et la conviction n'est pas totale.

→ **Un Onirisme** : Inconstant favorisé par la dégradation de la conscience et par l'obscurité. Tous les mécanismes délirants participent au délire onirique mais surtout les hallucinations visuelles, tactiles et cénesthésiques. Les illusions ne sont pas rares. Les thèmes fréquemment rencontrés sont : les zoopsies ou fantastiques, mais aussi des thèmes mystiques et érotiques. C'est un délire désordonné non systématisé. L'adhésion est totale, le délire est vécu et agi. Il existe une charge émotionnelle massive avec risque de passage à l'acte (délire des actes)

→ **une Inversion du cycle veille sommeil.**

c- Les signes physiques:

→ **Le retentissement de la confusion :**

- Altération de l'état général :
  - Troubles digestifs divers : anorexie, constipation, langue saburrale.
  - Troubles du sommeil constants
  - Déshydratation : oligurie, fièvre, sueur, pli cutanée
  - Dénutrition si le syndrome confusionnel dure depuis plusieurs jours.

- Signes neurologiques non spécifiques : céphalées, tremblements, hypertonie musculaire, hyper réflexivité osteo-tendineuse, parfois relâchement sphinctérien qui est à l'origine d'une incontinence urinaire voire fécale.

→**Les symptômes de la maladie causale.**

II –Conduite à tenir diagnostique :

Anamnèse

la plus complète possible pour préciser les pathologies préexistantes, les traitements suivis (introduction récente d'une ou plusieurs molécules, modification de la posologie ou arrêt brutal, notamment « Benzodiazépine »), la prise de produits toxiques, le mode et les circonstances d'installation. Un changement brutal d'environnement doit être recherché chez les patients déments ou les personnes âgées.

Examen clinique

doit etre complet pour évaluer le retentissement du syndrome confusionnel sur l'état général et doit inclure avec examen neurologique principalement qui aide à trouver l'étiologie **Examens complémentaires** :

En fonction du contexte clinique :

- NFS, VS, ionogramme sanguin, Glycémie, Calcémie
- TP, TCK, Groupe Rhésus - Urée, Créatinine.
- Bilan hépatique (ALAT, ASAT, PAL, Bilirubine total et conjuguée, ɣGT)
- Hémocultures, ECBU, ponction lombaire.
- Alcoolémie, Amylasémie, Gaz du sang - Recherche de toxiques (Sang + urines)
- ECG, EEG - Radio pulmonaire/ Scanner cérébral (Si doutes sur un signe d'appel)

III- Orientation étiologique :

Les étiologies sont multiples, mais elles sont largement dominées en fréquence par les causes toxiques (en particulier médicamenteuses) et métaboliques

1- Toxiques et médicamenteuses:

Toxiques :

•Alcool(ivresse simple ou pathologique);

- Substances psychostimulantes ou psychodysleptiques (cocaïne, amphétamines, LSD...) ;
- Toxiques domestiques ou professionnels : monoxyde de carbone, métaux lourds (plomb, cuivre, mercure...), solvants organiques...
- Toxiques alimentaires (ergot de seigle, champignons vénéneux ...).

Médicamenteuses :

- Surdosage intentionnel (Intoxication Médicamenteuse Volontaire) ou accidentel.
- Interactions médicamenteuses et polymédication (sujets âgés++).
- insuffisances hépatique et rénale.
- Les principaux médicaments concernés sont: La plupart des psychotropes à savoir les benzodiazépines, les antidépresseurs, les thymorégulateurs (anti-épileptiques, sels de lithium), les barbituriques; mais aussi les anticholinergiques, les anti-histaminiques, les antiparkinsoniens, le dextropropoxyphène, les corticostéroides et anti-inflammatoires non steroidiens, les antihypertenseurs centraux, les diurétiques, les digitaliques, et certains antibiotiques (isoniazide, fluoroquinolones ...).

sevrages

- Sevrage d'alcool (delirium trémens)
- Sevrage des benzodiazépines, barbituriques, opiacés ...

2- Métaboliques et endocriniennes:

- Hypoglycémie ++, acidocétose, état hyperosmolaire
- Insuffisance hépatique, rénale, respiratoire
- Déshydratation et hyperhydratation
- Hypo et hyper natrémie, Hypo et hyperkaliémie, Hypo et hypercalcémie
- hypercorticisme et insuffisance surrénalienne
- Troubles thyroïdiens : hyperthyroïdie, hypothyroïdie
- Avitaminose, dénutrition

3- Infectieuses:

Toute fièvre élevée ou sepsis sévère ;

Toute infection à tropisme neuroméningé : méningites et encéphalites infectieuses, abcès cérébraux, neuropaludisme...

- HIV : action neurotoxique directe et/ou infection opportuniste
- Atteinte virales : oreillons, MNI, grippe, méningo-encéphalites +++
- Bactériennes : tuberculose, brucellose, typhoïde, paralysie générale syphilitique +++
- Parasitaire : paludisme, toxoplasmose

4- Neurologiques

Traumatisme crânien, hémorragie méningée, HSD et HED, contusion cérébrale;

- AVC ischémique ou hémorragique, thrombophlébite cérébrale;
- HTIC, hydrocéphalie, processus expansifs intracrâniens (tumeurs, abcès) ;
- Méningites (infectieux, carcinomateuses) ;
- Encéphalites infectieuses (VIH, toxoplasmose, Lyme, herpès, prions) ;
- Encéphalopathie (hépatique, urémique, hypercapnie, hypertensive, inflammatoire, carentielle) ;

- Epilepsie: confusion post-critique, crises partielles...
- Maladies neurodégénératives (Parkinson, alzheimer).

5- Causes psychiatriques:

Confusion psychogène : accès confuso-onirique des pathologies psychiatriques : Manies et dépressions confuses, psychoses délirantes aigues confuses, catatonie, stress psychique intense, mode de début de la schizophrénie , psychose puerpérale.

IV- Conduite à tenir thérapeutique:

Une fois le diagnostic de syndrome confusionnel posé, le problème urgent réside dans le diagnostic étiologique, qui guide la conduite thérapeutique.

L'enquête étiologique ne doit cependant pas retarder les premiers soins qu'exige le syndrome confusionnel :

1. L'hospitalisation

est nécessaire pour établir la surveillance et mettre en route la thérapeutique.

2. Isolement du malade :

dans une chambre seule, calme et bien éclairé ++, le réassurer en absence de toute contention si possible, assurer des mesures de sécurité pour le patient, le surveiller afin de prévenir des complications.

3. Evaluation des fonctions vitales :

Mesure des constantes hémodynamiques, de la température et de la glycémie

capillaire. Selon la profondeur des troubles de la vigilance et de la présence d'une détresse cardiorespiratoire, le conditionnement du malade est nécessaire avant toute démarche diagnostique à visée étiologique.

4-Sédation de l'agitation :

- Sédation à l'aide d'une benzodiazépine injectable par voie intramusculaire (exemple : 20mg de Diazépam, 50mg de Clorazépate, Carbamate 1amp IM toutes les 2 à 4h avec une surveillance stricte).
- Les neuroleptiques risquent d'accroitre la confusion, mais peuvent être utilisés si agitation importante (exemple : 100 - 300mg de Chlorpromazine).
- Antipsychotiques de seconde génération (Rispéridone).

5-Correction des troubles hydroélectrolytiques :

- Apport hydrique de préférence par voie orale (3 à 6 litres). - Parfois perfusion nécessaire avec surveillance de l'ionogramme sanguin et de la diurèse ainsi du dispositif de la voie intraveineuse (risque d'arrachement de la perfusion ++).

- Transfert dans un service de réanimation pour les cas graves.

6-Traitement étiologique :

Le traitement étiologique est instauré en fonction de l'origine de la confusion.

En cas de syndrome infectieux confirmé sur les examens complémentaires, il faut mettre le malade sous antibiothérapie.

Faire une Diurèse osmotique lors d'une intoxication volontaire ou arrêt de la prise de toxique responsable de la confusion mentale.

Correction d'un trouble métabolique en fonction du résultat de l'ionogramme.

Parfois un traitement neurologique par les antiépileptiques ou traitement neurochirurgical (par exemple trépanation du HSD) peut être nécessaires.

7- Prévention :

- Eviter de prescrire les doses élevées au sujet âgé.
- Eviter la poly-médication chez le sujet âgé.
- Le sevrage ne doit pas être brutal.

8- Evolution et pronostic :

- Dépend de l'étiologie, de la précocité de la prise en charge et du terrain.
- Les éléments de gravité : la déshydratation et les troubles hydro-électrolytiques, l'intensité de l'agitation psychomotrice, l'onirisme important, le refus alimentaire et l'hétéro-agressivité.
- L'évolution se fait vers la guérison sans séquelles quand la cause est identifiée, parfois l'évolution est marquée par la persistance d'un délire post onirique.

Conclusion:

La confusion mentale est une pathologie fréquente surtout chez le sujet âgé.

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.

On ne retiendra une étiologie purement psychiatrique qu'après élimination des diverses étiologies organiques.

Le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge.

Intérêt de collaboration de différentes spécialités.

Références

1-Confusion et démences chez le sujet âgé, Collège des Enseignants de Neurologie, 2è cycle des études médicales, Enseignement de neurologie. Revue Neurologique (pp. 229-247). Masson. 2003. •

2-Delirium. Brown TM & Boyle MF, British Medical Journal, 2002, 325, 644-647.

CAT devant un syndrome catatonique

Introduction :

Le syndrome catatonique est un syndrome psychiatrique ancien dont la définition et le repérage en pratique clinique restent encore mal connus. Il est actuellement considéré comme un syndrome clinique transnosographique.

Sa fréquence est actuellement estimée entre 9 à 15 % des patients admis en milieu hospitalier pour un trouble psychiatrique aigu avec une prévalence pouvant atteindre 38 % des patients.

Le syndrome catatonique apparaît comme l'un des syndromes les plus graves en psychiatrie : la mortalité est d'environ 9 %d'où l'intérêt d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce.

I- Reconnaitre un syndrome catatonique :

La sémiologie du syndrome catatonique résulte en fait d'une interaction entre trois groupes de signes : des**signes moteur**s, des **signes comportementaux** et des **signes Somatiques.**

1-symptômes moteurs :

1-1/ **Motricité Spontanée**:

-**Soitréduite**:immobilité, mutisme,fixité du regard,repli sur soi, refus alimentaire et prise de posture : → Stupeur Catatonique : ++++

-**Soit augmentée, bizarre** :

* activités simples :

- Agitation psychomotrice, Impulsivité, Maintien d'expressions faciales inadaptées, Fugues Catatoniques

- Crises de Pathocismus : crises motrices caractérisées par de grands mouvements, des contractions, des attitudes passionnelles extatiques ou langoureuses, des frénésies rythmées, des pauses douloureuses expressives (crucifixion), des cris rauques, des cris d'appels, des pleurs, le tout dans un « aspect de comédie »

* activités complexes :

- Stéréotypie: Répétition d'une activité motrice non dirigée vers un but/Maniérisme:

1-2/ Motricité induite passivement lors de l'examen:

- catalepsie : induction d'une posture maintenue passivement et contre la gravité.

-flexibilité cireuse : résistance initiale lors du positionnement passif d'une posture par l'examinateur, avant de prendre la position imposée. La résistance initiale à la mobilisation cède progressivement pour laisser place à une mobilisation facile comme si on pliait une bougie.

- Négativisme : opposition ou absence de réponse à des instructions ou des stimuli extérieurs.

- Oppositionnisme : forme musculaire de négativisme, hypertonie s'opposant à toute tentative de mobilisation

2-Signes comportementaux

- **comportement d'imitation** : sont les écho-phénomènes, avec
- L'écholalie définie par la répétition des paroles de l'examinateur.
- Les verbigérations, qui sont des répétitions de mots ou phrases comme « un disque rayé ».
- L'échopraxie qui correspond à la reproduction des mouvements de l'examinateur.
- **comportement d'utilisation** : comme le Réflexe de grasping,ou bien des Persévérations dans la réalisation d'un mouvement.
- **comportement d'aimantation** :correspondent à unecoopération exagérée à la demande de l'examinateur et poursuite spontanée du mouvement initialement demandé.

3-Signes somatiques :

Absence de fatigabilité, troubles du sommeil.

Neurologiques : tremblements, nystagmus, crampes, blépharospasmes, céphalée, apraxie, syndrome cérébelleux, syndrome parkinsonien, trouble de la sensibilité.

Neuro-végétatifs : teint terreux, dermographisme, hypotension artérielle, bradycardie, cyanose des extrémités, hypersudation…

- **Critères diagnostiques DSM V**

Catatonie associée à un autre trouble mental (spécification de type catatonique)

293.89 (F06.1)

A. Le tableau clinique est dominé par au moins trois des symptômes suivants :
   1. Stupeur (c.-à-d. absence d'activité psychomotrice ; pas de relation active avec l'environnement).
   2. Catalepsie (c.-à-d. induction d'une posture maintenue passivement et contre la gravité).
   3. Flexibilité cireuse (c.-à-d. résistance légère ou nette lors du positionnement induit par l'examinateur).
   4. Mutisme (c.-à-d. absence ou quasi-absence de réponse verbale [exclure si secondaire à une aphasie connue]).
   5. Négativisme (c.-à-d. opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs).
   6. Prise de posture (c.-à-d. maintien actif, contre la gravité, d'une posture adoptée spontanément).
   7. Maniérisme (c.-à-d. caricatures bizarres ou solennelles d'actions ordinaires).
   8. Stéréotypie (c.-à-d. mouvements non dirigés vers un but, répétitifs et anormalement fréquents).
   9. Agitation, non influencée par des stimuli externes
   10. Expression faciale grimaçante.
   11. Écholalie (c.-à-d. répétition des paroles d'un autre).
   12. Échopraxie (c.-à-d. reproduction des mouvements d'un autre).

II- Démarche diagnostique

- La catatonie est à évoquer devant toute nette régression sur le plan de la motricité, de la parole, de l'activité, de l'autonomie et des aptitudes pratiques, indépendamment de l'âge ou du diagnostic psychiatrique.
- Exclure des maladies infectieuses, métaboliques, endocriniennes, neurologiques et auto-immunes associées à la catatonie.

- Distinguer la catatonie des troubles moteurs induits par des médicaments en utilisant des instruments d'évaluation : « **l'Abnormal Involuntary Movement Scale** », la « **Barnes Akathisia Rating Scale** » et la « **Unified Parkinson Disease Rating Scale** ».
- Chercher :
  - un amaigrissement qui orientera vers une cause carentielle ou tumorale,
  - l'existence de facteurs de risque d'infection par le VIH,
  - la liste exhaustive des traitements pris avec ou sans prescription médicale
  - la consommation de stupéfiants.

➢ **L'examen clinique**

- Un examen clinique approfondi est nécessaire.
- Des échelles d'évaluation peuvent s'avérer utiles pour:

  (a) établir un diagnostic différentiel,

  (b) poser le diagnostic de catatonie et

  (c) représenter l'évolution clinique de la catatonie.

Poser le diagnostic de catatonie: l'échelle Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) : la meilleure en termes de validité, de fiabilité et de facilité d'utilisation

- Intérêt :
  - confirmer le diagnostic
  - évaluer la gravité du syndrome catatonique,
- L'instrument consiste en 23 items. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 3; plus le score est élevé, plus l'état du patient est grave.

• Observer le patient tout en essayant d'engager une conversation avec celui-ci: niveau d'activité (item 1: agitation, item 2: immobilité/stupeur, item 3: mutisme, item 4: fixité du regard, item 5: maintien de postures/ catalepsie, item 6: grimaces) – mouvements anormaux (item 8: stéréotypie, item 9: maniérismes, item 21:

persévération) – troubles du langage (item 7: écholalie, item 10: verbigération, item 21: persévération).

• Se gratter la tête de manière exagérée: échopraxie (item 7).

• Rechercher la présence d'une roue dentée, essayer de placer le bras du patient en lui demandant de rester relâché et le mobiliser en exerçant une force d'intensité variable: rigidité (item 11) – négativisme (item 12) – flexibilité cireuse (item 13) – paratonie (item 18: résistance à la mobilisation passive proportionnelle à la force appliquée et plus automatique que spontanée).

• Demander au patient d'étendre le bras puis placer un doigt sous sa main et essayer de le soulever lentement tout en demandant au patient: «Empêchezmoi de soulever votre bras»: mitgehen (item 17: le bras est soulevé en réaction à la légère pression exercée par le doigt, et ce en dépit des instructions de l'examinateur).

• Tendre la main au patient en lui demandant de ne pas la serrer: ambitendance (item 19: le patient ébauche un mouvement indécis, hésitant, qui reste suspendu).

• Faire mine de fouiller dans sa poche tout en demandant au patient: «Tirez la langue, je veux y enfoncer une aiguille»: obéissance automatique (item 16).

• Contrôler la présence d'un réflexe de préhension: réflexe de préhension (item 20).

• Lire attentivement les observations retranscrites au cours des dernières 24h dans le dossier du patient, notamment concernant l'alimentation et l'hydratation, les signes vitaux et les incidents notables: attitudes de refus (item 14) – impulsivité (item 15) – agressivité (item 22) – perturbations autonomes (item 23).

• Observer brièvement le patient de manière indirecte au moins une fois par jour.

- **Les examens paracliniques**

Rien ne ressemble plus à une catatonie qu'une catatonie de cause organique.

- Un bilan sanguin standard : hormones thyroïdiennes, vitamines B12 et folates, CPK, dosages médicamenteux, sérologie VIH, bilan martial, toxicologie urinaire, ECBU et bilan auto-immun, en particulier a` la recherche de lupus érythémateux.
- Un électroencéphalogramme
- Une IRM cérébrale
- Une ponction lombaire : systématiquement à la recherche d'une encéphalite infectieuse (notamment à HSV1)ouune encéphalite limbique (notamment à anti-NMDAR [récepteur N-Méthyl-D-Aspartate du glutamate]).

III- Orientation étiologique

Il est plus facile de reconnaitre une catatonie que de la définir.

La catatonie correspondrait au niveau cérébral à un dysfonctionnement des circuits impliqués dans le mouvement volontaire en réaction à la peur, le plus souvent sous formes stuporeuse mais parfois sous forme furieuse. Le cortex orbito-frontal latéral, en défaut dans la catatonie, et porteur de récepteurs GABA-A, serait fortement impliqué dans cette réaction primitive qu'il a pour rôle d'inhiber par interaction avec le cortex orbito-frontal médian et l'amygdale.

Les principales causes de catatonie sont résumées dans le Tableau 1.

Des cas de catatonies causées par un neuro-lupus, une infection VIH (avec une IRM cérébrale normale) ou une encéphalite anti-NMDAR illustrent la nécessité d'associer rapidement au traitement de la catatonie un traitement de l'affection organique sous-jacente.

Chez le sujet âgé, il peut être rentable de chercher une catatonie devant un syndrome de glissement.

La transplantation hépatique est particulièrement pourvoyeuse de catatonie, avec l'usage du tacrolimus.

Tableau 1. Principales causes de la catatonie

Psychiatriques	Systémiques	Neurologiques	Toxiques
Dépression Manie Schizophrénie Autisme, Trouble envahissant du développement Catatonie périodique	Métaboliques (dysnatrémie/calcémie/ thyroïdie, hyperurémie, intoxication au CO) Infections (Syphilis, VIH, typhoïde) Auto-immunes (Lupus érythémateux) Métaux lourds (intoxications au Cuivre, au Plomb et au Manganèse) « Stress physique » (Œdème aigu du poumon, transplantation hépatique, chirurgie lourde…)	Encéphalite à HSV1 Encéphalites limbiques (anti-NMDAR notamment) Épilepsies frontale et/ou temporale Sclérose en plaques Démences (Dégénérescence frontotemporale et maladie à corps de Lewy diffus) Maladies neurométaboliques	Neuroleptiques Tacrolimus Corticoïdes Disulfiram Sevrages médicamenteux (Benzodiazépines, Zolpidem) Intoxication ou sevrage en stupéfiants (notamment opiacés, amphétamines et cocaïne)

- *Catatonie en pédopsychiatrie :*

Devant l'aggravation du ralentissement psychomoteur, alternant avec une hyperactivitémotrice qui semble dénuée de sens, non influencée par les stimuli externes, un négativisme ou un mutisme sévères, des stéréotypies, l'écholalie et l'échopraxie chez un enfant autistique

IV- Prise en charge thérapeutique :

- **Mesures générales :**
  - Réhydratation (Perfusion de sérum glucosé)
  - Réalimentation si nécessaire
  - Surveillance attentive : π, TA, T°, vigilance, examen neuro, ionogramme et diurèse.
- **Prévention et traitement de complications somatiques potentielles**

Dans le cadre d'une approche multidisciplinaire sous la supervision du psychiatre. (Tableau 2)

Tableau 2. Mesures à prendre pour prévenir d'éventuelles complications somatiques.

Complications somatiques	Mesures
Thrombose veineuse profonde	1. Prophylaxie pharmacologique, sauf en cas de risque élevé d'hémorragie (par ex. saignements importants, administration d'un anticoagulant tel que la warfarine, en cas de thrombocytopénie grave). 2. Options concernant la prophylaxie pharmacologique: - faible dose d'héparine non fractionnée: 5.000IE: par voie sous-cutanée 2-3 fois par jour; - héparine de bas poids moléculaire: 20-30mg par voie sous-cutanée 2 fois par jour. 3. Bas de contention: bas de contention élastiques ou bandes élastiques. 4. Mobilisations passives par le kinésithérapeute. Si possible: mobilisations actives et activité physique quotidienne.
Escarres	1. Évaluation du risque: échelle de Braden 2. Si grabataire: changement de position toutes les 2 heures. 3. Concertation avec le diététicien concernant l'alimentation adéquate (compléments). 4. Utilisation de matériaux permettant de bien répartir les pressions et maintien de la peau aussi sèche que possible, en particulier en cas d'incontinence.
Contractures musculaires	1. Mobilisations passives par le kinésithérapeute. Si possible: mobilisations actives. 2. Étirements: au moins 30 min. par jour. Concertation avec le kinésithérapeute et/ou le psychomotricien.
Carences alimentaires	1. L'état nutritionnel (par ex. possibilité d'avaler de la nourriture), les caractéristiques psychomotrices de la catatonie (par ex. stupeur et négativisme) et la réponse au traitement (possibilité de prendre des médicaments par voie orale) doivent servir de base à l'évaluation du besoin éventuel de supplémentation. 2. Lorsque les symptômes catatoniques entravent la capacité de déglutir en toute sécurité, une alimentation par sonde doit être envisagée (par ex. après 5 jours d'ingestion inadéquate par voie orale), ainsi qu'un contrôle de la respiration et du syndrome de renutrition inappropriée.

- **Les anxiolytiques**

Les auteurs reconnusdans le champ de la catatonie recommandent, devanttout syndrome catatonique, la nécessité de l'utilisation enpremière intention des benzodiazépines.

- Le Lorazepam

. le plus utilisé et efficace.

. la posologie et la durée du traitement :pas de consensus.

. 6 à 16 mg par jour sur une période de trois à cinq jours.

. Réévaluer le patient 30 minutes après (la réduction de 50% de la symptomatologie initiale est un indicateur de bonne réponse)

- Diazépam

. En cas d'impossibilité d'utiliser la voie per os,

. 5 à 10 mg intraveineux ou intramusculaire.

- « test au zolpidem »

. 10 mg per os

. intérêt limité au-delà du traitement à court terme en raison de son effet transitoire.

- **L'éléctroconvulsivothérapie (ECT)**

- indication de premier choix en cas d'urgence (négativisme extrême ou catatonie maligne).
- à envisager pour toute catatonie résistante aux benzodiazépines
- Le nombre de séances : trois par semaine, ou journalier en cas de catatonie maligne, jusqu'à normalisation de l'état d'urgence.
- Puis, en moyenne, 12 et 20 séances

- **Les antipsychotiques**

- Peuvent alors être indiques dans la catatonie bénigne mais avec prudence comme en cas d'antécédents de psychose traitée efficacement par antipsychotiques atypiques.
- A arrêter en cas de catatonie maligne

- **Thérapies alternatives** :

- La mémantine et l'amantadine (molécules à action antagoniste NMDA)
  . en cas de catatonie résistante aux benzodiapines et àl'ECT.
  . La mémantine : 10 mg pendant trois jours, augmentée par la suite à 20 mg en cas de bonne tolérance.
  . L'amantadine : de 100 à 400 mg à augmenter par palier de 100 tous les trois jours.

Conclusion :

La catatonie est définie comme un syndrome moteur de cause psychiatrique ou organique. En plus de symptômes déficitaires, on peut observer différentes productions comportementales. Comme pour tout symptôme, le traitement est double : soulager le symptôme et si possible guérir la cause.

Références :

1-Pascal Sienaert, Marc De Hert, Michel Probst, Davy Vancampfort ; DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE LA CATATONIE: ÉTAT DES LIEUX ; NEURONE • VOL 20 • N°1 • 2015.

2-S. Khaldi et C. Kornreich ; Le syndrome catatonique ;Rev Med Brux 2006 ; 27 : 489-92

CAT devant un syndrome malin des neuroleptiques

Introduction :

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais potentiellement mortel lié à l'utilisation des antipsychotiques et des médications altérant la neurotransmission dopaminergique et constitue l'accident le plus redouté lors de la prescription d'un neuroleptique.

Le pronostic vital peut être mis en jeu dans 10 à 30%.

Certaines classes chimiques sont particulièrement incriminés: les NL incisifs et les NL retards (benzamide: dogmatil*, butyrophénone: haldol*, phénothiazine pipérazines : Moditen*), cependant le SMN peut survenir avec n'importe quel NL, quel que soit la posologie et la voie d'administration.

Sa physiopathologie reste mal connue, mais le blocage des récepteurs dopaminergiques semble être le mécanisme central.

I-Reconnaitre un syndrome malin :

Le tableau clinique s'installe en 48 h rassemble :

- hyperthermie (>38.5 voire 40-41°C) et des signes de déshydratation
- rigidité musculaire ou notion d'exacerbation de la symptomatologie extra pyramidale
- trouble de la conscience avec convulsions ou stupeur

- trouble du système nerveux autonome avec parfois : une pâleur, une hypersudation, une sialorrhée, une tachycardie, une hypotension ou hypertension artérielle, une tachypnée, une incontinence, des hallucinations, des tremblements.

L'évolution peut être mortelle en 5 à10 j par collapsus cardiovasculaire

II-CAT DIAGNOSTIQUE

A-Interogatoire

Age , ATCD psychiatriques et neurologiques ,Nature des symptômes et mode d'installation

Notion de prise médicamenteuse récente ,ou d'augmentation de posologie ou nouvelle voie d'adminisrtation.

-Recherche de Facteurs de risque

- Le sexe masculin
- Jeune âge<40 ans
- recevant un NL pour la 1ère fois
- administration parentérale
- association de psychotropes
- l'existence d'une maladie neurologique sous-jacente,
- la présence de troubles psychiatriques,
- la déshydratation,
- rechercher surtout L'utilisation des neuroleptiques "incisifs" car ils semblent s'associer à un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques.

B-Examen clinique:

On recueillera les constantes vitales : température, TA ,FR ,FC et on effectuera au moins un examen cardiovasculaire et un examen neurologique. GCS pour détecter des troubles de conscience et rechercher de signes de déshydratation, de signes extra pyramidaux.

C- Examens Complémentaires:

- Signes de rhabdomyolyse: ↑CPK, ↑LDH, ↑transaminase, myogloginurie.
- Trouble hydroélectrolytique: hypernatrémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, Acidose Métabolique, hyperuricémie.
- NFS : "hyperleucocytose avec polynucléose", Avec hémoculture systématique, thrombopénie.
- Gazométrie´:hypoxie.

D-Diagnostic positif -Critères diagnostics:

Critères diagnostiques DSM 5 du syndrome malin des neuroleptiques

Traitement neuroleptique depuis 7 jours (2 à 4 semaines pour les neuroleptiques d'action prolongée)

Hyperthermie (≥ 38 °C)

Rigidité musculaire

Cinq des signes suivants :

- Troubles de la conscience
- Hyper / ou hypotension
- Tachypnée ou sialorrhée
- Tremblements
- Incontinence
- Augmentation des CPK ou myoglobinurie –
- Acidose métabolique

Élimination d'une autre substance ayant pu provoquer une augmentation du métabolisme.

E-Diagnostics différentiels :

Syndrome catatonique.

Syndrome sérotoninergique.

Syndrome anticholinergique.

Pseudo syndrome malin de la maladie de parkinson.

Syndrome de sevrage

Hyperthermies bénignes.

Hyperthermie maligne.

Certaines intoxications médicamenteuses (en particulier au lithium en cas d'association avec un neuroleptique).

Autres: AVC, méningoencéphalite,…

III- PEC THERAPEUTIQUE

Dès que le SMN a été identifié ou soupçonné, le traitement NL doit être interrompu et le patient transféré pour hospitalisation en USI.

Explorations en urgence :

- NFS-P (leucocytose, thrombopénie) ; - Gaz du sang artériel ; - Ionogramme ; - Coagulation ; - Fonction rénale ; - Myoglobine ; - Rhabdomyolyse - CPK élevées.

Monitorage :

- Température centrale ;
- SpO2 (saturation « pulsée » en oxygène dans le sang),
- ETCO2 (End Tidal CO2 - monitoring de la fraction expirée en CO2) ;
- Gazométrie artérielle (SaO2, PA non invasive, CO2) ;
- Voies veineuses périphériques ;

- Pouls-tension / ECG ;
- Suivi urinaire (diurèse/sonde urinaire) ;
- Ionogramme, fonction rénale ;
- Glycémie ;
- Bilan hépatique ;
- Recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- Myoglobinémie/myoglobinurie ;
- CPK (répétition des dosages de CPK à 6h, 12h, 24h jusqu'à la sortie de réanimation ou normalisation). La persistance d'un taux élevé de CPK est un facteur de gravité.

A-Traitement symptomatique:

- La réhydratation abondante par voie parentérale: VVP NaCl 9‰ 1000 cc/8h
- L'utilisation des solutions réfrigérantes; ainsi qu´un refroidissement externe : déshabiller, vessie de glace, ventilation.

Si Hyperthermie grave : réfrigération immédiate externe. Plusieurs techniques de refroidissement peuvent être proposées.

Deux solutions sont prioritaires si leur mise en œuvre est possible :

1. Tunnels réfrigérants avec ventilation d'air et brumisation associée ;
2. Immersion dans de l'eau froide (entre 10 et 15 °C)

Les autres solutions sont :

- Pulvérisation (brumisation) d'eau fraîche sur la peau : simple à réaliser ;
- Placer le patient dans une pièce climatisée ;
- Refroidissement de surface par aspersion/évaporation vers 32 °C ;
- Perfusion par des solutés refroidis ;
- Pose de packs réfrigérés sur tout le corps (peu efficace).

- Sédation : Valium® 10 mg par SNG/4h.

- Le traitement des complications infectieuses, cardiaques et respiratoires (stase veineuse).
- La prévention des thromboses veineuses par les héparines de bas poids moléculaire.
- L'hémodialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë;
- L'assistance respiratoire en cas de complications pulmonaires
- Traitement d'une hyperkaliémie : procédure habituelle
- Rhabdomyolyse : perfusion avec des solutions isotoniques jusqu'à normalisation, intubation si nécessaire.

Éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, particulièrement néphrotoxiques

Éviter aussi la prescription de paracétamol en raison de son inefficacité et d'une possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente

B-Autres thérapeutiques

-Le Dantroléne sodique DANTRIUM administré par VO ou IV à des doses de 0.8 à 2.5 mg/Kg toutes les 6 heures sur la fièvre et l'élévation de la CPK.(mais pas sur les troubles de conscience ni sur le syndrome extrapyramidal avec risque d´hépatotoxicité).

- **Les agonistes dopaminergiques, telles la bromocriptine ou l'amantadine, permet de raccourcir la durée de la phase critique. La posologie de la bromocriptine PARLODEL varie de 7.5 à 60 mg/jour, avec augmentation progressive des doses tant que la décontraction est non atteinte.**
- **Les benzodiazépines et les curarisants ont été utilisés avec succès dans certains cas (contrôler l´hypertonie neuromusculaire).**
- **Par contre, les anticholinergiques ne semblent pas efficaces.**
- **L'ECT a été jugé efficace dans un certain nombre de cas, bien que des complications cardiaques aient été rapportées.**

C-Réintroduction des neuroleptiques :

Certaines règles doivent être respectées: utilisation de NL de faible activité, en évitant les formes retard; réintroduction retardée jusqu'à guérison du SMN(au moins 2 semaines)à la plus faible dose possible au début.

D-Surveillance:

Surveillance clinique et biologique

Etat de conscience- Température, TA, gaz du sang, kaliémie, calcémie, myoglobinémie et hémostase, jusqu'à la normalisation stable.

- CPK : répétition des dosages de CPK /24h jusqu'à la sortie de réanimation ou normalisation. La persistance d'un taux élevé de CPK est un facteur de gravité.

E-Evolution et Complications:

-Il semble que la majorité des cas de syndrome malin des neuroleptiques apparaisse durant la première sem après le début du ttt antipsychotique ou après l'élévation de sa posologie. Cependant, le syndrome malin des neuroleptiques peut apparaître à tout moment

-Lorsque le SMN est reconnu et pris en charge précocement, généralement il n'est pas mortel et la majorité des patients se rétablissent complètement en moyenne entre 2 et 14 jours avec 63% de récupération dans la première semaine.

-Mais si le diagnostic et le traitement sont retardés, la résolution peut nécessiter plusieurs semaines ou plus, avec un recours à l'hospitalisation aux soins intensifs dans 76,9% des cas et les patients survivant peuvent avoir une catatonie, une épilepsie ou un parkinsonisme résiduel, ou une morbidité secondaire aux complications rénale ou cardio-pulmonaires.

F-Prévention : Les mesures de prescriptions:

- **Limiter la prescription des NL, en particulier chez le sujet âgé, ou les sujets aux antécédents neurologiques.**
- **Tester la tolérance d'un neuroleptique retard par la prescription préalable de sa forme orale.**
- **Surveillance clinique attentive de l'apparition des premiers symptômes.**

Conclusion:

Toute hyperthermie inexpliquée chez un patient sous neuroleptique doit faire *interrompre* le TRT qui ne doit être repris qu'après la m.e.e d'une étiologie.

Références :

1-Recommandations d'experts pour le Risque d'hyperthermie maligne en anesthésie réanimation SFAR - CRC 12 septembre 2013 SFAR ;sfar.org/recommandations-dexperts-pour-le-risque-dhyperthermie-maligne-enanesthesie-reanimation

2-Syndrome malin des neuroleptiques ; Orphanet Urgences ; 2017 ;https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeMalindesNeuroleptiques_FR_fr_EMG_ORPHA94093.pdf

Conduites à tenir devant le sevrage des principales substances psychoactives

CAT devant un sdr de Sevrage d'alcool

Introduction :

La consommation d'alcool représente un facteur de risqueimportant de décès. La surconsommation d'alcoolest la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac. L'alcool est aussi lasubstance psychoactive (SPA) qui altère le plus les lienssociaux et familiaux.Les troubles d'usage d'alcool (TUA)augmentent le nombre d'hospitalisations et la durée moyenne de séjour des hospitalisations à temps plein ainsi que les rechutes ou récidives de nombreuses pathologies somatiques et psychiatriques . Parmi les consultants d'un service d'urgences pour une pathologie en lien avec la consommation d'alcool, 10 % étaient admis pour unedemande de sevrage en alcool. Cette prévalence importante de la dépendance alcoolique chez les patients consultants les structures d'urgences doit nous amener à être vigilant dans la prévention du syndrome de sevrage alcoolique, dans son dépistage, et le cas échéant dans son traitement.

I- Reconnaitre un syndrome de sevrage :

- Le syndrome de sevrage de l'alcool ne survient que chez des sujets avec dépendance à l'alcool.
- Il n'est pas présent chez tous les sujets dépendants puisque près d'un tiers d'entre eux n'a pas de symptôme de sevrage en cas d'arrêt brutal de l'usage d'alcool.
- Les premiers symptômes de sevrage surviennent dans les heures qui suivent l'arrêt de l'usage d'alcool. Ils peuvent survenir fréquemment le matin au réveil chez les sujets avec forte dépendance. La survenue des symptômes est

maximale au cours des 72 premières heures mais peuvent se voir jusqu'à 7-10 jours après un arrêt de l'alcool.

- On peut observer les symptômes suivants :

*Des troubles psycho-comportementaux : anxiété, insomnie, cauchemars, irritabilité, agitation psychomotrice ;

*Des troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle ;

* Des troubles digestifs : vomissements, nausées, anorexie, diarrhée. Les signes disparaissent ou diminuent avec la prise de quelques verres d'alcool ou la prise de benzodiazépines.

En l'absence de prévention ou de traitement adapté, ce tableau peut s'aggraver. Il peut alors aboutir aux complications suivantes :

✓ **Les convulsions de sevrage :**

Elles sont caractérisées par leur début précoce (en général dans les 48 heures suivant la diminution ou l'arrêt de l'alcool).

Il s'agit le plus souvent de crises généralisées tonico-cloniques. Non traitées, elles risquent de récidiver rapidement voire d'évoluer vers un état de mal épileptique, avec un risque de décès.

✓ **Le delirium tremens :**

Est un état de confusion agitée et délirante qui signe un syndrome de sevrage majeur et en constitue une complication très sévère, avec risque vital engagé. Sur le plan clinique, on note :

Syndrome confusionnel. Agitation.

; Propos incohérents.

Délire onirique avec vécu délirant intense.

Inversion du rythme nycthéméral.

Hallucinations multiples, surtout visuelles avec zoopsies,Scènes d'agression qui peuvent être la cause de réactions de frayeur chez le patient (risque de fugue, agressivité…).

Les signes physiques associent fièvre, sueurs profuses, déshydratation, modification de la tension, tachycardie, troubles du rythme.

II- CAT Diagnostique devant un syndrome de sevrage :

1-l'interrogatoire :

Divers questionnaires permettent d'infirmer ou de confirmer un doute diagnostique. Le questionnaire standardisé tel que l'AUDIT en dix questions (sensible et spécifique) développé par l'OMS a l'avantage de pouvoir faire la différence entre les consommateurs excessifs et les alcoolo-dépendants.

L'interrogatoire recueille les signes évocateurs : modification du caractère, irritabilité et agressivité, troubles du sommeil, difficultés relationnelles, fréquence des accidents et des chutes, épigastralgies, anorexie élective, diarrhée motrice, crampes musculaires…

2-l'examen clinique :

A la recherche d'une altération de l'état général associée aux troubles fonctionnels décrits, varicosités faciales, injection conjonctivale, hypersudation, trémulation des extrémités et de la langue, tachycardie, hypertension artérielle systolique, hépatomégalie, parotidomégalie, polynévrite…

- **les marqueurs biologiques :**

Ces marqueurs sont utilisables pour conforter la suspicion clinique et pour suivre le sevrage.

- Augmentation du volume globulaire moyen (VGM)
- Augmentation de l'activité gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)
- l'augmentation des transaminases et des IgA (une moindre fréquence et une valeur prédictive plus faible),
- l'hypertriglycéridémie, l'hyperuricémie.

En cas de doute, il est possible de doser la transferrine désyalilée (CDT) qui est plus spécifique.

III- Prise en charge thérapeutique

Les objectifs, sont :

- la reconnaissance du problème d'alcool,
- un traitement précoce,
- la prévention des complications par la réduction de la consommation
- l'obtention d'un sevrage en cas de dépendance.

1-Les axes thérapeutiques

Le principal traitement reste la sédation. Celle-ci fait majoritairement appel à l'utilisation des benzodiazépines, mais d'autres produits trouvent leur place dans la prise en charge du sevrage (barbituriques, propofol) (tableau N°1). Aux traitements sédatifss'ajouteront les traitements symptomatiques hydro-électrolytiques et la vitaminothérapie. La prise en charge thérapeutique devra aussi envisager le traitement préventif sur le long terme et psychiatrique une fois passé le stade du sevrage clinique.

- ***Les Benzodiazépines***

Après différentes études et essais thérapeutiques, il a été formellement démontréque les patients traités par benzodiazépines présentent une diminutiond'évolution vers les formes sévères de sevrage (délirium tremens). Lesbenzodiazépines agissent au niveau des récepteurs GABA avec pour effet ladiminution des symptômes du sevrage alcoolique.Les benzodiazépines présentent l'avantage de voies d'administration multiples.

- **Les Barbituriques (phénobarbital)**

Les barbituriques agissent sur les récepteurs GABA comme les benzodiazépines,

mais par des mécanismes différents, notamment au niveau des canaux Cl–, en diminuant leur durée d'ouverture. Il parait surtout intéressant d'associer les barbituriques à l'utilisation des benzodiazépines. Cette association permettrait selon certaines études d'augmenter l'efficacité des benzodiazépines, par une augmentation d'affinité pour les récepteurs GABA. Le barbiturique utilisé préférentiellement parait être le phénobarbital à la posologie de 65 à 250 mg, de façon itérative, jusqu'à obtention du contrôle des symptômes.

Tableau 1 – Doses et propriétés pharmacologiques des principales benzodiazépines utilisées dans le traitement du syndrome de sevrage.

	Diazépam Valium®	OxazépamSéresta®	Midazolam Hypnovel®
Voie	IV, IM, PO, PR	PO	IV, IM, PO
Dose initiale	10 mg (IV)	50 à 100 mg	1-5 mg (IV)
Doses supplémentaires	Titration jusqu'à 150 mg	Jusqu'à 400mg/jr	1-5 mg
Infusion lente	NA	NA	1-20 mg/h, à titrer
Temps pour effet	1-5 min (IV) 15-30 min (IM) 30-90 min (PO) 10-45 min (PR)	30 min, Tmax atteint en 2 h	2-5 min
Demi-vie	30-60 h	8 h	2-6 h
Durée d'action	Longue	Intermédiaire	Courte
Métabolisme	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Excrétion	Rénale	Rénale	Rénale
Adaptation des doses	Insuffisance rénale et/ou hépatique	Insuffisance rénale	Insuffisance rénale

- *Les apports hydro-électrolytiques :*

Lors du syndrome de sevrage éthylique, on observe une augmentation des pertes

hydro-électrolytiques du fait de l'hyperventilation, de l'hyperthermie et de l'agitation. Il est donc nécessaire d'augmenter les apports hydriques, et ioniques.

La voie per os doit être privilégiée en fonction du niveau de gravité du sevrage, et donc du niveau de conscience. Il est aussi nécessaire de prévoir une supplémentation en glucose du fait d'une augmentation des besoins métaboliques.

- *Vitaminothérapie*

Une supplémentation en thiamine (vitamine B1) est indispensable dans la prévention du syndrome de Korsakoff.

- *Divers*

L'ensemble doit s'intégrer dans une prise en charge globale tenant compte des pathologies associées, et en particulier de l'état cardiaque et rénal.

Un traitement anticoagulant à dose préventive sera mis en place en prévention des complications du décubitus.

Face à un état de conscience altéré du fait du syndrome de sevrage lui-même, ou du traitement, il faut savoir prévenir les pneumopathies d'inhalation, par la broncho-aspiration et la position semi-assise. A ce stade, les apports per os seront contre indiqués.

Dans l'attente de l'obtention d'une efficacité thérapeutique, la contention physique peut s'envisager afin d'éviter les traumatismes auto-infligés. Le patient devra être installé dans un milieu avec un minimum de stimulations sensorielles.

2-Surveillance et évaluation du traitement

L'ensemble des paramètres cliniques qui permettent d'estimer la gravité d'un syndrome de sevrage éthylique, mais aussi l'efficacité thérapeutique, se retrouve dans les échelles standardisées, tel que le score de Cushmann.(tableau N°2)

Tableau 2 : Score de Cushmann

SCORE	0	1	2	3
Fréquence Cardiaque	80	80-100	100-120	120
TA	135	136-145	146-155	156
Tremblements	Aucun	Mains	Membres Supérieurs	Généralisés
Sueurs	Aucunes	Paumes	Paumes et Front	Généralisées
Agitation	Aucune	Discrète	Généralisée et incontrôlable	Hallucinations

La surveillance paraclinique aura pour but de dépister des complications :

- fonction rénale et enzymes musculaires (insuffisance rénale et/ou rhabdomyolyse) ;
- ionogramme sanguin (désordres métaboliques) ;
- paramètres de l'inflammation (dépister une complication infectieuse) ;
- radiographie pulmonaire si signes de pneumopathie d'inhalation ;
- d'autres bilans peuvent être nécessaires en fonction des comorbidités associées…

3-Prévention de la rechute

Il convient d'aider les patients à acquérir de nouveaux comportements en changeant leurs pensées automatiques ou celles qui facilitent la prise d'alcool, en maintenant un niveau élevé de motivation et en proposant des stratégies alternatives à l'alcoolisation, en ayant recours à des techniques cognitivo-comportementales.

- La dimension addictive ne doit pas être négligée, et justifie une psychothérapie et la participation à des associations d'anciens buveurs.
- Un sevrage durable ne va pas sans une modification de la vie quotidienne et des relations. Ceci nécessite un accompagnement prolongé et, éventuellement, une psychothérapie poursuivie au long cours.

4-Médicaments d'aide au maintien de l'abstinence et à la révention de la rechute Traitement aversif :

Disulfirame (Espéral)

Il bloque la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase entraînant lors d'une consommation d'alcool un effet antabuse (Flush, nausées, vomissements, hypotension artérielle, tachycardie. . .). Ce traitement s'adresse à des patients motivés par une abstinence.

Acamprosate (Aotal®):

À la fois agoniste GABA-A, antagoniste glutamergique et ayant un composant calcique, il semble avoir peu d'effets sur le *craving*mais jouerait sur l'anxiété et les troubles du sommeil. Environ 20 à 30 % des patients répondraient à ce traitement (polymorphisme des récepteurs dopaminergiques et gabaergiques).

Naltrexone (Revia®):

Antagoniste des récepteurs opioïdes *mu*(essentiellement), il diminuerait la libération de la dopamine au niveau du système de récompense et ainsi l'action renforcante de l'alcool et l'envie de consommer. Il réduit davantage le *craving*et le nombre de jours de fortes consommations que l'acamprosate mais serait moins efficace sur le maintien de l'abstinence.

- ***Baclofène (Lioresal®):***

En activant les récepteurs GABAB, le baclofène diminue les effets renforçateurs de l'alcool ce qui induirait des effets sédatifs. Ainsi, il aurait une action anti-*craving*(de récompense et soulagement) et diminuerait le risque de rechute.

Conclusion

Il est important d'identifier très tôt les patients susceptibles de présenter un syndrome de sevrage lors de leur admission en service d'urgence, quel qu'en soit le motif. La prise en charge repose avant tout sur la prévention de sa survenue par l'administration des benzodiazépines et d'une hydratation optimale. La précocité de cette prévention doit éviter l'évolution vers la forme grave qu'est le délirium trémens. Le traitement sédatif (benzodiazépines en priorité, plus ou moins association au phénobarbital ou au propofol) reste la clé de voute de la prise en charge, assortie d'une optimisation hydro-électrolytique.

Références :

1-Daniel Pic, *SYNDROME DE SEVRAGE ALCOOLIQUE ET DÉLIRIUM TREMENS, urgences ; 2015 ; chapitre 53 ; pages 1-15*

2-Thiercelin N., *et al.* Facteurs de risque du delirium tremens : revue de la littérature. La

Revue de médecine interne 2012 : 33 ; 18-22

3-Michel Lejoyeux ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; pages 100-122.

CAT devant un syndrome de Sevrage du cannabis

Introduction

Le cannabis est issu de la plante Cannabis Sativa.Le principe psychoactif essentiellement responsable des effets psychotropes du cannabis est le Delta9-tétra-hydro-cannabinol (Delta9-THC). Il se présente principalement sous les formes suivantes, par ordre de concentration croissante en Delta9-THC : l'herbe ou marijuana, la résine, l'huile de cannabis. Il agit sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 qui régulent la neurotransmission glutamatergique et GABA et potentialise également la libération de dopamine.

Il est essentiel de prendre en charge le patient dans sa globalité. Au décours du sevrage, il sera possible d'explorer et de traiter les comorbidités psychiatriques (syndrome dépressif, trouble psychotique ou hyperactivité), facteurs de risque de rechute ou complications.

I-Reconnaitre un Syndrome de sevrage de cannabis :

10 à 40 % des usagers de cannabis rapportent des symptômes de sevrage du cannabis. Ce phénomène concerne plus souvent les consommations importantes et régulières. Le syndrome de sevrage peut associer :

- Irritabilité, agressivité ;
- Anxiété, nervosité ;
- Impatience, incapacité à rester en place ;
- Humeur dépressive ;
- Troubles du sommeil (insomnies, cauchemars) ;
- Diminution de l’appétit ou perte de poids ;

- Ainsi que certains de ces signes physiques : douleurs abdominales voire vomissements, tremblement, sudation excessive, fièvre, frissons, céphalées.La plupart des signes apparaissent environ 10 heures après la dernière consommation, passant par un pic à 48 heures et disparaissant au bout de 7 jours. Les troubles du sommeil peuvent durer jusqu'à un mois.

ENCADRÉ 3
Critères de sevrage au cannabis proposés pour le DSM-5 [26]

A. Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongée.
B. Au moins trois des manifestations suivantes se développant dans les jours suivant le critère A :
- irritabilité, colère ou agressivité ;
- nervosité ou anxiété ;
- insomnie ;
- appétit diminué ou perte de poids ;
- agitation ;
- humeur dysphorique ou dépressive ;
- symptômes somatiques entraînant une souffrance cliniquement significative : au moins un symptôme parmi les suivant : douleur épigastrique, tremblements, sueurs, fièvre, frissons, céphalées.

C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
D. Ces symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

II-Prise en charge

A-Traitement du syndrome de sevrage

1-Indications d'une hospitalisation pour sevrage

- Échec d'un ou de plusieurs sevrages ambulatoires
- Patient demandeur d'une extraction de son milieu pour le sevrage
- Polyconsommation (alcool, opiacés, cocaïne)
- Maladie somatique ou psychiatrique grave

- Nécessité d'une évaluation psychiatrique pour les doubles diagnostics ou comorbidités

2- traitement médicamenteux :

Un sujet dépendant présente à l'arrêt du cannabis des signes de sevrage (troubles du sommeil et irritabilité surtout), qu'il faut prévenir ou traiter par un anxiolytique de type hydroxyzine (50 à 300 mg par jour) et/ou un hypnotique de courte durée. Parfois, un neuroleptique sédatif sera administré en cas d'interruption de fortes consommations. On peut associer des patchs nicotiniques pour éviter les déplacements de dépendance et prévenir le sevrage à la nicotine.

Les aides médicamenteuses au moment du sevrage sont les suivantes :

■ Le ***bupropion***est un agoniste dopaminergique et noradrénergique indirect. Il agit en tant qu'antidépresseur inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il agirait sur certains aspects cliniques du syndrome de sevrage.

■ Antagoniste opioïde utilisé dans le maintien de l'abstinence d'alcool, la ***naltrexone*** réduirait les effets positifs du cannabis.

■ Anticonvulsivant et régulateur de l'humeur, le ***divalproate de sodium*** diminuerait les envies irrépressibles de cannabis lors du sevrage, sans améliorer l'anxiété, l'irritabilité et l'asthénie.

■ La ***mirtazapine***, antidépresseur atypique, est bien tolérée. Associée à des séances de TCC, elle améliore l'humeur au moment du sevrage. Les troubles du sommeil, l'anxiété et l'irritabilité sont atténués.

B- Prise en charge globale de l'addiction au cannabis:

1-Les cibles thérapeutiques sont :

■ le *craving* ;

■ la prolongation des périodes d'abstinence;

■ la diminution globale des consommations.

2-Evaluation clinique

Divers questionnaires et échelles ont été conçus pour évaluer la consommation de cannabis. Le *CAST (cannabis abuse screening test)* explore plus particulièrement l'usage non festif, les troubles de la mémoire associés, les réactions de l'entourage et la perte de contrôle de la consommation.

un suivi pluridisciplinaire doit être proposé au patient avec évaluation psychiatrique, médicale générale et sociale.

La prise en charge au long cours nécessite l'engagement du patient dans une démarche de soins, elle ne se fait pas en urgence.

Les soins tiennent compte de l'objectif du patient (arrêt ou diminution des consommations).

3-Prise en charge psychothérapeutique :

Plusieurs techniques sont utilisées dont les thérapies cognitives et comportementales, l'entretien motivationnel et les techniques de prévention de la reprise du mésusage. Les thérapies familiales multi dimensionnelles (impliquant les intervenants éducatifs ou scolaires) ont démontré leur efficacité pour les jeunes consommateurs.

- Thérapies cognitivo-comportementales

Il sera nécessaire de mobiliser les ressources de l'individu susceptibles de l'aider à accéder au changement. Les thérapies cognitivo-comportementales sont un outil essentiel pour aider à se passer de cannabis et agir sur ses pensées, ses envies et les situations à risque de rechute. Les thérapies apprennent au sujet à gérer ses émotions pour ne plus utiliser le produit comme un «antidote» à ses difficultés émotionnelles.

Les TCC comprennent notamment l'analyse **des situations à risque de consommation**, la gestion du **craving**, **la résolution de problèmes**, **la capacité à refuser** les sollicitations à consommer et la **prévention des rechutes**.

- **Entretien motivationnel**

Il conduit en effet à amorcer, chez les consommateurs, une réflexion personnelle sur leur ambivalence au changement, à travers le questionnement des avantages et des inconvénients qu'ils trouvent à poursuivre leur consommation

L'entretien motivationnel procède par étapes en fonction du stade motivationnel. Le but est de faire progresser la motivation et de diminuer la résistance au changement. L'entretien renforce aussi l'estime de soi et le sentiment d'autoefficacité. Les entretiens reposent sur le fait qu'un changement de comportement n'est possible que si la motivation vient du patient lui-même et non du thérapeute ou de l'entourage.

- **Thérapies familiales**

Les thérapies familiales peuvent avoir un intérêt pour recréer une cohésion familiale rassurante, en rétablissant un lien parfois rompu. Elles permettent d'intervenir directement sur le milieu où évolue le patient et d'inclure la famille dans les soins.

La MDFT (thérapie familiale multidimensionnelle) repose sur une démarche pragmatique postulant l'importance du fonctionnement du couple parental dans la conduite addictive de l'adolescent et notamment de la façon dont ce couple parvient ou non à s'entendre sur une approche éducative commune pour l'adolescent.

La MDFT(au minimum deux séances par semaine pendant environ six mois) a démontré son efficacité auprès des patients, tant du point de vue de leurs chances de maintien dans le traitement que de celles de recul de la dépendance au cannabis.

4-Prise en charge addictologique et psychiatrique des comorbidités :

Il paraît souhaitable de proposer une prise en charge addictologique et psychiatrique en cas :

■ de polyconsommation régulière (tabac, alcool, dérivés amphétaminiques ou autres stimulants, opiacés, etc.);

■ de troubles de l'humeur, de troubles de la personnalité;

■ de recours systématique à une substance psychoactive lors de la survenue de tensions internes (frustration, conflits, échecs affectifs répétés, sexualité,etc.);

■ de dysfonctionnements familiaux majeurs;

■ d'intégration à un milieu fortement marginalisé d'usagers de substances psychoactives;

■ d'identification de symptômes évocateurs d'une schizophrénie (symptômes délirants persistant à distance du sevrage, désocialisation, dissociation, discordance, etc.).

Il convient enfin de particulièrement prendre en compte les troubles psychiatriques suivants :

■ Une dépression peut s'associer à la consommation et persister à l'arrêt. On privilégiera un antidépresseur sédatif en cas de troubles du sommeil et un antidépresseur plutôt désinhibiteur en cas de syndrome amotivationnel associé.

■ La prise en charge d'un éventuel trouble anxieux est essentielle pour favoriser le maintien de l'abstinence. La résurgence de troubles anxieux non traités expose à la rechute

■ Un trouble bipolaire, enfin, peut être masqué par la prise régulière de cannabis.

■Une hyperactivité avec trouble de l'attention nécessitera elle aussi une prise en charge spécifique.

5-Traitement médicamenteux :

- Les objectifs d'un traitement médicamenteux sont à géométrie variable : faciliter la période du sevrage, faciliter l'abstinence ultérieure et prévenir la rechute.

. D'après les données disponibles, les antidépresseurs, le bupropion, la buspirone et l'atomoxétine ont probablement peu d'intérêt dans le traitement de la dépendance au cannabis. Les préparations contenant du tétrahydrocannabinol (THC), le principal ingrédient psychoactif du cannabis, ont une valeur potentielle dans le traitement de la dépendance au cannabis, mais les limitations des preuves sont telles que cette utilisation de préparations au THC devrait encore être considérée expérimentale. Les données disponibles sur la gabapentine et la N-acétylcystéine suggèrent que ces médicaments pourraient mériter un examen plus approfondi, mais à l'heure actuelle il n'est pas possible d'évaluer leur efficacité.

Conclusion :

La prise en charge du consommateur de cannabis prend une place essentielle et fréquente dans toute consultation d'addictologie. Aucun traitement pharmacologique spécifique n'est à proposer pendant le sevrage ou dans l'aide au maintien de l'abstinence. Les traitements psychothérapiques (thérapies cognitivo-comportementales, motivationnelles et familiales) gardent une place centrale dans la prise en charge des patients dépendants au cannabis.

Références :

1-Lejoyeux M ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; Chapitre 11 ; pages 187-201.

2-Couteron J. Conduite à tenir avec un fumeur de cannabis. In : Reynaud M, dir. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion; 2006. p. 520-4.

CAT devant un syndrome de Sevrage des opiacés

Introduction :

Les opiacés comprennent les opiacés naturels (ex. : morphine), semi-synthétiques (ex. : héroïne), et des produits synthétiques ayant une action morphinique (ex. : codéine, méthadone chlorhydrate, oxycodone, fentanyl, nouveaux produits de synthèse). Les opiacés ont plusieurs actions :analgésique, anesthésique, antidiarrhéique ou antitussive. L'héroïne est en général injectée bien qu'elle puisse être fumée ou sniffée quand elle est très pure.**L'objectif thérapeutique dans la prise en charge des patients dépendants auxopiacés est l'arrêt de l'usage de la substance.**

I-Reconnaitre un Syndrome de sevrage aux opiacés :

Le syndrome de sevrage des opiacés comprend habituellement la symptomatologie de l'hyperactivité du SNC. Le début et la durée du syndrome dépendent du médicament spécifique et de sa demi-vie. Les signes peuvent apparaître 4 h après la dernière dose d'héroïne, et atteindre un pic dans les 48 à 72 h revenir à la normale après une semaine.il comporte :

- Des signes généraux ressemblant à un syndrome pseudo-grippal : frissons, tremblements, myalgies avec parfois contractures musculaires, anorexie, douleursabdominales, diarrhée, nausées,et vomissements (risque de déshydratation et d'hypoglycémie).
- Des signes neurovégétatifs : bâillements, larmoiements, rhinorrhée, mydriase bilatérale, tachycardie, hypertension artérielle.

- Des signes psychiatriques : anxiété qui peut être majeure avec attaques de panique, irritabilité, agressivité, sensation de manque/envie irrépressible ou irrésistible de consommer (= craving), insomnie avec agitation.
- Des signes biologiques : hémoconcentration avec hyperleucocytose, hyperglycémie.

II-Démarche diagnostique :

1-Évaluation de la Dépendance aux opiacés et autres dépendances

Sur le plan clinique, l'histoire de la relation au produit doit être explorée : date et circonstances de la première utilisation d'un opiacé, doses, voies d'administration, produits de remplacements, dose maximale administrée.

Autres dépendances : alcool, benzodiazépines, antalgiques médicamenteux, cannabis, amphétamines et la cocaïne. La mise enévidence de ces co-dépendances sera déterminante dans le choix des modalités de sevrage.

2-Évaluation psychiatrique

L'évaluation psychiatrique permet la recherche, dès le premier contact, des troubles psychiatriques induits par les substances et des pathologies psychiatriques associées qui aggravent le pronostic (troubles anxieux, dépressifs, et troubles de la personnalité) .

3-Évaluation somatique et biologique

L'examen somatique et biologique est fondamental, en bilan d'entrée dans le système de soins mais aussi de manière régulière. Les points suivants réclament une attention particulière :

- les infections par le VIH, VHB et VHC et celles liées à la précarité;
- l'état de la peau et des veines;
- l'état des dents, de la bouche et des voies aériennes supérieures;
- l'ensemble cœur-poumon, notamment à la recherche d'infections;
- l'état nutritionnel et celui de l'appareil digestif.

La grossesse pose un problème spécifique. Elle doit être recherchée de manière systématique.

III-PEC thérapeutique et Modalités du sevrage opiacé

Le projet de soins s'élabore à partir d'une double exigence :

- **une demande immédiate de soulagement à laquelle on se doit de répondre;**
- **une prise en charge à long terme.**

Un suivi pluridisciplinaire doit être proposé au patient avec évaluation psychiatrique, médicale générale et sociale.

1- Mesures générales

Dans tous les cas, il faut réaliser un apport calorique suffisant avec une polyvitaminothérapie, une bonne hydratation, une correction des éventuels troubles métaboliques après un bilan somatique complet, à la recherche en particulier de foyers infectieux et d'atteintes hépatiques

2-Arrêt immédiat des opiacés

Le traitement du syndrome de sevrage peut être symptomatique.

Les antalgiques et les antispasmodiques sont administrés contre les douleurs viscérales.

Les benzodiazépines font baisser l'angoisse,elles diminuent les crampes musculaires par leur action myorelaxante, favorisent le sommeil mais présentent des risques d'abus en ambulatoire.

Les neuroleptiques sédatifs sont utiles.

Les α2-agonistes reposent sur les théories noradrénergiques du syndrome de sevrage. Ils sont plus efficaces sur les signes noradrénergiquesmais exposent à une hypotension orthostatique. Ils impliquent d'éliminer les contre-indications cardiovasculaires. Leur utilisation est réservée àun cadre de soins institutionnel.

Le protocole le plus connu est celui **de laclonidine (Catapressan®)** : cinq prises d'un demi-comprimé régulièrement espacées pendant 4 j, puis baisse quotidienne d'un demi-comprimé. Undemi-comprimé peut être conservé pour le soir. Le contrôle du pouls et de la tension artérielle est indispensable avant chaque prise, avec report de la prise d'une demi-heure si la tension artérielle est inférieure à 10.

3-Prise en charge psychothérapeutique :

Plusieurs techniques sont utilisées dont les thérapies cognitives et comportementales, l'entretien motivationnel et les techniques de prévention de la reprise du mésusage.

4-Prise en charge des comorbidités :

Il est nécessaire de rechercher et prendre en charge systématiquement les complications et comorbidités psychiatriques (trouble anxieux et trouble de l'humeur), les éventuelles coaddictions et les comorbidités médicales non-psychiatriques.

5-Traitement de substitution opiacé:

- Le traitement de substitution opiacé (TSO) est le traitement de choix de la dépendance aux opiacés.

- Ce traitement peut être proposé quelques mois, quelques années ou à vie selon le degré de dépendance du sujet et son choix de prise en charge. Trois traitements ont l'autorisation de mise sur le marché en France :

* le chlorhydrate de méthadone ;

* la buprénorphine haut dosage (Subutex® ou génériques) ;

* l'association buprénorphine haut dosage - naloxone (Suboxone®).

- La substitution opiacée s'inscrit dans un protocole de soins qui peut viser autant l'arrêt du mésusage que la diminution des consommations d'opiacés dans une dimension de réduction des risques et des dommages.

- Cette prescription s'inscrit dans un protocole de soins global associant psychothérapie, traitement des comorbidités psychiatriques et non-psychiatriques et réinsertion sociale.

- Les TSO sont efficaces à condition d'être intégrés dans un cadre thérapeutique associant le contrôle de la délivrance, les dosages urinaires et une posologie adaptée.

6-Traitements de substitution: (Méthadone ®):

- A considérablement modifié le pronostic de la dépendance à l'héroïne
- La facilitation de l'accès aux soins du VIH et de l'hépatite C.

- **Présentation** :

- Sirop à 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml et 60 mg/15 ml
- Gélules à 1mg, 5 mg 10 mg 20 mg 40 mg
- **Dose initiale** : 10 à 40 mg/j
- Paliers d'augmentation de 5 à 10 mg maximum par paliers de 1 à 3 jours, en fonction de la clinique, sans jamais excéder par semaine 50 % de la dose initiale pendant les 10-15 premiers jours. Puis paliers de 4 à 7 jours toujours à raison de 5 à 10 mg jusqu'à atteindre la posologie optimale, où il y a suppression des symptômes de manque, comprise habituellement entre 60 et 100 mg.
- La forme sirop (très difficile à injecter) est celle qui est utilisée. Le passage à la forme gélule n'est envisagé que chez les patients stabilisés depuis au moins un an.
- **L'arrêt** du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie par paliers de 5 à 10 mg tous les 15 jours.
- **Les analyses urinaires** sont ensuite pratiquées une à 2 fois par semaine pendant les 3 premiers mois de prescription, puis 2 fois par mois. Les contrôles doivent porter sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD.
- Le dosage de la **méthadonémie** permet de dépister certains patients métabolisant trop rapidement la méthadone pour qui 2 prises quotidiennes sont justifiées.

Contre-indications :

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) ou par sultopride

Conclusion

Le diagnostic du syndrome de sevrage aux opiacés est clinique, plus une analyse d'urine.

Le syndrome de sevrage peut être traité par substitution avec un opiacé à longue durée d'action (p. ex., la méthadone) ou avec des antispasmodiques , des anxiolytiques….

Le traitement de substitution opiacé (TSO) est le traitement de choix de la dépendance aux opiacés.

Références :

1-Lejoyeux M ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; Chapitre 12 ; pages 202-215.

2-Auriacombe M. Quoi de neuf pour le traitement de la dépendance aux opiacés en France? Quelques spéculations. In : Reynaud M, Venisse JL, Bailly D, dir. Addictions. Paris : Masson;
2005. p. 207-12.

3-Haute Autorité de santé. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins.
Recommandations de la Commission d'audition. Paris : Haute Autorité de santé; 2007.

CAT devant un syndrome de Sevrage de la cocaïne

Introduction :

La cocaïne est extraite des feuilles du coca. Elle se présente sous forme chlorhydrate (poudre blanche) et sous forme base.Le début des effets ressentis dépend de la voie d'administration, des individus et de la dose consommée.On peut observer différents effets stimulants proches de la sphère maniaque.Le traitement du sevrage est symptomatique.

I- Reconnaitre un Syndrome de sevrage de la cocaïne :

Les symptômes de sevrage apparaissent quelques jours après l'arrêt de la cocaïne et peuvent durer plusieurs semaines. Ces Plus ils sont sévères, plus le pronostic de la dépendance est défavorable. Les consommateurs peuvent gérer ce syndrome de sevrage avec de l'alcool, du cannabis, des opiacés ou des médicaments psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques), qui peuvent être à l'origine de syndromes de dépendance secondaire.

Le tableau clinique comprend :

- humeur dysphorique,
- asthénie,
- *troubles du sommeil à type d'hypersomnie,
- *augmentation de l'appétit,
- *ralentissement psychomoteur,
- *agitation.

Craving :

Le craving est le besoin irrésistible ou irrépressible de consommer. Il est important dans l'addiction à la cocaïne et est parfois assimilé à la dépendance psychologique. C'est une étape déplaisante, qui est rapidement soulagée par la prise de cocaïne. Le craving peut être décrit comme des pensées obsédantes autour du produit pouvant durer de quelques minutes à quelques heures. C'est un facteur de rechute même après un long temps d'abstinence. Différentes situations peuvent déclencher un craving : la consommation de cocaïne, des facteurs environnementaux habituellement associés à la consommation, et les émotions positives ou négatives.

II-Evaluation clinique

1- Anamnèse :

Le premier temps de la rencontre est celui de l'évaluation du consommateur de cocaïne. Un recueil de données est nécessaire :

- histoire personnelle ;
- histoire de la consommation de cocaïne ;
- histoire des consommations associées ;
- stratégies déjà mises en place par l'usager pour réguler ou arrêter sa consommation ;
- l'âge de début de la consommation ;
- la fréquence, la voie d'administration, la quantité consommée et les dépenses associées ;
- les situations à risque (analyse fonctionnelle de ces situations à risque) ;
- l'utilisation d'autres substances psychoactives, dont l'alcool ;

- les conduites à risque de contamination virale liées aux voies d'administration utilisées ;
- les conduites sexuelles à risque ;
- la survenue d'idées délirantes (à thématique de persécution), de symptômes anxieux, dépressifs et d'idées suicidaires.
-

2- Examen clinique :

L'examen somatique doit recueillir les constantes vitales et notamment comprendre un examen : • cardio-vasculaire ;

- respiratoire ; ORL(dommage voir nécrose de la muqueuse nasale)
  (L'etat bucco dentaire subi également l'action corrosive de la cocaïne)
- dermatologique, à la recherche de complications locales infectieuses ;

➢ Examen psychiatrique :à la recherche de :

- des troubles de l'humeur : irritabilité, paranoïa, attaque de panique, psychose, dépression ;
- des sentiments de persécution, actes violents, crises de paranoïa et hallucinations ;
- une augmentation de l'activité psychique , des insomnies, des amnésies, des difficultés de concentration, tics, etc. ;

3-Examens paracliniques :

Dosgae urinaire de la cocaine et des autres sustances psycho actives.

Sérologies le VIH, VHB et VHC (surtout si contexte de polytoxicomanie)

Rx thorax, Bk crachats(tubersulose frequente dans ce contexte)

ECG(troubles de rythme frequents) voir echo coeur

NFS,CRP fonction hépatique,fonction rénale ;ionogramme

Beta hcg systematique : la cocaïne traverse la barrière placentaire et expose l'embryon et le fœtus à des risques de retard de croissance, accidents vasculaires et malformations.

III-Prise en charge :

1- Principes généraux

La prise en charge générale doit être :

- Adaptée à la situation clinique du patient et répondant à ses besoins et ses attentes.

  Ambulatoire le plus souvent.
- Hospitalisation requise en cas de co-addiction ou de troubles médicaux Co morbides psychiatriques ou non-psychiatriques.
- Prise en charge individuelle ou en groupe prenant en compte l'environnement familial, les problèmes relationnels socioprofessionnels.
- Suivi au long cours dans un centre spécialisé.

2- Traitement du syndrome de sevrage de la cocaïne :

Le traitement du sevrage est purement symptomatique. En premier lieu, il s'agit de prescrire une anxiolyse adéquate. Cette dernière passe généralement par les neuroleptiques sédatifs type chlorpromazine (Largacil®) ou par les benzodiazépines (Valium®, Lysanxia®, etc.). Ces dernières ont l'avantage supplémentaire, en cas de co-dépendance à l'alcool, de prévenir un risque de delirium tremens et, en cas de co-dépendance aux benzodiazépines, d'éviter leur syndrome de sevrage après un regrettable arrêt brutal.

3- Traitement de l'usage nocif pour la santé et de la dépendance

- La prise en charge associe un travail autour de l'alliance thérapeutique, un accompagnement médical et psychosocial, ainsi que la mise en place d'une psychothérapie.
- Une stratégie de réduction des risques et des dommages doit faire partie de la prise en charge:informer les usagers qu'il faut préférer la voie intranasale, ne pas partager son matériel, éviter les associations avec d'autres produits.
- Les comorbidités médicales psychiatriques, non-psychiatriques et addictologiques sont à rechercher et à prendre en charge.

4- Traitements pharmacologiques

La N-acétylcystéine :

Une tendance à l'amendement du syndrome de sevrage, du désir, du *craving*et de l'intérêt pour la cocaïne a été observée chez les patients traités parN-acétylcystéine. La molécule était bien tolérée à trois posologies différentes(1200 mg/jour, 2400 mg/jour et 3600 mg/jour).

Le modafinil :

Il réduit les symptômes de sevrage. Son potentiel addictif est faible et son profil de tolérance est satisfaisant. Une posologie de 200 ou 400 mg/jour a un intérêt dans la dépendance à la cocaïne . Le modafinil réduisait aussi l'euphorie, le *craving* et atténuait la tachycardie et l'hypertension artérielle systolique cocaïno-induite.Il favorisait l'abstinence.

Le topiramate :

Une augmentation progressive des doses de topiramate (jusqu'à 300 mg/ jour) couplée à du *drugcounselling*, permet une réduction significative de l'intensité et de la durée du *craving*.

L'aripiprazole :

Par ses propriétés d'agoniste dopaminergique partiel, pourrait être un candidat potentiel à la posologie de 10 mg/jour

5- Psychothérapies

Les psychothérapies sont une composante importante de la prise en charge. Elles s'intègrent dans le cadre d'une approche multimodale dans les centres spécialisés. Elles s'adressent aux usagers dépendants.

► **Thérapie cognitive et comportementale**

La TCC est une méthode globale qui s'intéresse non seulement à la consommation de cocaïne, mais aussi aux difficultés sous-jacentes en lien avec cette consommation. Elle comprend deux parties indissociables qui sont l'analyse fonctionnelle et l'acquisition de nouvelles compétences cognitives et comportementales, notamment pour faire face (« coping ») à la consommation et aux problèmes qui ont été à l'origine de la consommation et de son maintien. Pour la cocaïne, généralement, les consommations sont intermittentes, alternant des périodes compulsives et des périodes d'arrêt. Les circonstances, les moments, les lieux de l'usage et les raisons cognitives et émotionnelles de la consommation sont primordiaux à aborder lors de l'analyse fonctionnelle. Dans les premiers entretiens, il faut définir un objectif commun avec le patient. La psychothérapie doit s'intéresser à la fois à sa consommation et à son histoire personnelle et familiale. Les thèmes abordés au cours des différentes séances sont notamment : **• faire face au craving et le gérer ; • renforcer la motivation ; • acquérir des compétences pour résister aux sollicitations ; • reconnaître des situations à risque de consommation ; • généraliser les stratégies pour faire face aux envies de consommer de la cocaïne ; • résoudre des problèmes urgents dont la non-résolution peut être un facteur de risque**.

Le thérapeute peut modifier l'ordre des séances en fonction du patient. La TCC envisagée doit être présentée au patient au début de sa prise en charge. Elle fait partie d'un programme thérapeutique structuré et doit durer au moins 12 semaines avec un suivi hebdomadaire. La TCC est habituellement proposée en ambulatoire, le plus souvent de manière individuelle.

► **Thérapies psychodynamiques**

Les thérapies psychodynamiques ont pour objectif de révéler les conflits intrapsychiques considérés comme sous-jacents au comportement addictif et de décaler la réflexion du patient en prenant en compte sa globalité psychologique. Ces thérapies travaillent sur les notions de responsabilité et de souffrance propres au sujet. Elles visent avant tout à : interroger la place du produit dans l'économie psychique et l'histoire singulière du sujet ; restaurer une image de soi détériorée ou dévalorisée ; favoriser le retour des émotions, des sentiments ; entamer un travail de deuil, revaloriser les limites qui protègent ; restaurer une image inconsciente du corps qui permette au sujet de mieux réagir face aux difficultés et aux tentations. Elles s'inscrivent dans le cadre d'un suivi ambulatoire au long cours. Elles peuvent être proposées à des temps différents de la prise en charge selon l'évolution clinique et peuvent être complémentaires d'une TCC.

► **Gestion des contingences**

La gestion des contingences est une technique purement comportementale basée sur le principe que tout comportement renforcé positivement a tendance à être répété. Elle a comme principal but d'instaurer ou de rétablir un comportement fondé sur un renforcement non lié à la prise de drogues. Des bons de valeur croissante sont remis en échange de dosages urinaires négatifs en cocaïne ; leur valeur décroît si les dosages sont positifs.

Les objectifs de cette modalité de prise en charge sont multiples : • abstinence ; • développement d'activités non associées à la recherche de drogues ; • augmentation de l'observance thérapeutique ; régularité des consultations.

Conclusion

La cocaïne est la substance stimulante illicite. Les symptômes de sevrage apparaissent quelques jours après l'arrêt de la cocaïne et peuvent durer plusieurs semaines. La prise en charge doit s'adapter à la situation clinique du patient et répondre à ses besoins et ses attentes. La prise en charge associe un travail autour de l'alliance thérapeutique, d'un accompagnement médical et psychosocial, ainsi que de la mise en place d'une psychothérapie.

Références :

1-Lejoyeux M ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; Chapitre 13 ; pages 234-240.

2- Mélina Fatséas et all ; Prise en charge des consommateurs de cocaïne ; Haute autorité de la santé ; Février 2010 ; www.has-sante.fr

CAT devant un sevrage des benzodiazépines

Introduction

Les BZD sont des Molécules qui agissent sur le système nerveux central en tant qu'Agonistes des récepteurs GABA avec des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsives

La durée de prescription devrait etre limitée mais les recommandations ne sont pas respectées

Leur Efficacité est incertaine et les effets secondaires sont augmentés avec un risque de dépendance important.

En France, plusieurs études ont montré que, sur une année, 25 % à 30 % des adultes utilisent des anxiolytiques ou des hypnotiques, occasionnellement ou régulièrement.

Le pourcentage de consommateurs chroniques varierait entre 5 % et 7 % de la population totale.

I Reconnaitres les symptomes de sevrage de benzodiazepines:

Syndrome de sevrage aux sédatifs ou aux hypnotiques (F13.3, Classification internationale des maladies [CIM-10]).

A	Répond aux critères généraux d'un syndrome de sevrage
B	Au moins trois des signes suivants :
	– tremblements des mains tendues, de la langue ou des paupières
	– nausées ou vomissements
	– tachycardie
	– hypotension orthostatique
	– agitation psychomotrice
	– céphalées
	– insomnie
	– malaise ou état de faiblesse
	– hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, tactiles ou auditives)
	– mode de pensée persécutoire
	– crises convulsives de type grand mal

En présence d'un delirium, on doit faire un diagnostic de syndrome de sevrage aux sédatifs ou aux hypnotiques, avec delirium (F13.4).

II- Démarche diagnostique :

Des outils d'aide à l'arrêt ont été proposés par la **HAS** pour le médecin traitant et le patient, avec

- L'algorithme d'arrêt ;
- Le courrier d'information de la part du médecin traitant ;
- L'échelle d'évaluation de la dépendance aux BZD (échelle ECAB) ;
- Le calendrier de suivi :L'agenda du sommeil ;La liste des signes de sevrage.

1-Repérer les situations où un sevrage devrait être proposé

2/3 des consommateurs refusent de faire une pause médicamenteuse .L'idéal : prévoir l'arrêt dès la prescription

Dans le cadre d'une consommation chronique : questionnaires d'auto-évaluation, programmes thérapeutiques alternatifs de gestion du stress

- une analyse « coût/bénéfice » et repérage des risques liés à la consommation
- Mesurer si L'âge du patient et son état général constituent des facteurs de risque
- Rechercher une aggravation de l'état de santé général (apparition par exemple de troubles respiratoires)
- Rechercher une dysphorie ou une indifférence affective ou des déficits cognitifs ?
- Rechercher une utilisation dans des situations dangereuses
- Rechercher un maintien de l'efficacité ou un effet paradoxal.
- Mesurer la possibilité d'un traitement alternatif pour un éventuel trouble psychique ou physique associé

2-Évaluation de la capacité des personnes à l'arrêt des BZD ou apparentés

- s'enquérir de : symptômes de dépression, syndromes d'anxiété, syndromes d'insomnie sévère de long terme, tous problèmes médicaux (et si stables et contrôlés) ;
- considérer la possibilité d'un arrêt en ambulatoire.
- Selon le NICE, les personnes sont considérées comme en capacité si :
  - elles le souhaitent ;

- sont compliantes et motivées.
- ont un support social adéquat
- n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments
- peuvent être régulièrement revues

III- CAT thérapeutique

1-Principes généraux :

hospitalisation si : **co-dépendance, un risque de convulsins ou de delirium,ou des antécédents d'échec lors de sevrages ambulatoires.**

Traiter et stabiliser toute comorbidité psychiatrique

Exp - anxiété =>AD,buspirone - insomnie rebond majeure => mélatonine

Souvent en ambulatoire, « Sevrage protégé » = diminution très progressive + psychothérapie de groupe ou individuelle

Avec la même molécule de préférence, sinon passer de la courte demi-vie à la moyenne ou longue avec doses réparties sur deux à quatre prises => molécule facilement fractionnable

Profiter de l' « effet placebo galénique » et Diminuer de 10 à 25% par semaine sur 6 à 8 semaines

Informer des symptômes de rebond # symptômes de sevrage

Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire, ou Physician Symptom Checklist pour suivre et quantifier la symptomatologie

2-Fournir au patient les Raisons de stopper une consommation chronique :

- Tolérance réduisant leur efficacité.
- Dépendance potentielle si consommation chronique afin d'éviter les effets du sevrage.
- Réduction des événements indésirables (impacts cognitifs et psychomoteurs, dépression, etc.).
- Réduction des risques sur la conduite.
- Minimisation des risques d'interactions (autres médicaments à effet sédatif, alcool, ..)
- Réduction des événements indésirables accrus chez les personnes âgées (chute, fracture, perte de fonction cognitive et de la mémoire, baisse de la concentration).

3-Prise en charge lors de l'arrêt des BZD avec ou sans substitution par le diazépam

- **Sans substitution par le diazépam**

L'arrêt doit être progressif **par exp** : 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines **ou** un huitième de la dose toutes les deux semaines avec réduction plus faible aux faibles doses et selon la sévérité des symptômes de sevrage.

compris entre 8 à 12 semaines, jusqu'à 6 mois ou plus dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent.

Il est indiqué que l'arrêt gradué est négocié avec le patient et guidé par lui pour les ajustements afin que l'arrêt reste confortable

- **Avec substitution par le diazépam**

Le diazépam a en effet une demi-vie plus longue, évitant ainsi les longues fluctuations dans le plasma sanguin, disponible sous de nombreuses formes.

L'arrêt avec substitution peut être envisagé chez les personnes prenant : · des molécules à action brève (alprazolam ou lorazepam) ;du temazepam ou nitrazepam et préférant la substitution ; connaissant des difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance ;

ou lorsque les préparations ne permettent pas aisément de réaliser une réduction (alprazolam, flurazepam, loprazolam et lormetazepam).

4-La prise en charge des patients présentant une dépendance à dose thérapeutique

Quand la dépendance est établie, la réduction progressive de la dose de benzodiazépine prescrite est recommandée ;

le passage d'une benzodiazépine à courte demi-vie à une BZD à longue demi-vie avant un arrêt progressif devrait être réservé aux patients ayant des symptômes problématiques de sevrage (D) ;

les thérapies psychologiques complémentaires augmentent l'efficacité de réduction progressive de la dose, en particulier chez les individus souffrant d'insomnie et de trouble panique. Il faut envisager l'utilisation ciblée de ces interventions ;

les thérapies pharmacologiques supplémentaires ne semblent pas accroître l'efficacité de la réduction progressive de la dose. l'utilisation d'antidépresseurs, de la mélatonine, du valproate et du flumazénil doit être considérée au niveau individuel .

5-La prise en charge des patients présentant une dépendance à haute dose ou un usage illicite

La carbamazépine peut être utilisée à la place de BZD pour contrôler les symptômes de sevrage .

Des doses supérieures à 30 mg de diazépam sont rarement nécessaires, et sont suffisantes pour empêcher les symptômes de sevrage .

Le dépistage de drogue doit être surveillé pour les usagers de BZD et d'autres drogues .

Le passage d'une utilisation à haute dose à un niveau de dose thérapeutique peut être un objectif thérapeutique utile chez certains usagers dépendants .

Les molécules évaluées : la mélatonine, la trazodone, le valporate, la prégabaline, la dosulépine, la carbamazépine et la paroxétine.

La mélatonine était efficace chez des sujets présentant des troubles du sommeil mais, dans une seconde population, elle ne présentait pas de bénéfice comparé avec un placebo

Le valproate a montré son efficacité Le taux de succès à 5 semaines après le sevrage était significativement plus élevé que dans le groupe placebo

l'efficacité retrouvée de la **paroxétine** comparée à la réduction seule

La trazodone a montré une efficacité limitée dans l'étude de Rickels et al. en comparaison au placebo (64 % vs 31 %) mais l'étude manquait de puissance et ces résultats n'étaient pas retrouvés à 3 mois.

Les autres molécules, la **prégabaline** et la **dosulépine**, ne se montraient pas efficaces pour le sevrage des BZD lors les essais cliniques les évaluant

La carbamazépine a montré son efficacité dans l'étude de Schweizer et al. lors d'une analyse, en per protocole. Cette différence était expliquée principalement pour des consommations supérieures à 20 mg/jour d'équivalent diazépam.

Références :

1-Lejoyeux M ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; Chapitre 13 ; pages 234-240.

2-Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire ; Haute autorité de la santé ; juin 2015 ; www.has sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015

3-Sophia Achab ;Prise en charge d'un patient souffrant de dépendance aux Benzodiazépines ;http://addictologie.hug-ge.ch

CAT devant une ivresse pathologique

Introduction

Les ivresses pathologiques s'accompagnent de troubles du comportement et relèvent souvent de l'urgence psychiatrique et/ou médicale. Certaines ivresses pathologiques sont le fait de rechutes alcooliques massives et brutales chez des patients jusque-là stabilisés.

Elles sont plus fréquentes en cas de trouble de la personnalité de type antisocial (impulsivité, transgressions multiples, polytoxicomanie). Les patients présentant une détérioration intellectuelle induite par l'alcool sont eux aussi plus exposés aux ivresses pathologiques

I- Reconnaitre une ivresse pathologique :

L'alcoolisation aiguë peut être à l'origine de nombreuses situations de crise. Le patient est en proie à une agitation avec une activité physique ou psychique désordonnée, auto- ou hétéro-agressivité et conduites de fugue et d'errance. La sidération et le désarroi du choc émotionnel peuvent dominer le tableau clinique. Les principales manifestations comportementales sont les états d'agitation, les crises d'angoisse aiguës et les idées ou conduites suicidaires.

L'ivresse pathologique réalise un tableau prolongé, volontiers récidivant.. Une classification classique en distingue plusieurs formes cliniques :

- **L'ivresse excito-motrice**

Correspond à un grand état d'agitation avec une violence physique parfois difficilement contrôlable. La crise peut durer plusieurs heures et se terminer par un coma. L'ivresse peut se compliquer d'actesmédico-légaux graves et riminels.

L'ivresse excito-motrice se retrouve chez les polytoxicomanes. L'excitation peut être recherchée et s'accompagner de défis conduite automobile extrême, vols, etc.

■ **L'ivresse hallucinatoire**

Comporte des perceptions sans objets intéressant la vision, l'olfaction et l'audition. Les hallucinations visuelles, rares dans les formes typiques d'état psychotique, sont ici particulièrement fréquentes.

Dans les formes les plus sévères, le patient est confus, désorienté dans le temps et l'espace.

- **L'ivresse délirante**

Se présente comme un épisode délirant aigu. Les thèmes du délire sont la jalousie, les idées de grandeur, de persécution, de culpabilité.

Dans le délire de persécution, le patient interprète comme menaçants ou préjudiciables les gestes et propos de ceux qui l'entourent. Il décèle des signes de malveillance, d'hostilité et des justifications à réagir et à se battre. Les troubles du comportement qui en résultent peuvent motiver l'intervention de la police. Les idées délirantes de jalousie font douter le patient dépendant de la fidélité de son épouse. Il désigne un rival imaginaire sur lequel peut se déchaîner son agressivité. L'ensemble des ivresses délirantes se situe dans un contexte de conscience floue proche du rêve.

■**L' ivresse anxieuse.**

Certaines ivresses peuvent en effet s'accompagner d'un état anxieux aigu ayant un début brutal, avec sentiment de peur intense, sans objet précis, d'attente d'une catastrophe imminente, d'un danger indéfinissable. L'angoisse est libre, flottante. Elle s'accompagne d'une impression de désorganisation, de déréalisation, d'impuissance, de détresse. L'aspect général et le comportement du patient sont caractéristiques. Son visage est pâle, ses traits sont tirés et il est en sueurs. Le malade est tantôt inhibé, prostré, tantôt agité et fébrile avec pleurs, cris, réactions vives à la moindre

stimulation. Les symptômes physiques associés sont très marqués :tachycardie, polypnée, hypertension. Le patient présente tout ou partie des signes caractéristiques de l'attaque de panique. En cas d'état anxieux aigu induit par l'alcoolisation, l'examen clinique élimine en urgence une affection organique.

II- Démarche diagnostique :

1-Interogatoire

L'anamnèse est essentielle, quoique parfois difficile, d'où l'importance de la compléter auprès de la police, des ambulanciers et/ou des accompagnants. En plus des antécédents et des comorbidités, elle doit permettre de se faire une idée sur le type d'alcool ingéré, la quantité, les habitudes de consommation et la prise d'autres toxiques. La recherche d'un traumatisme secondaire et son mécanisme est impérative.

2-Examen clinique :

L'examen physique a pour objectif la recherche des conséquences directes de l'intoxication aiguë (plaies et/ou traumatismes) et la présence de stigmates de dénutrition et/ou d'éthylisme chronique.

3- Examen complémentaires :

Le contrôle de la glycémie capillaire fait partie de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de tous les troubles de l'état de conscience, y compris l'intoxication alcoolique. En revanche, l'utilité du dosage systématique de l'éthanol dans le sang n'est pas démontrée, entre autres vu la difficulté à corréler les taux sanguins et le tableau clinique. Face à un état d'ébriété sans altération de l'état de conscience, le dosage de l'alcool dans le sang ne devrait pas être effectué de routine.

Lorsque le tableau clinique est moins clair, et/ou en présence de troubles de l'état de conscience, un dosage à des fins diagnostiques est indiqué. Il n'existe pas de consensus concernant les autres examens complémentaires.

La corrélation entrele taux sanguin d'éthanol et les symptômes neurologiques,n'est pas linéaire, mais varie en fonction de la quantité et la vitesse d'ingestion, les habitudes de consommation et le profil génétique des individus (tableau 1).

Tableau 1 : Effets cliniques en fonction de l'éthanolémie

Ethanolémie	Symptômes neurologique
0,2-0,5 g/l	Diminution de la coordination motrice fine, de l'attention, de l'acuité visuelle et auditive
0,5-1 g/l	Altération de la capacité de jugement et de la concentration, ralentissement du temps de réaction, altération de la perception des objets et de la vision spatiale
1-1,5 g/l	Troubles de l'équilibre, du langage, surestimation de soi, désinhibition, perte de l'esprit critique
1,5-2,5 g/l	Léthargie, difficulté à se tenir debout sans aide, troubles de la mémoire, vomissements
3 g/l	Amnésie, coma chez le non-dépendant
4 g/l	Dépression et arrêt respiratoire, décès

Effets autres que neurologiques de l'éthanol (Tableau 2)

Digestifs	Cardio-vasculaires	Respiratoires
• Vomissements, nausées • Diarrhées • Dysmotilitésœsophagienne, gastrique et duodénale	• Troubles du rythme • Vasodilatation périphérique • Hypotension artériellesensibilité des	• Diminution de la sensibilité des voies aériennes. • Diminution de laclairance ciliaire. • Dépression respiratoire

III- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une intoxication éthylique aiguë est résumé dans le tableau 3. Certaines de ces pathologies peuvent soit compliquer une intoxication éthylique aiguë, soit coexister avec elle.

Tableau 3

Diagnostic différentiel de l'intoxication éthylique aiguë

Métabolique	• Hypoglycémie • Hyponatrémie • Hypo/hyperthermie • Encéphalopathie hépatique • Encéphalopathie de Wernicke
Neurologique	• Traumatisme craniocérébral • Hémorragie cérébrale • Ischémie cérébrale
Toxique	• Abus d'autres substances, y compris méthanol, éthylène-glycol • Sevrage
Epilepsie	• Phase postcritique • Etat de mal non convulsivant
Infections	• Intracrânienne • Systémique

En général, les hypoglycémies sévères (≤ 2,8 mmol/l) ne surviennent que chez des patients avec des comorbidités (diabète, malnutrition), alors que les hypoglycémies entre 2,8 et 3,7 mmol/l peuvent survenir chez tous les patients alcoolisés. De manière générale, le risque de complications (encéphalopathie de Wernicke, troubles acido-basiques) est plus important chez le patient souffrant d'éthylisme chronique et déjà souvent dénutri.

IV –PEC thérapeutique :

L'évaluation initiale vise à stabiliser le patient, évaluer ses voies aériennes, son statut respiratoire et cardio-vasculaire. L'intubation orotrachéale est indiquée chez un patient non réveillable et/ou qui ne protège pas ses voies aériennes.

L'ivresse simple ne nécessite généralement que le repos au calme et un apport d'eau. La prescription de médicaments psychotropes doit rester exceptionnelle. Les troubles du comportement peuvent nécessiter la prescription de benzodiazépines per os à faibles doses (oxazépam ou Séresta®, 10 à 30 mg).

Les formes les plus agitées imposent l'administration d'un neuroleptique bien toléré comme le tiapride per os (200 mg/jour) ou en perfusion (200 à 600 mg/jour sous surveillance continue). Les nouveaux antipsychotiques comme l'olanzapine ou le Zyprexa® trouvent ici une indication de choix, notamment avec leurs formes orales à diffusion immédiate (Vélotab®)ou injectables.

Une surveillance étroite de la vigilance et de la tension artérielle est indispensable.

La prise en charge de ces patients doit être organisée dans le cadred'un service d'accueil des urgences, permettant d'obtenir sans délai un avis chirurgical ou réanimatoire.

Après avoir rassuré le patient sur l'absence de danger vital, le traitement del'angoisse, quant à lui, fera appel :

- à un abord calme du patient permettant sa réassurance;
- aux anxiolytiques sous la forme de benzodiazépines administrées exclusivement per os (diazépam, 5 à 10 mg; oxazépam, 10 à 20 mg);
- à la relaxation si un praticien peut ou sait pratiquer cette technique dans le contexte des urgences.

Après le traitement en urgence de l'anxiété, une éventuelle prescription de sédatifs ne devra porter que sur un temps très limité (2 j au maximum).

V-Complications d'une intoxication éthylique aigue :

Les complications secondaires à une intoxication éthylique aiguë (tableau 4) sont rares et essentiellement liées à l'alcoolisation elle-même ou aux comorbidités du patient.

Infectieuse	• Pneumonie d'aspiration
Neurologique	• Convulsions
Cardiaque	• Fibrillation auriculaire : «holidayheart syndrome»
Psychiatrique	• Violence
Si éthylisme chronique	• Hypoglycémie sous-jacent • Acidocétose alcoolique • Encéphalopathie de Wernicke
Si diabète sous-jacent	• Hypoglycémie
Autres	• Hypothermie • Traumatismes

Conclusion

Afin de prévenir la survenue de complications et réduire le risque de sous-diagnostic, la prise en charge d'un patient avec une intoxication éthylique aiguë doit être rigoureuse et systématique. Une attention toute particulière doit être portée aux traumatismes avérés et occultes ainsi qu'à une intervention de dépistage de la dépendance à l'alcool.

Références :

1-Lejoyeux M ; addictologie ;Elsevier Masson, Paris ; 2eme édition , 2013 ; Chapitre 9 ; pages 74-110.

2-Line Wolter, Vincent Della Santa ;Prise en charge du patient en intoxication éthylique aiguë ; Rev Med Suisse 2013; volume 9. 1461-1464

Conduites à tenir devant les principales pathologies résistantes

Cat devant une dépression résistante

Introduction

La dépression résistante se définit habituellement comme l'absence ou l'insuffisance de réponses à deux antidépresseurs de mécanismes d'action différents utilisés à dose adéquate et sur une durée suffisante (6 semaines). La résistance ne peut être considérée qu'après avoir contrôlé l'observance thérapeutique. Il existe plusieurs moyens de vérifier celle-ci, mais le dosage plasmatique des antidépresseurs semble le plus efficace.

I-Critères diagnostiques de la dépression résistante

L'absence de rémission symptomatique après lerecours à deux essais successifs d'antidépresseurs declasse pharmacologique différente, bien conduits entermes de posologie et de durée tout en s'assurantd'une observance de qualité (au moins 80 % dutraitement pris sur la période considérée).

Il faut éliminer une pseudo-résistance :

- Dc différentiel.
- L'observance thérapeutique (dosagePlasmatique).
- Posologie optimale.
- Durée suffisante de traitement.

II - Principaux facteurs de risque de résistance dans la dépression :

Les principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression sont :

- **Facteurs sociodémographiques** :

-Sexe féminin

-Age du premier épisode <30 ou $\geq$ 40

-Statut marital :veuf, divorcé, séparé

-Précarité sociale

-Bas niveau de scolarisation, d'éducation.

- **Caractéristiques du trouble dépressif** :

-Antécédents familiaux de dépression

-Sévérité importante

-Symptômes psychotiques

-Délai élevé d'instauration du traitement

-Nombre de traitement tentés pour l'épisode

- **Comorbidités psychiatrique** :

-Troubles anxieux

-TOC

-Syndrome de stress post traumatique

-Trouble des conduites alimentaires

-Trouble de la personnalité

-Addictions

- **Comorbidités somatiques** :

Endocriniennes :dysthyroidie, hyperparathyroidie, diabéte, affections surrénaliennes.

Cardiorespiratoires : maladies coronariennes, syndrome d'apnée de sommeil, BPCO, HTA.

Métaboliques : carence en vit D, B12, acide folique.

Neurologique : maladie de parkinson, SEP, maladies neurodégénératives.

Néoplasiques : pancréas, poumon…

Douleurs chroniques.

- **Facteurs psychologiques** :

-Evénements de vie négatifs.

-Dysfonctionnement sphère professionnelle.

-Dysfonctionnement sphère familiale.

- **Facteurs pharmacologiques** :

Interactions médicamenteuse : antiépileptiques, oestroprogestatifs, antihypertenseurs

traitement dépressogène : corticoïdes , interférons, béta bloqueurs.

III-Stratégies Thérapeutiques Devant l'Echec d'un 1erAntidépresseur

A- Optimisation du traitement antidépresseur

La modification de la posologie après dosage plasmatique dans le respect des doses, est la première conduite à envisager. De même l'arrêt des traitements potentiellement dépressogènes (corticoïdes, béta-bloqueurs, interféron.) doit être envisagé.

B- Substitution par un autre antidépresseur

Le plus souvent on remplacera un antidépresseur par un autre de mécanisme d'action différent même si un ISRS peut être plus efficace qu'un autre ISRS. Il s'agit alors de changer un ISRS par un IRSNA ou bien un IRSNA par un ISRS ou un alpha2bloquant voir un tricyclique. L'utilisation des IMAO irréversibles est souvent envisagée en dernière intention (en France souvent après les ECT), en raison de difficultés de maniement et du fait de leur faible disponibilité sur le marché.

C-Association des antidépresseurs:

L'association de deux antidépresseurs peut augmenter les taux plasmatiques, par exemple l'association de fluoxétine à un tricyclique augmente les taux plasmatiques de tricyclique d'un facteur de 4 à 11. Enfin, l'association d'un ISRS à un alpha2 bloquant (miansérine ou mirtazapine), peut optimiser l'effet antidépresseur .

- **Les Recommandations internationales**
  - Les associations les plus documentées :
  - ISRS + bupropion et ISRS + buspirone
  - Les associations ISRS/IRSNa + mirtazapine ou mianserine
  - Les associations non recommandées ou de faible niveaude preuve :
  - Les associations tricycliques + IMAO
  - Les associations tricycliques + ISRS

D- Potentialisation de l'effet de l'antidépressuer

C'est le renforcement des effets de l'antidépresseur initial, par l'ajout d'un médicament. Ce dernier peut être : le lithium (> 600 mg/j) , les hormones thyroïdiennes àdes doses quotidiennes équivalentes à 25 à 50microg de T3, pendant

deux à quatre semaines, de façon peut-être moins probante le pindolol ou la buspirone.

Les antipsychotiques sont associés aux antidépresseurs dans les dépressions délirantes mais on pourrait aussi les utiliser dans les dépressions résistantes pour potentialiser l'effet des antidépresseurs.

Les antispsychotiques les plus utilisés sont Aripiprazole (5à 15 mg), Olanzapine (2.5 à 10mg), Quetiapine (50 à 300 mg).

D'autres associations sont possibles, mais non validées scientifiquement : par exemple l'utilisation du tryptophane, des hormones œstrogènes à faible dose (25mg/j) chez les femmes notamment dans la période péri-ménopausique.

E- Neurostimulation

1- Eléctroconvulsivothérapie(ECT)

Les dépressions résistantes constituent une indication préférentielle de l'ECT.Un traitement par ECT implique normalement la réalisation de 6-12 séances ,la poursuite de l'ECT doit être pris en compte , après un succès de l'ECT curative si la pharmacothérapie a été inefficace dans la prévention de rechute ou de récidive.

2-Stimulation magnétique trans-crânienne (TMS)

TMS est uneTechnique non invasive qui permet de moduler l'excitabilité corticale. Cette modulation peut aller de l'inhibition à la facilitation.

La dépression résistante est une indication de la rtms, en association avec les antidépresseurs.

- **Les paramètres sont** :

Localisation : région préfrontale gauche.

Fréquence : supérieure à 10 HZ.

Le nombre de séances : supérieur à 10.

Le nombre total de stimulations délivrées par séance : supérieur à 1000.

-**L'intensité de stimulation** : supérieure à 100 %.

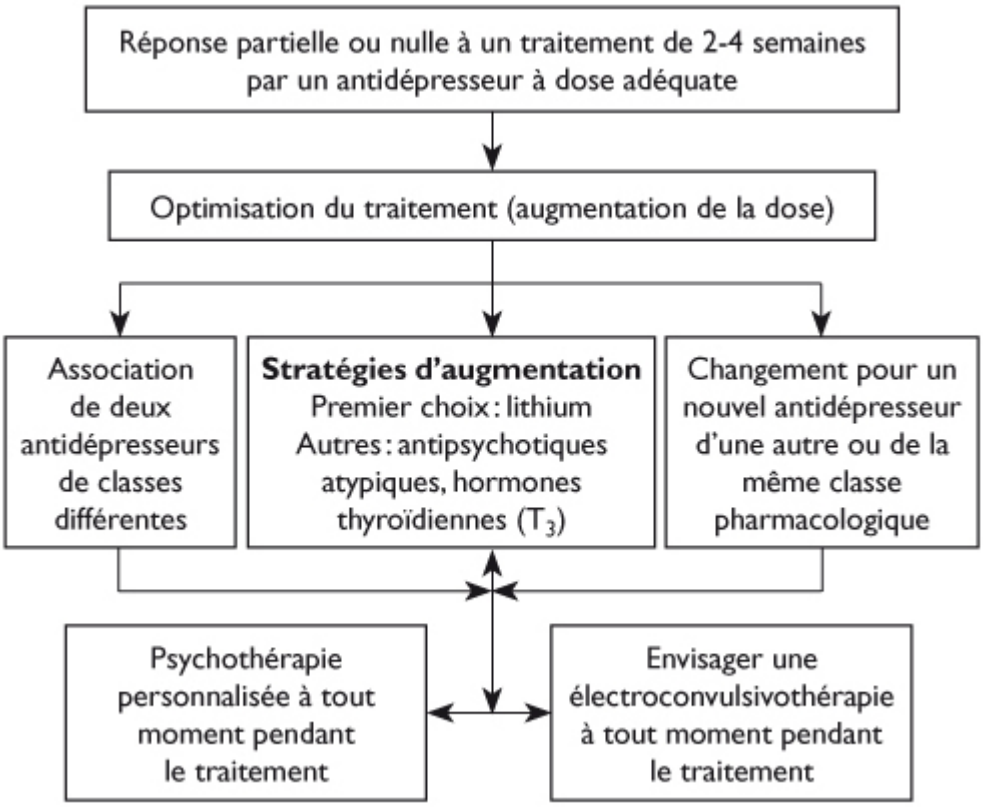
IV- Mesures non Pharmacologiques +++

- Prise en charge psycho-sociale
- Réhabilitation psycho-sociale
- Le soutien psychologique

La psychothérapie peut potentialiser l'effet des antidépresseurs. Mais les avis divergent quand au type de psychothérapie à mettre en place :

- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)
- La TIP
- Les thérapies familiales

V- Algorithme proposé en cas de dépression résistante



Conclusion

- Eliminer les facteurs de résistance
- Association des antidépresseurs
- Potentialisation par le Lithium et les APA
- Réaliser des études pour les thymorégulateursanti-épileptiques
- Définir des recommandations pour les techniques deneurostimulation
- Associer toujours des mesures non pharmacologiques

Références :

1-J Holtzmann , R Richieri , G Saba, et al ; Quelle définition pour la dépression résistante ?;La Presse Médicale ;Volume 45, n° 3 ; pages 323-328 (mars 2016) ;Doi : 10.1016/j.lpm.2016.02.002.

1- B. MILLET ; Conduite à tenir devant une dépression résistante ; L'Encéphale, 2007 ; 33 : Septembre, cahier 3.

CAT devant une Schizophrénie Résistante

I-Introduction /Définitions :

Kane et al. ont été les premiers à proposer une définition précise de la résistance aux traitements:

échec d'au moins trois neuroleptiques classiques (NL) (appartenant à au moins deux classes chimiques différentes), instaurés pendant au moins **sixsemaines** chacun durant les cinq dernières années, et administrés à des **doses** journalières au moins **équivalentes à 1000mg de chlorpromazine.**

Une méta analyse menée en 2011 par Suzuki et ses collaborateurs , ont procédé à une évaluation des critères de résistance appliqués à différentes études réalisées entre les années1988 et 2011.

Les critères utilisés ont permis de définir la schizophrénie résistante de la manière suivante :

- L'utilisation de 3 antipsychotiques à des posologies quotidiennes équivalentes à 400- 800 mg de chlorpromazine.
- La durée d'instauration des traitements varient entre 4 et 6 semaines.
- La diminution d'au moins 20 % de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
- Un score inférieur ou égal à 35 à la BPRS ou un score inférieur ou égal à 3 à l'échelle CGI.

Récemment, les recommandations internationales intègrent obligatoirement, dans leurs définitions:

l'échec d'au moins **deux essais d'antipsychotiques différents**, à dose suffisante avant de parler de résistance.

La durée minimum de ces essais thérapeutiques varie **entre 2 et 8semaines.**

Ces directives précisent, en l'occurrence, que parmi les antipsychotiques testés, au moins un doit être de seconde génération

Ce tableau récapitule les différentes recommandations qui définissent la schizophrénie résistante.

Les recommandations par année	Nombre d'antipsychotique à essayer	Durée du traitement	Antipsychotiques atypiques ?
APA (2004)	2	6 semaines	Non préconisé
TMAP (2007)	2	Non définie	Oui, en première ligne
HAS (2007)	2	Non définie	Oui
PORT (2010)	2	8 semaines	Non préconisé
WFSBP (2012)	2	2 à 8 semaines	Oui

II-Les facteurs de la pseudo résistance

Avant de confirmer la résistance à un traitement antipsychotique, la pseudo résistance à ce traitement doit être exclue.

❖ **Diagnostic**

-Le diagnostic de schizophrénie doit être réévalué.

-Les troubles de la personnalité sévères ainsi que les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, dans leurs phases aiguë, sont parfois difficile à distinguer de la schizophrénie.

❖ **Comorbidités**

-les troubles de l'humeur,

-les troubles anxieux,

- les pathologies addictives.

❖ **Observance**

-La mauvaise observance.

-Il a été considéré que plus de la moitié des patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo-affectif ne prennent pas correctement le traitement prescrit (Goff et al, 2010)

- **Effets secondaires indésirables**

Les effets secondaires des antipsychotiques peuvent masquer la réponse au traitement. Par exemple un syndrome extrapyramidal peut se confondre avec des symptômes négatifs ou encore une akathisie peut être interprétée comme une agitation

- **Posologie**
  - Dans l'étude qui a permis la réintroduction de la clozapine **(Kane et al, 1988),** les auteurs utilisaient pour les critères de schizophrénie résistante une posologie minimum **de 1000 mg/jour** d'équivalent chlorpromazine.
  - **Actuellement** la plupart des auteurs estiment que des doses comprises **entre 400 et 600 mg/jour** d'équivalent chlorpromazine sont suffisantes (Dixon et al, 1995 ; Barnes et al, 1996 ; Conley,et al, 2001).
- **Concentration plasmatique**
  - Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant une relation claire entre la concentration de médicament dans le sang et la réponse clinique au traitement antipsychotique.
  - Des anomalies de métabolisation.
  - Les interactions médicamenteuses.
- **Durée de traitement**
  - les recommandations internationales établissent un minimum de 2 à 8 semaines.

- Certains auteurs ont réalisé des études montrant que la réduction de la plupart des symptômes peut être observée dès la première semaine de traitement (Agid et al, 2003).
- En cas d'absence d'amélioration des symptômes dans les 2 premières semaines de traitement à dose adéquate, il peut être prévu une absence de réponse à long terme (Leucht et al, 2007).

Tableau 2: Dose équivalente (mg/jour) des ASG selon l'avis des experts, utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur (22).

Antipsychotique	Dose équivalente (mg/jour) des ASG utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur
Amisulpride	700
Aripiprazole	30
Clozapine	400
Olanzapine	20
Palipéridone	9
Quétiapine	750
Rispéridone	6
Sertindole	20
Sulpiride	800
Ziprasidone	160

❖ <u>Facteurs biologiques et anatomiques</u>

La surexpression du récepteur D2 pourrait contribuer à l'apparition de l'hypersensibilité dopaminergique et ainsi participer à la résistance au traitement antipsychotique

Différentes études ont tenté de corréler des anomalies cérébrales structurales, identifiées à la tomodensitométrie ou à l'IRMf, à la réponse au traitement.

D'abord, une corrélation significative entre un élargissement ventriculaire, une dilatation du troisième ventricule ou une atrophie cérébelleuse et un défaut de réponse aux NL a été rapportée par plusieurs auteurs

❖ **Facteurs cliniques**

Facteurs	Influence négative	Influence variable	Influence positive
Liés à la maladie	Ancienneté de la rémission ; troubles cognitifs ; délire ; manie ou hypomanie, syndrome d'influence, syndrome de persécution, hostilité, ralentissement, apragmatisme, mélancolie ; négativisme.		
Liés au patient et à son entourage	Patient âgé ; célibat, conflits familiaux ; contrôle interne (personnalité pensant avoir toujours un certain contrôle sur les évènements) ; souffrance psychique ; stigmatisation familiale et/ou sociale ; conduites addictives associées ; troubles de la personnalité.		Patient jeune ; patient marié ou vivant dans un entourage étayant ; bon niveau d'*insight* et bon niveau éducatif.
Liés au médicament /traitement	Antécédent de non observance ; effets indésirables ; rechutes en dépit du traitement ; représentations sociales et personnelles négatives du traitement.	Nombre de médicaments prescrits ; nombre de prises quotidiennes ; durée totale du traitement ; caractère organoleptique du traitement, conditionnement.	Bien être ressenti dès le début du traitement.
Liés au prescripteur et aux soignants	Attente prolongée avant consultation ; durée de consultation brève, médecin formaliste, rejetant, non transmission d'information.	Accueil et lieu de consultation	Conviction personnelle de l'efficacité du traitement qu'il prescrit ; empathie des soignants ; psychoéducation adaptée et poursuivie.

III-Stratégies après l'échec confirmé d'un premier traitement antipsychotique

❖ **Augmentation de la posologie**

Les recommandations précisent que l'augmentation de la posologie d'un traitement antipsychotique jusqu'à l'obtention de doses très élevées ne peut être une option générale pour le traitement de la schizophrénie résistante.

En ce qui concerne les antipsychotiques de deuxième génération, une posologie quotidienne de plus de 800-1000 mg d'équivalent chlorpromazine n'améliore pas l'efficacité mais est associé à une fréquence accrue des effets secondaires indésirables

A l'échelle individuelle, une posologie élevée d'antipsychotique peut s'avérer bénéfique, notamment chez les patients « métaboliseurs ultrarapides ».

❖ **Changement d'antipsychotique**

D'après la littérature il y a donc tout de même un léger avantage pour la stratégie de changement d'antipsychotique par rapport à celle de l'augmentation de la posologie.

IV-Traitement de la schizophrénie résistante

Clozapine puis d'autres antipsychotiques

❑ L'efficacité de la Clozapine dans le traitement pharmacologique de la schizophrénie résistante est bien documentée.

❑ Cependant lorsque le traitement par Clozapine n'est pas toléré en raison de la survenue d'effets secondaires indésirables, les recommandations indiquent explicitement l'utilisation d'un traitement antipsychotique de 2eme génération, soit la Risperidone, soit l'Olanzapine (Hasan et al, 2012) ;

❑

V-Stratégies thérapeutiques en cas de résistance avérée à la clozapine

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus ni assez de données pour la prise en charge des personnes ne répondant pas ou peu à la Clozapine.

A-Potentialisation pharmacologique

1 – Association clozapine avec un autre antipsychotique

❖ Lorsqu'un traitement adéquat par Clozapine n'aboutit pas à une amélioration clinique, l'association de Clozapine avec un deuxième antipsychotique est relativement fréquente en pratique clinique (Cipriani et al, 2009), avec une prévalence allant de 18% à 44% selon les auteurs (Potter et al, 1989 ; Buckley et al,

2001).mais **les recommandations de la PORT (Buchanan et al, 2010) précisent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de l'association .**

- **Association Clozapine avec Risperidone** n'était pas significativement supérieure au placebo.
- **Association Clozapine avec Aripiprazol :** supériorité de cette association sur la symptomatologie positive et la psychopathologie générale .
- **Association Clozapine et Amisulpride :**avec une posologie moyenne de 600mg/jour apporte une amélioration significative sur la PANSS, aussi bien sur la psychopathologie générale que sur les symptômes positifs et négatifs .
- **Association Clozapine avec Sulpiride** suggéré la supériorité de cette association par rapport au placebo, mais la présence de nombreux biais, pondère ce résultat.
- **Association Clozapine avec Haloperidol :** pas de différence significative, aussi bien sur la symptomatologie globale que sur la symptomatologie positive et négative.
- **Association Clozapine avec Olanzapine** : l'efficacité suggérée mais semble risquée en termes de tolérance métabolique.

2_Association clozapine avec un thymorégulateurs

La stratégie la plus couramment rapportée est la potentialisation par la Lamotrigine ; néanmoins les résultats sont contradictoires. Une méta-analyse ne montre pas de supériorité versus placebo

la potentialisation par le Topiramate montrent des résultats controversés, cette stratégie semble être à haut risque d'effets secondaires, principalement l'asthénie et la sédation.

L'association lithium et Clozapine, soumise à un petit nombre d'études, semble augmenter le risque d'effets secondaires, en particulier neurologique, pour une efficacité peu claire.

Le valproate de sodium semble efficace et bien toléré, plus particulièrement dans la réduction des symptômes anxieux et dépressifs, ainsi que de l'agressivité.

3-_Association Clozapine et antidépresseurs

Les inhibiteurs de recapture de sérotonine sont souvent utilisés en association avec les antipsychotiques dans le but d'améliorer l'efficacité de ces derniers .

fluvoxamine en association à la clozapine était efficace sur la symptomatologie globale.

Même si la fluoxetine augmente aussi le taux plasmatique de clozapine, l'association clozapine-fluoxetine ne semble pas efficace

les auteurs ont montré une supériorité significative de l'association clozapine-citalopram par rapport au placebo pour le score global de la PANSS, avec aucune différence significative en ce qui concerne les symptômes positifs et une supériorité par rapport au placebo pour les symptômes négatifs.

La Mirtazapine, qui est un antidépresseur tricyclique, semble être efficace lorsque les symptômes cognitifs et négatifs sont importants, alors qu'elle ne semble pas être efficace sur les symptômes positifs. Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés hormis une légère prise de poids.

4 _Association des benzodiazépines à la clozapine

Les benzodiazépines ont montré leur intérêt comme adjuvant dans le contrôle du délire psychotique avec anxiété, irritabilité, voire agressivité, et dans la prévention de certains effets indésirables des antipsychotiques.

Les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines peuvent avoir été mises pour limiter le risque de crise d'épilepsie induite par la clozapine.

5-Clozapine et antagonistes des récepteurs NMDA

la Mémantine pourrait avoir des effets avantageux chez les patients schizophrènes résistants qui sont sous Clozapine en particulier

Les autres médicaments glutamatergiques étudiés en association avec la clozapine ne semblaient pas efficaces par rapport au placebo et certains comme la D-cycloserine aggravaient même la sévérité des symptômes négatifs

Les données sur l'association clozapine avec acide éthyleicosapentaenoïque sont contradictoires.

B-Potentialisation non pharmacologique

1-Association clozapine avec l'électroconvulsivothérapie (ECT)

Les ECT entrainent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique, ce mécanisme pourrait favoriser un effet plus important de la clozapine sur le système nerveux central sans engendrer d'effets secondaires systémiques . Un possible effet synergique de cette association sur les différents systèmes de neurotransmetteurs pourrait contribuer à son effet thérapeutique .

2-La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) a été proposée comme un traitement potentialisateur des traitements pharmacologiques classiques.

Du fait d'un profil favorable concernant ses effets secondaires La stimulation basse fréquence semble pouvoir également être bénéfique dans le traitement des hallucinations acoustico verbales résistantes .

3-la psychothérapie

Seules trois techniques ont prouvé leur efficacité et sont largement recommandés sont:

-Arthérapie. -Approche de thérapie cognitivo comportementale ou les interventions familiales.

-Remédiations cognitives donnent quelques résultats positifs.

VI-Recommandations pratiques:

Étape 1

- ✓ Evaluation globale de la situation clinique.
- ✓ Le premier pas dans le traitement des schizophrénies réfractaires est de s'assurer que les antipsychotiques ont été correctement administrés en termes de dose et de durée.
- ✓ La durée minimale de chaque traitement antérieur à la Clozapine est de 6 à 8 semaines(nice2002) 2-4semaines.(APA2004)
- ✓ Eliminer les autres causes de pseudo résistance :utilisation comorbide d'autres médicaments prescrits et maladies physiques, l'abus de substance.

Étape 2:

- ✓ la NICE recommande la Clozapine dans le traitement de la schizophrénie après l'essai de plusieurs antipsychotiques, dont au moins un de seconde génération.
- ✓ La Clozapine doit être un traitement à prendre en considération chez les patients qui n'ont qu'une réponse partielle ou une absence de réponse aux autres traitements.
- ✓ La Clozapine doit également être envisagée pour des patients ayant des antécédents d'idéations ou de comportements suicidaires chroniques et persistants.

- ✓ l'APA envisage la Clozapine pour les patients schizophrènes ayant une hostilité et un comportement agressif persistant, considérant que la supériorité de la Clozapine a été démontrée dans cette population de patients
- ✓ En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à la Clozapine, l'étape suivante doit être l'augmentation du dosage en surveillant de près les effets indésirables.

Étape 3:

- ➢ S'il n'y a toujours pas de réponse adéquate, une stratégie de potentialisation ou une combinaison devrait être envisagée. Selon le type de symptôme résiduel (par exemple, symptômes positifs, négatifs, cognitifs ou de l'humeur, comportement agressif):

Potentialisation pharmacologique

- ✓ Antipsychotiques: Olanzapine, Sulpiride, Amisulpiride, Loxepine, Ziprazidone.
- ✓ -Antidépresseurs: mirtazépine ou fluoxétine.
- ✓ Les antipsychotiques à action prolongée doivent également être envisagés
- ✓ Agonistes allostériques des récepteurs NMDA

Potentialisation Non pharmacologiques :

- ✓ ECT Selon l'Association Américaine de Psychiatrie, l'association d'antipsychotiques aux cures d'ECT en améliore leur efficacité et permet d'utiliser des doses moindres de médicaments, en plus d'accélérer leur délai d'action
- ✓ TCC+++, Remédiation cognitive pour réduire la gravité des déficits cognitifs.

Références :

1- B. Garnier ; Quid des schizophrénies résistantes ? L'Encéphale (2008) Supplément 6, S223-S225.

2- V. DELAUNAY ; Les schizophrénies résistantes : définitions et conduite à tenir , L'Encéphale, 2006 ; 32 : 925-6, cahier 4

3-P. Nguimfack, Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques ;ANNALES MÉDICO-PSYCHOLOGIQUES

Vol 162 - N° 6 P. 441-452 - juillet 2004.

Critères de choix d'un psychotrope

Critères de choix d'un antidépresseur

Introduction

Le choix d'un antidépresseur est un enjeu quotidien dans la pratique médicale. Comme toujours en médecine, la balance entre les bénéfices attendus et les risques ou effets indésirables craints doit guider le choix de la molécule. Plusieurs éléments compliquent cette évaluation. Tout d'abord l'hétérogénéité de la clinique mais aussi la multiplicité des classes médicamenteuses .cette diversité multiplie les options thérapeutiques mais complique également la démarche.

Pour répondre à la question de critères de choix, on dispose d'informations variées et d'un nombre élevé de critères qu'il est difficile de hiérarchiser d'autant que, si certains peuvent apparaître objectifs d'autres sont subjectifs et dépendent du psychiatre. Son expérience ,les caractéristiques pharmacologiques, classées selon leur mode d'action sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Les propriétés sédatives ou stimulantes , les particularités de chaque patient et enfin l'evidence based medecine , c'est-à-dire ce que la littérature internationale a pu formellement démontrer en matière d'efficacité, de comorbidité, des effets secondaires...

Critères objectifs

A-l'indication

Les indications psychiatriques

1- États dépressifs

Le choix de l'antidépresseur est guidé par l'intensité des symptômes, les antécédents personnels du patient et le type clinique de la dépression. Les caractéristiques sémiologiques et nosographiques de l'état dépressif vont donc orienter le choix de l'antidépresseur.

Schématiquement , devant une dépression anxieuse, avec des éléments d'instabilité, d'agitation ou d'insomnie, on préfère plutôt des AD sédatifs (paroxétine pour les ISRS , amitriptyline ou trimipramine pour les ATC et apparentés , mirtazapine, miansérine pour les autres antidépresseurs),

A l'inverse si le tableau clinique est dominé par le ralentissement PM et l'inhibition, le choix s'orientera plus vers des molécules stimulatrices(viloxazine, bupropion). Le spectre d'action des AD intermédiaires (imipramine,clomipramine, ISRS, venlafaxine) varie selon les sujets et les posologies se révélant plutôt sédatif ou plutôt psychotonique.

Classiquement, En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention

Devant un état dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques: la prescription doit associer préférentiellement un ISRS et un antipsychotique atypique en raison de leur meilleure acceptabilité.

- Avec un syndrome mélancolique ou ralentissement PM, on propose généralement en première intention un IRSN tel que la venlafaxine ou la duloxétine, ou un ATC (clomipramine en IV).

Chez les sujets déprimés présentant des antécédents d'intoxication volontaire, la préférence du clinicien va surtout vers les produits dont l'innocuité est assurée en cas de tentative de suicide avec le traitement prescrit. Lors d'un suivi ambulatoire, on privilégie donc les ISRS mais aussi les IRSNa, le moclobémide ou la miansérine dont les index thérapeutiques sont les plus élevés.

2- Troubles anxieux

- **Trouble d'anxiété généralisée**: Certaines molécules ont une indiscutable activité : l'imipramine, la miansérine, l'amitriptyline, la trimipramine et la maprotiline. La venlafaxine est proposée dans le trouble anxieux généralisé, ainsi que certains ISRS comme la paroxétine allant de 20 à 50 mg par jour.

- **Trouble panique et agoraphobie**: L'imipramine,la clomipramine ont fait la preuve de leur efficacité dans le trouble panique. Actuellement, ces traitements ne sont plus prescrits en première intention et ont laissé place à d'autres classes thérapeutiques comme les ISRS dont la posologie peut être augmentée progressivement (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine). Plus récemment, il a été montré que la paroxétine était aussi efficace que la clomipramine avec comme avantages un délai d'action plus rapide et des effets secondaires moindres. La venlafaxine pourrait être efficace dans le trouble panique, le traitement doit être initié à doses progressivement croissantes, puis être maintenu environ12 mois et être arrêté progressivement.

- **État de stress post-traumatique**: L'amitriptyline ou la désipramine améliorent surtout les symptômes associés à l'état de stress post traumatique, en particulier l'anxiété ou les affects dépressifs. Le délai d'action serait de 8 semaines au moins. Actuellement, les ISRS semblent améliorer les symptômes liés à l'état de stress post-traumatique surtout la paroxetine ; la sertraline et serait également efficace dans la prévention des rechutes.

- **Phobie sociale** : La paroxétine, les IMAO et particulièrement la phénelzine ont une bonne efficacité dans ce type d'affection.

3- Trouble obsessionnel compulsif

La clomipramine peut améliorer plus de la moitié des TOC à condition d'être prescrite à doses élevées, supérieures à celle utilisées dans la dépression de l'adulte,

de l'ordre de 200 à 250 mg par jour et d'attendre de 8 à 12 semaines. Les ISRS ont montré leur efficacité dans cette indication : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine.

4- Troubles des conduites alimentaires

Les antidépresseurs sont prescrits dans l'anorexie mentale en raison de la présence d'affects dépressifs. La clomipramine, la fluoxétine sont particulièrement efficaces. L'hyperactivité motrice et l'hyperréactivité émotionnelle fréquentes chez les anorexiques incitent plutôt à recourir aux antidépresseurs sédatifs.

Certains antidépresseurs telles l'imipramine, la désipramine, la fluoxétine et la phénelzine seraient utiles dans la boulimie en réduisant le nombre d'accès boulimiques. La fluoxétine, notamment, permettrait de réduire efficacement les vomissements et les symptômes d'excès de prise alimentaire de la boulimie ; la posologie est de 60 mg par jour au lieu de 20 mg dans l'indication du trouble dépressif.

5 - Troubles du sommeil

Les antidépresseurs sédatifs prescrits à doses faibles avant le coucher peuvent favoriser le sommeil. C'est le cas de la trimipramine, de l'amitryptiline aux doses de 25 à 50 mg ou encore de la miansérine. La mirtazapine est un antidépresseur qui potentialise la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale et qui aurait un rôle d'inducteur du sommeil.

6 - La dépendance au tabac

- Les données épidémiologiques ont permis d'établir une relation entre la dépendance tabagique et les états dépressifs et anxieux. Chez les fumeurs, les antécédents psychopathologiques, les états dépressifs et différentes formes d'anxiété sont deux à quatre fois plus nombreux que chez les non-fumeurs. Aussi, la dépression peut être un symptôme de sevrage à la nicotine et donc l'interruption du

tabac peut précipiter une dépression. Les antidépresseurs peuvent juguler cet effet..mais Seul le bupropion et la nortriptyline se sont révélés efficaces dans le traitement du sevrage tabagique et a montré sa sécurité d'emploi et son efficacité en augmentant significativement la durée d'abstinence du tabac chez ces patients connus pour être de gros fumeurs.

- **7 - Alcoolisme et toxicomanie**

Les antidépresseurs sont utiles dans deux circonstances au cours de ces affections

- lorsque l'intoxication paraît sous-tendue par un syndrome dépressif, par exemple dans certaines dipsomanies alcooliques ;

- lors des syndromes déficitaires et dépressifs qui se dévoilent après le sevrage et favorisent les rechutes précoces.

De plus, les ISRS pourraient atténuer certaines appétences alcooliques, notamment en raison de leurs propriétés anti-impulsives et/ou pour le traitement d'une dépression sous-jacente chez les sujets présentant une impulsivité et/ou des antécédents dépressifs.

Les Indications non psychiatriques

1- AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

- **Céphalées et migraines**

Dans les céphalées en général et les algies faciales chroniques, l'amitriptyline a été de loin la molécule la plus étudiée. L'efficacité de l'amitriptyline dans le traitement prophylactique de la migraine et lors de céphalées de tension chroniques est bien documentée à des doses de 50 à 100mg/j. Les AD de la nouvelle générations semblent généralement moins efficaces.

- **Maladie de parkinson et syndrome parkinsonien**

Il n'y a pas d'AD spécifiques dans la maladie de Parkinson. Le choix de la molécule se fera donc en fonction des maladies associées, CI et interactions possibles avec les autres médicaments.Toutefois, les ISRS sont mieux tolérés puisqu'ils ont peu d'affinités pour les récepteurs muscariniques, alpha adrénérgiques et histaminiques et ainsi, causent moins d'effets anticholinergiques, d'hypotention orthostatique et de sédation. le bupropion trouve pareillement une place dans le traitement de la dépression du parkinsonien, il permet d'améliorer aussi bien la symptomatologie dépressive que les symptômes parkinsoniens, soit l'akinésie et les troubles posturaux.

- **Démence**

Il nous semble aujourd'hui que seuls les ISRS (surtout le citalopram…) peuvent être utilisés en première intention. Ces traitement étant à priori les mieux tolérés chez les patients âgés fragiles atteints de démence de type Alzheimer.

- **AVC**

la dépression après un AVC est un symptôme fréquent en médecine physique et de réadaptation. Elle touche 30 à 50% des patients au cours de la 1ere année qui suit l'AVC et augmente le risque de morbi-mortalité. Les traitements font appel principalement aux AD sérotoninergiques , en particulier la fluoxétine et l'escitalopram qui ont montré une amélioration significative au score à la MADRS.

2- **Les affections médicales générales**

- **Douleurs chroniques**

Les AD possèdent un effet analgésique indépendant de leur effet AD proprement dit. Les ATC sont efficace lors de polyneuropathie. La névralgie post-herpétique peut être traitée par l'amitryptiline ainsi que dans les fibromyalgies. Pour les douleurs lombaires chroniques, seules les doses élevées semblent actives

- **Troubles gastro-intestinaux**

Dans certains troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, ulcères, sd du colon irritable), les antidépresseurs TC sédatifs comme la trimipramine, la maprotiline et l'amitriptyline sont parfois utiles quand ces affections ont une composante psychosomatique. Ils sont censés élever le seuil de la douleur provenant de l'étirement irritant de la musculature lisse. Les résultats des ISRS sont moins convaincants.

- **Syndrome prémenstruel dysphorique**

Les ISRS sont en mesure de réduire les symptômes physiques et affectifs en l'espace de 3 cycles menstruels. Aussi bien l'administration pendant la phase lutéinique que l'administration continue est couronnée de succès. Les substances les mieux étudiées sont la fluoxétine et la sertraline, administrées à une dose similaire à celle utilisée lors de dépression.

- **Ejaculation précoce**

Elle est une bonne indication des antidépresseurs en médecine générale car ce trouble, souvent isolé, n'entraîne pas de consultation spécialisée malgré son origine psychogène. La dapoxétine, un ISRS de courte durée d'action, utilisée à la demande juste avant un rapport sexuel a été développé spécialement pour traiter l'éjaculation précoce. A la dose de 30 à 60 mg, elle augmente 3 à 4 fois le temps de latence de l'éjaculation intravaginale au bout d'une période de 12 semaines. La paroxétine et la clomipramine pourrait constituer également un produit de choix.

B-L'efficacite de l'AD

ISRS et ATC: Globalement, l'efficacité des ISRS dans les épisodes dépressifs majeurs a été trouvée semblable à celle des ATC lorsqu'ils ont été comparés dans des essais cliniques. Néanmoins, deux nuances doivent être apportées. Lorsqu'on considère des dépressions sévères, en particulier avec une mélancolie, les ATC ont un

certain degré de supériorité clinique. C'est probablement le cas aussi pour la venlafaxine à dose élevée. Lorsqu'on considère des dépressions de sévérité légère ou modérée, les ISRS ont l'avantage d'être mieux tolérés que les ATC et donc responsables de moins d'abandons de traitement.

ISRS et IRSNa : une méta-analyse, financée de façon indépendante par Cipriani et coll. pour évaluer 12 AD de nouvelle génération, a passé en revue les données de 117 études dans lesquelles 25 928 patients ont été assignés de façon randomisée, pour le traitement à la phase aiguë d'une dépression unipolaire,

La mirtazapine, l'escitalopram, la venlafaxine et la sertraline sont significativement plus efficaces que la duloxétine, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine .

L' escitalopram et la sertraline ont le meilleur profil d'acceptabilité par rapport à la duloxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la réboxétine et la venlafaxine.

C-Pathologie somatique associée :

Les affections cardiovasculaires contre-indiquent l'usage des IMAO de première génération et limitent l'emploi des tricycliques ;

Les tricycliques sont contre-indiqués en raison de leurs effets atropiniques dans le glaucome à angle fermé et en cas d'hypertrophie prostatique.

L'insuffisance hépatique limite l'emploi des IMAO et doit faire réduire la posologie des ISRS ; Pour le reste des pathologies hépatiques, les ISRS sont relativement sûrs; les incidents en rapport avec une atteinte hépatique sont rares. A noter que la paroxétine est associée à une hépatotoxicité, egalement, des tests objectivant une fonction hépatique anormale ont été observés avec la fluoxétine. Les IRSNa, sont à haut risque pour le foie, en particulier la duloxétine.

l'insuffisance rénale impose de diminuer les posologies des AD surtout le milnacipran. Dans ces pathologies, on peut ainsi préférer les produits pour lesquels une surveillance des taux sanguins est possible

Dans les états dépressifs associés à une pathologie liée au VIH, les psychotropes sont à manier avec précaution et les antidépresseurs sédatifs ou à effet cholinergique ont un potentiel confusogène élevé. En cas de traitement comprenant des produits antirétroviraux (comme les trithérapies) le citalopram (et donc probablement l'escitalopram) semble être la molécule qui possède le moins d'inconvénients.

Enfin, en cas d'obésité ou de surcharge pondérale il vaut mieux privilégier les ISRS (en particulier la fluoxétine) et éviter les produits à effet antihistaminique puisque l'effet anti-H1 central est orexigène comme on le constate avec la miansérine ou la maprotiline et à un moindre degré avec tous les tricycliques.

D-L'age du patient

1- En psychogériatrie

Des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez la personne âgée doivent être prises en compte dans le choix du traitement. En effet, l'absorption digestive peut être modifiée, surtout en cas de polymédication, ainsi que la distribution en raison de la diminution du pourcentage de la masse d'eau et de l'augmentation de la masse graisseuse. Les diminutions des débits sanguins (cardiaque, hépatique, rénal) peuvent entraîner une augmentation de la concentration sérique avec risque de toxicité. Le problème d'élimination est important, nécessitant une évaluation précise des fonctions hépatiques et rénales .

La sélectivité et la bonne tolérance des antidépresseurs sérotoninergiques sélectifs est un avantage spécifique qui a permis leur utilisation en psychogériatrie.

Mais il faut rester très vigilant en raison d'effets indésirables réels comme le risque d'hypotension orthostatique, d'hyponatrémie (possibilité d'apparition de syndrome confusionnel) ou de syndrome sérotoninergique. Les ISRS présentent des particularités individuelles. Pour la fluoxétine, les difficultés d'usage sont liées à sa très longue demi-vie d'élimination et surtout à celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, avec des interactions médicamenteuses qui sont nombreuses. La paroxétine présente plusieurs caractères intéressants pour son utilisation chez le sujet âgé : absence d'action sur la vigilance diurne et le sommeil, absence d'action sur les fonctions psychomotrices, bonne tolérance cardiovasculaire, métabolites peu actifs. Mais, selon certains auteurs, elle serait celle donnant le plus d'hyponatrémies.

Les effets collatéraux des TC les plus importants sont anticholinergiques centraux et périphériques. Les sujets âgés présentent plus d'effets périphériques et sont plus sensibles à ces derniers. **la miansérine ne présenterait pas d'effet anticholinergique et cardiovasculaire aux doses thérapeutiques et aurait une action régulatrice du sommeil.**

Actuellement, en respectant les contre-indications, en première intention, les ISRS représentent la classe la plus utilisée chez le sujet âgé. **Les deux molécules, intéressantes chez la personne âgée seraient la sertraline et le citalopram** mais cette dernière est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

2- en pédopsychiatrie

Dépression: la seule molécule pour laquelle l'efficacité a été montrée en population pédiatrique est la fluoxétine.

TOC: Les ISRS sont généralement proposés en seconde intention en cas d'insuffisance de réponse à la TCC, ou d'emblée dans les formes sévères et en l'absence d'alternative thérapeutique. Tous les ISRS ont une efficacité équivalente dans cette indication ; le choix de première prescription privilégie les molécules ayant

l'AMM pour le TOC pédiatrique surtout **fluvoxamine** et **sertraline**. En cas d'echec thérapeutique , le traitement peut être remplacé par un autre ISRS ou par la clomipramine. L'indication d'un traitement par clomipramine peut se discuter également en cas de mauvaise tolérance des ISRS (effets d'activation, troubles du sommeil, perte d'appétit).

TDAH: Dans le trouble de l'hyperactivité et déficit de l'attention, les tricycliques, surtout la **désipramine**, et plus accessoirement **l'imipramine**, **l'amitriptyline** et la **clomipramine**, constituent un traitement pharmacologique de seconde intention **en cas d'inefficacité des psychostimulants** (30 % des cas) ; en revanche, les rares essais ouverts menés chez les hyperactifs ne sont pas en faveur de l'usage des ISRS.

Enurésie: Une bonne indication des antidépresseurs chez l'enfant est l'énurésie fonctionnelle ; c'est l'indication la plus ancienne et la plus validée des antidépresseurs tricycliques, avec une efficacité retrouvée dans 60 % des cas. On peut prescrire des posologies **d'imipramine de 8 à 25 mg par jour de 2 à 10 ans et de 25 à 75 mg au-delà de 10 ans**. En règle, la posologie est **de 2,5 mg/kg**. Les posologies actives semblent, dans cette indication, inférieures à celles nécessaires dans les états dépressifs, suggérant une « action centrale » modifiant le cycle du sommeil et/ou une action périphérique modifiant le tonus du sphincter vésical.

E-Experience de traitements antérieurs

Lorsqu'il s'agit d'une récurrence d'un état dépressif ayant déjà été traité, les antécédents de réponse à un ou des antidépresseurs constituent également un indice clinique pertinent : qu'il s'agisse d'efficacité ou de tolérance avec leur corollaire que constitue l'observance, il est nécessaire d'interroger le patient sur les résultats cliniques des thérapeutiques prescrites lors d'un éventuel épisode antérieur.

Reprendre un traitement bien toléré qui a été efficace est une attitude cohérente, alors qu'à l'inverse un échec antérieur ou une intolérance avec tel ou tel produit impose de l'éviter.

F-Les interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse la mieux étudiée est l'inhibition du CYP2D6 par la fluoxétine, la norfluoxétine et la paroxétine, qui peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par le CYP2D6, dont les ATC. L'association ISRS-ATC est parfois utilisée dans le traitement de dépressions résistantes; dans ces conditions, la mesure de la concentration plasmatique de l'ATC est de rigueur. Une diminution préalable de la dose de l'ATC est indispensable si l'ISRS est la fluoxétine, la fluvoxamine ou la paroxétine.

La fluvoxamine est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et puissant du CYP1A2. Ce dernier effet est responsable de l'interaction avec la clozapine et la méthadone qui sont métabolisées par cette enzyme.

Une liste exhaustive en est impossible à dresser mais on peut en donner quelques exemples comme l'augmentation des concentrations en tricycliques lorsqu'on utilise un ISRS associé, leur diminution avec la carbamazépine qui induit par ailleurs une majoration des effets anticholinergiques et des troubles de la conduction cardiaque, l'augmentation de la lithiémie sous l'effet de certains ISRS, et les interactions entre ISRS et antivitamine K qui augmentent l'hypocoagulabilité.

G-La voie d'administraion ou la forme galénique

- La forme orale est globalement la plus utilisée. Cependant certaines molécules imposent deux ou trois prises quotidiennes alors que d'autres peuvent être

prescrits en prise unique (les ISRS par exemple). Lorsqu'il s'agit d'un suivi ambulatoire, le risque d'oubli ou de mauvaise observance est ainsi minoré d'autant qu'il est parfois difficile de prendre un traitement en milieu de journée sur le lieu de travail ou devant des tiers.

Certains médicaments disposent d'une forme injectable en intraveineuse. Bien que l'on sache que le bénéfice en efficacité ou en temps de réponse est négligeable, il peut être utile de profiter de l'effet maternant qu'apporte la pose d'une perfusion et la surveillance qu'elle impose.

Certaines molécules peuvent être administrées par voie intramusculaire mais cette forme galénique est plus rarement utilisée.

Quant aux formes en soluté, elles permettent des ajustements plus fins des posologies chez des sujets sensibles ou fragiles, voire en période de fin de traitement. Il faut d'ailleurs souligner que les gestes suicidaires médicamenteux sont plus rares avec les formes en gouttes qu'avec des comprimés ou des gélules.

H-La possibilité de contrôler les taux sanguis :

Cette opportunité apparaît intéressante lorsque le sujet déprimé présente une insuffisance hépatique ou rénale ou lorsqu'il est polymédiqué ou dans le cas d'une suspicion de mauvaise compliance du patient, l'analyse du taux du médicament permet de la vérifier.

- le DPM est fortement recommandé pour les imipraminiques afin d'éviter des intoxications sévères et parce qu'une relation taux plasmatique-effet clinique a été relativement bien mise en évidence. Toutefois, cette possibilité n'existe en pratique de la plupart des laboratoires hospitaliers que pour un petit nombre de molécules : tricycliques, maprotiline, fluoxétine et venlafaxine.

I-La rapidité d'action :

Certaines études suggèrent un délai d'action plus rapide pour l'escitalopram. D'autres données de rapidité d'efficacité suggèrent également l'intérêt potentiel de la venlafaxine, de la duloxétine et de la mirtazapine. Cependant, les limitations méthodologiques qui se rapportent à ces études sont importantes.

Aucun produit n'a jusqu'alors démontré une rapidité d'action antidépressive supérieure aux autres, le délai restant assez uniforme aux alentours de 15 jours à 21 jours. Le délai d'action sur certains symptômes associés varie cependant selon les molécules et peut également influencer le choix

J-Contre indications et effets indésirables :

Les contre indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs devront être systématiquement éliminées avant d'instaurer le traitement. En particulier, la toxicité en cas de surdosage (volontaire ou involontaire) devra être prise en considération et les imipraminiques ont un profil défavorable de ce point de vue.

Les contre-indications des tricycliques, imipraminiques et apparentés : Glaucome à angle fermé (maladie dégénérative du nerf optique), Hypertrophie de la prostate, Insuffisance cardiaque, Association aux IMAO, pour le minalcipran (HTA non contrôlée, pathologie coronarienne, rétention urinaire (obstacle sur les voies urinaires excrétrices, adénome prostatique, hypertrophie prostatique)), pour la duloxetine (comorbidité hépatique, alcoolique), venlafaxine(HTA non controlée).

Critères subjectifs :

1- La subjectivité du médecin

C'est probablement cette subjectivité qui constitue le paramètre le plus déterminant mais aussi le plus difficile à évaluer. Le mode d'exercice, en cabinet libéral ou à l'hôpital, les habitudes de prescription, la hiérarchie personnelle des différentes molécules en fonction de l'expérience de chacun sont autant de critères propres à des approches thérapeutiques très diverses qui sont par ailleurs influencées par l'évolution des données scientifiques fournies aussi bien par les cliniciens que par les chercheurs.

2- La subjectivité du patient

Les patients se nourrissent d'informations fournies par des canaux très variés : la médiatisation de certaines molécules, l'expérience vécue par des membres de leur entourage familial ou social sont ainsi à l'origine de croyances parfois irrationnelles, le prix du traitement ,qui aboutissent parfois à des demandes ou à des refus inadaptés de tel ou tel médicament.

Conclusion

Prescrire un antidépresseur n'est jamais un acte anodin : toute prescription nécessite une réflexion sur son opportunité, mais c'est également un acte qui impose une responsabilité puisqu'elle nécessite d'en bien connaître les bénéfices attendus et les risques, cette connaissance devant être partagée avec le patient et se situer toujours dans le respect d'une éthique au profit exclusif de celui-ci.

Références :

1-Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte, Agence française de sécurité sanitaire des produits de la santé, Avril 2005. www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/09ae1d6d1c8a1dd3db92fb907684e1e2.pdf.

2- P. Chevalier ; Nouveaux antidépresseurs : un meilleur choix ?; Minerva ; décembre 2009 ; volume 8 ; numéro 10.

3- Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. AHRQ Publication No. 07-EHC007-EF January 2007.

4- Chevalier P. Méta-analyse en réseau : comparaisons directes et indirectes. MinervaF 2009;8(10):148. 1

Critères de choix d'un antipsychotique

Introduction :

L'usage quotidien en psychiatrie des médicaments antipsychotiques est Justifié par leur puissance d'action alliée à une efficacité sur de nombreuses manifestations pathologiques, en particulier les hallucinations, le délire,l'angoisse et l'agitation.

Toutefois, à côté de ces effets thérapeutiques, ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.

Le choix de l'antipsychotique repose sur les effets thérapeutiques et indésirables des antipsychotiques précédemment pris par le patient, sur les préférences du patient à ce sujet, sur la présence d'une affection associée contre-indiquant tel ou tel antipsychotique et sur le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits au patient.

Criteres objectifs

A- L'effet thérapeutique

À retenir

Effet sédatif des antipsychotiques

L'effet sédatif permet de réduire la tension nerveuse, l'angoisse et, plus généralement, une activité mentale excessive.

Exp: chlorpromazine, lévopromazine, cymézasine, thioridazone

À retenir

Effet incisif des antipsychotiques

L'effet incisif (ou antipsychotique) permet une diminution de la quantité et de la prégnance des productions délirantes et hallucinatoires des patients.

Exp: Halopéridol, olanzapine, rispéridone

B- l'indication

1-La schizophrénie

- APG OU ASG?

L'étude CUtLASS réalisée au Royaume-Uni en 2006 avait pour but de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement des APG à celle des ASG.

À 12 mois, il n'y a pas eu de différence entre ASG et APG sur les scores de qualité de vie de l'échelle

L'amélioration des symptômes de schizophrénie quantifiés par l'échelle PANSS *a été comparable entre APG et ASG*

Ces résultats ont été confirmés par l'étude randomisée ouverte EUFEST *comparant l'efficacité de* l'halopéridol (1-4 mg/j, dose relativement faible) à celles de l'amisulpride (200-800 mg/j), de l'olanzapine (5-20 mg/j), de la quétiapine (200-750 mg/j) et de la ziprasidone (40-160 mg/j) chez des patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie suivis pendant 12 mois.

Dans cette étude, la réduction des symptômes mesurée par la PANSS était de l'ordre de 60 % et elle était similaire dans les 5 groupes.

Toutefois, la durée avant l'arrêt du traitement est plus courte et le taux d'arrêt de traitement atteignait 72 % pour l'halopéridol contre 33 % à 53 % dans les groupes traités par olanzapine et quétiapine.

une revue systématique a montré que l'olanzapine et la rispéridone sont au moins aussi efficaces que les antipsychotiques de première génération, mais qu'ils provoquent moins d'effets indésirables aux doses habituellement préconisées d'où l'interet de les privilégier.

- **Quel ASG en matière d'efficacité?**

Leucht et al. **ont comparé l'efficacité des ASG entre eux dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 patients schizophrènes** . En ce qui concerne l'amélioration de la symptomatologie générale, il n'y a pas eu de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine, (quatre études),l'amisulpride et la rispéridone (deux études) ou l'amisulpride et la ziprasidone(une étude).

Dans deux études, l'aripiprazole a démontré une moins grande efficacité que l'olanzapine. L'olanzapine a également montré une plus grande efficacité que la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone, mais aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée par rapport à la clozapine.

La rispéridone a montré une plus grande efficacité que la quétiapine et la ziprasidone dans l'amélioration de la symptomatologie générale et une efficacité comparable à celle de l'amisulpride, de l'aripiprazole et de la clozapine.

La clozapine n'a pas montré de meilleure efficacité que les autres ASG dans les scizophrénies non résistantes .

2-_ Les délirs non schizophréniques :

Le traitement du trouble délirant (ou paranoïa délirante) et de la psychose hallucinatoire chronique est conduit sur le modèle du traitement de la schizophrénie. Aucune étude contrôlée n'a été spécifiquement consacrée à ces troubles.

3-Le trouble bipolaire :

les ASG sont employés dans le traitement aigu de la manie, dans les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques et pour prévenir les épisodes.

La prescription d'un APG à posologie généralement modérée est pertinente chez les patients présentant des caractéristiques psychotiques, une agitation ou un comportement perturbateur.

Par contre, l'utilisation des APG à titre prophylactique n'est pas indiquée, du fait de leurs effets indésirables, du risque de déclenchement d'épisodes dépressifs, voire d'une induction de cycles rapides.

Le CANMAT recommande en première intention pour traiter les phases maniaques des patients bipolaires de type 1 :,**l'olanzapine,la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole, la ziprasidone, l'asénapine etla palipéridone LP** en monothérapie.

La rispéridone,la quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole, et l'asénapine peuvent être associés,en première intention, avec le lithium ou le divalproate.

L'halopéridol peut être utilisé en monothérapie, mais il n'est recommandé qu'en deuxième intention.La clozapine n'est utilisée qu'en troisième intention.

Pour les épisodes dépressifs des patients bipolaires : la quétiapine est recommendée en monothérapie ou en association avec un thymoregulateur . L'olanzapine peut également être utilisée en première intention en association avec un ISRS,

4-_Les Troubles psychotiques et agitation dans les démences

La rispéridone a fait l'objet de nombreuses publications apportant des arguments en faveur de son efficacité (*versus placebo ou versus halopéridol*pendant 6 à 12 semaines) dans cette indication

Dans les cinq essais pris en compte, seules la rispéridone ,l'olanzapine et la quétiapine se sont montrées efficaces pour traiter l'agressivité.

Une amélioration significative des symptôme psychotiques a été observée sous rispéridone.

5-Troubles envahissants du développement (TED)

Les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants et adolescents avec TED, leur prescription devant être systématiquement temporaire

***l'efficacité*de la rispéridone pour atténuer l'agressivité de l'enfant et de l'adolescent** ne s'appuie pas sur des données solides. Elles incitent à prendre en compte les effets secondaires associés à la rispéridone que sont la prise de poids, les effets extrapyramidaux, l'augmentation du taux de prolactine et le risque de priapisme.

Seuls l'halopéridol, la rispéridone et l'aripiprazole ont fait l'objet de quelques études contrôlées randomisées en double aveugle chez des enfants ou adolescents souffrant d'autisme.

Pendant les 10 à 12 semaines de suivi qu'a comporté la grande majorité des études, ces trois antipsychotiques ont montré des bénéfices en termes de réduction de l'irritabilité, des stéréotypies et de l'hyperactivité

6-Tics et syndrome de Gilles de la Tourette

Les antipsychotiques sont efficaces dans le traitement des tics et du syndrome de Gilles de la Tourette notamment Le tiapride (Tiapridal®)

L'halopéridol (Haldol®) est réputé efficace dans cette indication; Il agit sur l'ensemble des tics.

De son côté, la rispéridone (Risperdal®) permettrait de diminuer plus spécifiquement la fréquence et la sévérité des tics moteurs et phoniques.

7-Troubles obssessionnels compulsifs :

Du fait de leurs propriétés antidopaminergiques, les antipsychotiques sont parfois utilisés dans les formes résistantes de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques.

L'adjonction de rispéridone à faible dose (1 à 4 mg/jour), d'halopéridol (en moyenne 6 mg/jour), d'olanzapine et de quétiapine aux antidépresseurs sérotoninergiques a été proposée dans les formes résistantes de TOC.

Une méta-analyse des résultats des essais contrôlés (Dold *et al., 2013) montre* que seule l'utilisation de la rispéridone est significativement efficace

8-Troubles du comportement et symptômes psychotiques chez le parkinsonien

Contrairement aux APG, certains ASG peuvent être utilisés lors de l'apparition de symptômes psychotiques chez les patients souffrant de maladie de Parkinson traités par agonistes dopaminergiques ou par L-dopa, après élimination d'une cause infectieuse, toxique ou métabolique et tentative de diminution des thérapeutiques antiparkinsoniennes .

La clozapine est la principale molécule recommandée. Elle a en effet démontré son efficacité et elle est la mieux tolérée du point de vue extrapyramidal.

C- la nature de la symptomatologie :

Symptomatologie positive productive:

L'efficacité antidélirante des APG est corrélée à l'antagonisme des récept de type D2 (hallopéridole). L'effet sur les hallucinations est plus rapide que celui sur les idées paranoïdes.

Par contre l'efficacité des APG, en particulier des phénothiazines, sur les hallucinations non auditives est à peine différente de celle du placebo.

Pour les ASG seuls l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone ont montré une plus grande efficacité à traiter les symptômes positifs que les APG. Les autres ASG (aripiprazole, quétiapine, sertindole, ziprasidone et zotépine)n'ont pas montré de supériorité sur les symptômes positifs, la quétiapine ayant même été moins efficace.

Symptomatologie négative déficitaire

Les **APG et l'amisulpride** présentent, pour certains d'entre eux, des propriétés bipolaires. Cela signifie qu'à doses faibles ils améliorent surtout la symptomatologie négative, alors qu'à plus fortes doses ils sont principalement efficaces dans le contrôle des symptômes positifs.

De nombreuses études à court terme randomisées publiées depuis 1993 ont confirmé l'efficacité de la rispéridone dans l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie lorsque des doses modérées sont prescrites 2- 3 mg/jour .

L'efficacité de la **clozapine** sur la symptomatologie négative a surtout été évaluée à court terme Il faut par ailleurs noter que les propriétés anticholinergiques de la clozapine induisent une nette amélioration des effets secondaires extrapyramidaux,ce qui contribue probablement à la diminution de certains symptômes négatifs secondaires

Troubles cognitifs

une supériorité des ASG par rapport aux APG a été démontrée en ce qui concerne l'efficacité des antipsychotiques atypiques *versus celle des antipsychotiques* classiques sur les troubles cognitifs des patients schizophrènes notamment sur la fluence verbale et les fonctions exécutives et, à un degré moindre, les processus attentionnels.Pour les fonctions d'apprentissage et la mémoire, la différence n'était pas significative.

D-L'age :

- **Chez l'enfant**

Seule la rispéridone a l'AMM en France pour le traitement de l'agressivité persistante chez les enfants de plus de 5 ans. . Cet effet perdure jusqu'à six mois et le traitement est bien toléré, mis à part une prise de poids .Aucune recherche n'a été conduite chez les moins de 5 ans.

- **Chez le sujet agé:**

La rispéridone a fait l'objet de nombreuses publications apportant des arguments en faveur de son efficacité (*versus placebo ou versus halopéridol* pendant 6 à 12 semaines) dans les troubles psychotiques et les agitations dans les démences.

E- les effets indésirables

Le choix d'un ASG par rapport à un autre n'est pas guidé que par la recherche d'une plus grande efficacité mais aussi par le profil d'effets indésirables de ces différents médicaments.

un patient ayant des antécédents d'effets extrapyramidaux ne doit pas être traité par de la rispéridone à forte dose ni en cas d'antécédent d'hyperprolactinémie.

En ce qui concerne la rispéridone, avec une relation linéaire dosedependante significative.

Avec des signes extra pyramidaux →privilégier quétiapine

Si dyskynésies tardives ,ATCD de sdr malin→ clozapine et quétiapine

En cas d'antécédent de prise de poids, de diabete ou dislipidémie, il faut avoir recours à l'aripiprazole ou l'amisulpride Et éviter l'olanzapine et la clozapine (↗ de la morbidité et/ou de la mortalité cardiovasculaire).

Si troubles sexueles→olanzapine,quétiapine,aripiprazole

Si hyperprolactinémie (s /s amisulpride et rispéridone)→privilégier aripiprazole et quétiapine,hallopéridole .

Si sédation diurne(s /squetiapine ,olanzapine)→ privilégier aripiprazole,amisulpride et rispéridone

Si allongement de l'espace QT→ privilégier aripiprazole

Tableau 6.1. Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques.

	Amisul-pride	Aripipra-zole	Clozapine	Halopéridol	Olanzapine	Palipéri-done	Quétiapine	Rispéridone	Ziprasidone
Akathisie	(+)	++	(+)	+++	(+)	(+)	(+)	+	(+)
Syndrome parkinsonien	+	+	0	+++	(+)	++	(+)	++	(+)
Dyskinésie tardive	(+)	(+)	0	+++	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Épilepsie	(+)	(+)	++	+	+	(+)	?	(+)	?
Prise de poids	+	(+)	+++	+	+++	++	++	++	(+)
Hyperglycémie	(+)	0	+++	(+)	+++	++	++	++	0
Dyslipidémie	(+)	(+)	+++	(+)	+++	+	++	+	0
Hyperprolactinémie	+++	0	+	+++	++	+++	(+)	+++	++
Constipation	++	0	+++	+	++	++	+	++	0
Hypotension artérielle	0	+	(+)	++	(+)	++	++	++	0
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	(+)	0/(+)	(+)	0/(+)	0/(+)
Sédation	0/(+)	0	+++	+	+/++	+	++	+	0/(+)
Syndrome malin des neuroleptiques	?	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Allongement du QTc/Torsades de pointe	*Cf.* tableau 6.2								

F-l'adherence au traitement :

Les formes à libération prolongée peuvent être un recours en cas de mauvaise observance, si les mesures non médicamenteuses destinées à améliorer l'adhésion au traitement (éducation thérapeutique, réduction du nombre de prises et de substances, galénique appropriée) se sont avérées inefficaces.

G- le terrain et les comorbidités :

- **Chez la femme enceinte**

Il est recommandé d'utiliser les doses minimales efficaces d'antipsychotiques, notamment au cours du troisième trimestre de grossesse. Selon le CRAT : les trois molécules les mieux connues pendant la grossesse sont : la chlorpromazine, l'halopéridol et l'olanzapine avec Une monothérapie privilégiée.

- **Chez la femme allaitante**

La plupart des antipsychotiques sont présents dans le lait maternel. Ce qui doit inciter à la prudence lors de la prescription

L'allaitement est possible sous surveillance clinique du bébé avec halopéridol et chlorpromazin, envisageable sous olanzapine et rispéridone et la clozapine est formellemnt contre indiquée.

- **En cas d' insuffisance rénale:**

L'insuffisance rénale peut entraîner une accumulation du produit si les posologies ne sont pas réduites d'ou l'interet à réduire les doses de moitié …. Avec un intérêt particulier pour l'aripiprazole qui est éliminé essentiellement par voie digestive.

- **En cas d' insuffisance hépatique**

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

- **En cas d' épilepsie**

il faut instaurer une surveillance clinique et EEG lors de la mise en route du traitement chez le patient épileptique . Il est également nécessaire de prévenir de possibles interactions médicamenteuses ou un abus concomitant de toxiques abaissant le seuil épileptogène.

Parmi les APG, la chlorpromazine est incriminée suivie de l'hallopéridol a moindre degré

Parmi les ASG, la clozapine est associée à un risque important, puis la rispéridone, et l'olanzapine à moindre degré .

- **En cas de diabète**

L'antipsychotique de choix est l'aripiprazole suivi de l'amisulpride.

- **En cas de pathologie cardiaque préexistante**

Les antipsychotiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite

Il existe une Légère préférence de l'aripiprazole mais L'ECG reste impératif avant le traitement et pour la surveillance

H-la réponse antérieure :

Le choix de l'antipsychotique dépend également de l'efficacité des antipsychotiques reçus antérieurement, lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode.

I-Le cout financier

Dans notre contexte , on peut avoir recours aux neuroleptiques classiques uniquement pour le faible coup financier par rapport aux molécules atypiques qui restent relativement chers par rapport au pouvoir d'achat de la population qui n'ont aucune couverture sociale surtout quand les doses sont éleves .

On est des fois amené a prescrire systématiquement des anti cholinergiques avec les NLP classiques pour corriger les effets extra pyramidaux et éviter un éventuel arrêt de traitement.

Conclusion

Mieux connaître les propriétés des NLP, leurs mécanismes d'action, leur efficacité et leurs limites dans différentes situations contribue à mieux les utiliser et à limiter l'expression de leurs nombreuses conséquences iatrogènes.

cette connaissance devant être partagée avec le patient et son entourage et devant se situer toujours dans le respect d'une éthique au profit exclusif de celui-ci

Références :

1- Charles Gury, Claudine Fabre, Ahcène Hameg, Eliane Simo, Jacqueline Surugue, Ricardo Garay et Nicole Welcomme, Prescription d'antipsychotiques en milieu hospitalier spécialisé, L'information psychiatrique 2006/6 (Volume 82), pages 503 à 509.

2-ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION PAR VOIE ORALE, Haut autorité de santé ; COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 30 novembre 2011.

3. Adams CE, Coutinho ES, Davis J, Duggan L, Leucht S, Li C, et al. Cochrane Schizophrenia Group. Schizophr Bull 2008;34(2):259-65.

4. Essali A, Al-Haj HN, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD000059.

5. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD006617.

Critères de choix d'un thymorégulateur

Introduction :

La classe des médicaments thymorégulateurs s'est longtemps résumée au lithium, avant de s'élargir aux anticonvulsivants. Plus récemment, avec la remise en cause de la distinction entre antipsychotiques et thymorégulateurs, d'autres définitions ont été proposées, mettant l'accent, d'une part, sur la cible symptomatique (manie ou dépression) et, d'autre part, sur l'efficacité préventive ou curative.

«un thymorégulateur est une molécule qui diminue la fréquence et l'intensité des épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes, sans augmenter la fréquence et l'intensité d'aucun autre épisode ». Certains auteurs proposent que seuls les traitements exerçant une action curative et préventive sur les deux pôles du trouble correspondent à la définition d'un thymorégulateur.

Pourtant, il est admis de faire entrer sous cette dénomination tout traitement ayant une action sur un pôle de l'humeur sans effet aggravant sur l'autre pôle.

Sont classiquement considérées comme molécules thymorégulatrices les produits suivants : le lithium, les anticonvulsivants tels que les dérivés de l'acide valproïque, la carbamazépine ou la lamotrigine, ainsi que certains antipsychotiques de seconde génération.

Critères de choix :

I-Selon l'indication :

A- Trouble bipolaire:

1-Episode maniaque:

Dans l'ensemble, les recommandations les plus récentes proposent consensuellement les mêmes molécules en première ligne dans la prise en charge d'un épisode maniaque : le lithium, l'acide valproïque et les antipsychotiques de seconde génération : olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quétiapine.

2- Etat mixte:

La prise en charge d'un état mixte est moins consensuelle et il existe globalement deux types de recommandations. Les premières recommandent le valproate, la carbamazépine et certains APA et considèrent le lithium comme moins efficace. Les secondes, dont les recommandations professionnelles du NICE, ont un positionnement différent en ne différenciant pas le traitement d'une manie classique de celui de l'état mixte. Elles ne proposent pas de choix de molécules spécifiques, hormis le fait d'éviter l'emploi d'un antidépresseur comme indiqué dans les autres recommandations.

3- Épisode dépressif

C'est sûrement dans le traitement des dépressions bipolaires qu'il existe le plus de divergences entre les recommandations, l'exemple le plus flagrant étant sûrement le positionnement du lithium. La prise en compte des études négatives dans la recommandation de la WFSBP (World Federation of. Societies of Biological Psychiatry) positionne le lithium à un niveau de preuve D suite à la publication de l'étude de Young et al. qui ne retrouvait pas de différence significative entre le lithium en monothérapie et le placebo dans une population de patients présentant un épisode

dépressif bipolaire. À l'inverse, le CANMAT, qui ne tient pas compte des études négatives dans son évaluation des thérapeutiques, positionne le lithium à un niveau de preuve 1.

De manière générale, on observe depuis quelques années, dans les recommandations internationales, une augmentation de la place des thymorégulateurs (surtout la lamotrigine) , puis une apparition des antipsychotiques atypiques et enfin une régression des antidépresseurs dans la prise en charge aiguë des épisodes dépressifs. De manière incontestable, la grande nouveauté, depuis les premières recommandations de 2002, est l'émergence des antipsychotiques atypiques en deuxième, voire en première intention. Il s'agit essentiellement de la quétiapine en monothérapie ou de l'olanzapine seule ou associée à de la fluoxétine .

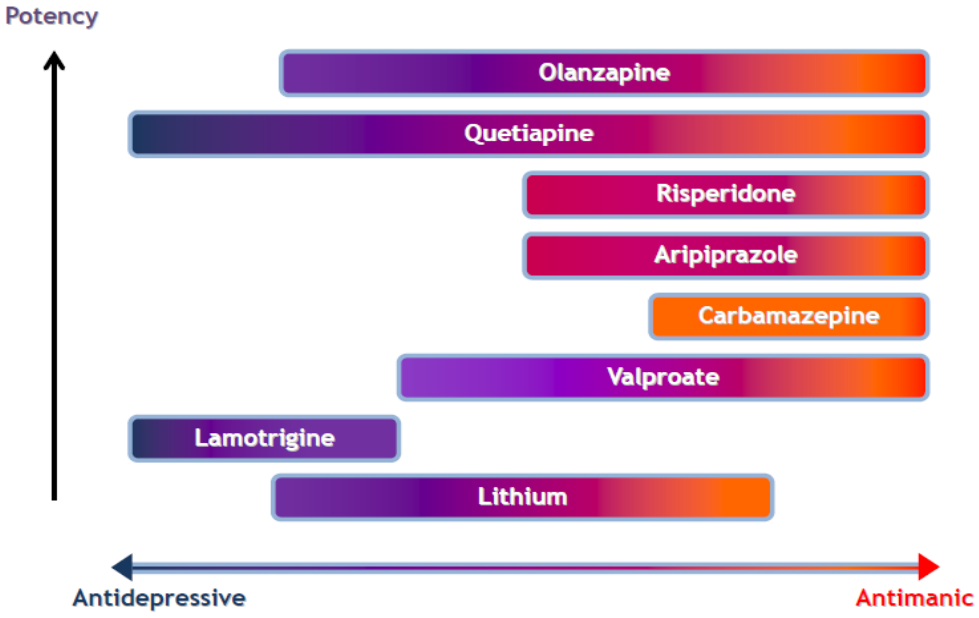


Fig. 1. Antimanic/Antidepressive Properties and Potency of Mood Stabilizers

4- Traitements de maintenance

L'attitude classique est de maintenir un traitement qui a montré son efficacité pour traiter un épisode. Lorsque des traitements ont déjà été utilisés chez un patient, c'est leur efficacité antérieure et leur profil de tolérance qui guideront le choix du praticien, Les connaissances scientifiques actuelles nous invitent à privilégier la

monothérapie au décours d'un premier épisode du fait de la moins bonne tolérance des associations. En effet, ces associations entraînent davantage de symptômes dépressifs, un taux plus important de symptômes dysphoriques, de syndromes extrapyramidaux, et un taux élevé plus important d'interruption de traitement.

B- dépression unipolaire:

le lithium étant, l'agent possédant le niveau de preuve le plus établi. Son efficacité en association à un traitement antidépresseur concerne non seulement le traitement même de l'épisode dépressif majeur, mais également la prévention de la rechute. Ses propriétés anti suicide en font un produit de choix dans le traitement des tableaux cliniques les plus sévères de dépression unipolaire exposant à un risque suicidaire élevé. Se pose néanmoins la question de sa tolérance pouvant en limiter l'utilisation. Il en est tout autrement de l'usage des anticonvulsivants qui ne semble pas avoir un niveau de preuve suffisant pour recommander leur emploi au sein des stratégies de potentialisation des antidépresseurs. Pour les APA, Il a ainsi été retrouvé un effet favorable des stratégies de potentialisation utilisant ces molécules, qu'il s'agisse de la quétiapine, de l'olanzapine, de la rispéridone ou de l'aripiprazole.

C- Trouble psychotique:

les données sur le traitement du trouble schizo-affectif sont presque exclusivement fournies par des analyses de sous-groupes issues des études dans la schizophrénie . Il est possible qu'une meilleure utilisation de la carbamazépine en association avec un traitement antipsychotique soit indiquée pour traiter les patients agressifs souffrant de schizophrénie mais, à ce jour, aucun essai clinique randomisé contrôlé, d'une puissance statistique suffisante, n'a été conduit pour le montrer. Le divalproate de sodium est utilisé fréquemment dans le trouble schizo affectif et en

cas de résistance. Pour la lamotrigine, Deux essais cliniques d'effectifs importants conduits par l'industrie pharmaceutique n'ont pas rapporté de bénéfice à utiliser la lamotrigine comme traitement d'appoint dans la prise en charge de patients souffrant de schizophrénie.

D- Trouble de personnalité:

L'intérêt des thymorégulateurs a été particulièrement étudié dans le traitement des dimensions symptomatiques suivantes : impulsivité et comportements suicidaires, labilité émotionnelle, colère, agressivité et difficultés dans les relations interpersonnelles, celles-ci s'intégrant dans la majorité des cas dans un trouble de la personnalité de type limite ou antisociale.

les traitements thymorégulateurs pourraient permettre, sans amender le trouble de la personnalité, d'améliorer le fonctionnement global des patients présentant un trouble de la personnalité de type limite, notamment le divalproate de sodium, ou schizotypique. Cependant, L'APA a publié des recommandations pour la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de la personnalité de type limite. Les thymorégulateurs y trouvent une place très modeste .

Ainsi, si les sels de lithium, le valproate et la carbamazépine sont proposés pour le traitement des comportements impulsifs et explosifs c'est seulement en troisième intention, des recommandations ont été publiées par le NICE pour la prise en charge thérapeutique des troubles de la personnalité limite et antisociale. Aucun médicament psychotrope n'est recommandé dans ces indications en dehors du traitement d'éventuelles comorbidités, même s'il existe quelques données encourageantes avec le topiramate et la lamotrigine.

E- Effets anti suicide:

Les données les plus robustes sur la prévention médicamenteuse du suicide concernent les sels de lithium. Son effet anti-suicide a été largement démontré. Tant des études observationnelles que plusieurs méta-analyses ont montré que les sels de lithium ont un effet protecteur vis-à-vis du suicide abouti et des tentatives de suicide chez les patients bipolaires. Cependant, Il est à noter qu'un arrêt, en particulier brutal, du traitement par lithium entraîne une augmentation du risque suicidaire. Le risque suicidaire est multiplié par 20 lors de la première année suivant l'interruption des sels de lithium puis rejoint le niveau de risque équivalent à celui avant la mise en place du traitement.

F- Dimension impulsive-agressive:

L'efficacité du lithium sur le comportement agressif, en monothérapie ou en association avec des anticonvulsivants ou des antipsychotiques atypiques, est à présent démontrée sur de nombreuses populations de patients, dont les bipolaires maniaques ou mixtes, les femmes déprimées, les patients hautement agressifs ou avec des comportements d'automutilation sévère, et les adultes, enfants, ou adolescents souffrant d'un trouble déficit attentionnel avec hyperactivité. Les résultats sont concluants pour la grande majorité d'entre elles. Dans la plupart de ces études, la posologie quotidienne de lithium vise un taux sérique compris entre 0,6 et 1,2 mEq/l. La littérature dédiée à l'effet anti-agressif de la lamotrigine verse majoritairement du côté d'un effet d'atténuation du comportement agressif ainsi que pour le valproate et la carbamazépine.

II-Selon l'efficacité et la maniabilité

Lithium: reste le traitement de référence et pour lesquels l'efficacité est la mieux documentée (rang A) . Le fait de devoir pratiquer un bilan avant sa prescription pour éliminer les contre-indications diminue sa maniabilité et la WFSBP le classerait A2.

Acide valproïque: les données issues des études randomisées permettent d'attribuer un niveau de preuve de rang A en termes d'efficacité pour le traitement des manies. Sa maniabilité et son profil de tolérance sont corrects mais ses effets tératogènes couplés au risque de survenue d'ovaires polykystiques le font se classer au rang A2.

Carbamazépine: son efficacité n'est pas contestable. En revanche, sa maniabilité rend son utilisation plus complexe du fait d'une relative mauvaise tolérance lors d'une titration rapide et de ses interactions avec grand nombre de traitements, psychotropes ou non, dont les contraceptifs oraux.

l'olanzapine : a montré une efficacité similaire dans les manies avec ou sans caractéristiques psychotiques, Dans les manies euphoriques. Cependant, malgré une bonne efficacité, le profil de tolérance est marqué par une possible prise de poids rapide et la survenue d'un syndrome métabolique. Ces effets secondaires ont fait rétrograder l'olanzapine au niveau A2.

L'aripiprazole: a également bénéficié d'un grand nombre d'études versus placebo ou versus comparateur actif avec une bonne efficacité. De plus, des analyses secondaires ont montré une efficacité équivalente quelles que soient les caractéristiques cliniques de la manie. Son meilleur profil de tolérance en comparaison avec l'olanzapine lui permet de rester classé A1 . Cependant, même si le profil de tolérance métabolique est effectivement très bon, des akathisies peuvent apparaître et interférer avec la poursuite du traitement.

La rispéridone : est efficace dans les essais pour le traitement de la manie à des doses comprises entre 4 à 6 mg/j. Au-delà, la tolérance devient médiocre et les effets secondaires neurologiques extrapyramidaux sont extrêmement fréquents. De plus, la rispéridone a la particularité d'entraîner plus fréquemment que les autres APA une élévation de la prolactine. Elle reste classée RG1 si elle est utilisée aux doses recommandées.

La quétiapine : a montré une bonne efficacité c'est le seul APA à avoir obtenu également l'AMM pour les épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire , la somnolence et la prise de poids sont des effets secondaires couramment rapportés. Étant donné que l'on ne peut pas exclure la possibilité d'apparition d'un syndrome métabolique lors du traitement de maintenance du fait de la prise de poids sur des périodes courtes, la quétiapine est classée RG2

Niveaux de preuve et recommandations tenant compte du profil de tolérance pour les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dans les manies et posologies recommandées. (Adapté d'après la World Federation of Societies of Biological Psychiatry [9].)

Traitement	*Niveau de certitude*	*Niveau de recommandation*	*Posologie recommandée*
Aripiprazole	A	1	15-30 mg
Asénapine	A	2	10-20 mg
Carbamazépine	A	2	600-1 200 mg
Halopéridol	A	2	5-20 mg
Lithium	A	2	600-1 200 mg
Olanzapine	A	2	10-20 mg
Quétiapine	A	2	400-800 mg
Rispéridone	A	1	2-6 mg
Valproate	A	1	1 200-3 000 mg
Chlorpromazine	B	3	300-1 000 mg
Amisulpride	C1	4	400-800 mg
Clonazépam	C1	4	2-8 mg
Clozapine	C1	4	100-300 mg
Lorazépam	C1	4	4-8 mg
Oxcarbazépine	C1	4	900-1800 mg
Lamotrigine	E	–	50-200 mg
ECT	C1	4	
rTMS	E	–	

ECT : électroconvulsivothérapie ; rTMS : stimulation magnétique transcrânienne réitérée.

III-Selon les interactions pharmacocinétiques :

Lithium: Du fait de la faible marge thérapeutique du lithium, toutes les interactions pharmacocinétiques susceptibles de diminuer l'élimination rénale sont

susceptibles d'induire des phénomènes de toxicité par surdosage. c'est le cas des diurétiques , les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anti-inflammatoires non stéroïdiens. à l'exception du sulindac et de l'aspirine. une baisse des concentrations de lithium s'observent lors de traitement par mannitol, acétazolamide ou théophylline. Par ailleurs, certains médicaments peuvent contenir de grandes quantités de sodium, comme par exemple le bicarbonate de sodium et d'autres antiacides. Cela a pour conséquence d'induire un abaissement de la lithiémie par effet d'entraînement de l'augmentation de l'élimination du sodium su l'élimination du lithium.

le valproate : inhibe le métabolisme de la lamotrigine et de la quétiapine. Le métabolisme du valproate est accéléré par la phénytoïne et par la carbamazépine. Une induction enzymatique avec accélération du métabolisme a aussi été observée avec le phénobarbital et dans une moindre mesure le topiramate.

La carbamazépine : elle a un effet inducteur enzymatique sur une série d'isoformes du cytochrome P450. une baisse de l'action thérapeutique du traitement concerné ne se limitent pas aux psychotropes et concernent d'autres médicaments. La liste est très longue et justifie une vérification systématique lors de co-prescription de carbamazépine et d'un autre médicament. L'effet inducteur s'applique aussi aux oestroprogestatifs et progestatifs : lorsque ceux-ci sont utilisés comme contraceptifs, le risque d'inefficacité est élevé. Deux études récentes comparant une association de carbamazépine avec pour l'une, de l'olanzapine et pour l'autre, de la rispéridone, versus placebo se sont avérées négatives du fait vraisemblablement d'une augmentation du catabolisme de l'APA par la carbamazépine, réduisant ainsi l'efficacité de ces derniers.

La lamotrigine : Les inducteurs de l'iso-enzyme UGT1A4 assurant le métabolime par glucuroconjugaison de la lamotrigine, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine,

la phénytoïne entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine . Celle-ci a aussi des capacités inductrices enzymatiques qui peuvent entraîner une réduction modérée des concentrations de valproate et des contraceptifs oestroprogestatifs ainsi qu'une réduction dont l'ampleur reste encore à apprécier des concentrations de quétiapine. Par inhibition de cette même iso-enzyme UGT1A4, la sertraline et le valproate sont responsables d'une augmentation des concentrations de lamotrigine.

IV-Selon les contre indications :

Traitement	Lithium	Carbamazépine	Valpromide Valproate
Contre-indications absolues	Insuffisance rénale même modérée (clairance de la créatinine < 85 mL/minute) Déplétion hydro-sodée, hyponatrémie Régime sans sel ou peu salé Coronaropathie sévère Association aux salidiurétiques Insuffisance cardiaque instable, Allaitement	Troubles de la conduction cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire) Antécédent de porphyrie aiguë intermittente Antécédent d'aplasie médullaire Association aux IMAO (structure proche des IMAO, attendre 14 jours après l'arrêt des IMAO pour l'introduire) Hypersensibilité connue	Hypersensibilité connue Hépatite aiguë Hépatite chronique Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère Porphyrie hépatique Association à la méfloquine Association au millepertuis
Contre-indications relatives	HTA Épilepsie Hypothyroïdie Grossesse avec risque de cardiopathie congénitale d'Ebstein (1er trimestre)	Allaitement Grossesse (1er trimestre : faire le rapport bénéfice risque, supplémenter en acide folique et faire un suivi gynécologique à la recherche de malformation du tube neural) Insuffisance hépatique sévère Glaucome à angle fermé Adénome de prostate	Association à la lamotrigine Allaitement Grossesse (1er trimestre : faire le rapport bénéfice risque, supplémenter en acide folique et faire un suivi gynécologique à la recherche de malformation du tube neural)

V-Selon les effets secondaires :

Les principaux effets secondaires à cours et long terme des différentes molécules participeront au choix du traitement .

Le lithium est associé à un risque accru de défaut de filtration rénale, d'hypothyroïdie, d'hyperparathyroïdie , de diabète insipide néphrogénique , d'acné ,

de psoriasis, de prise de poids et des tremblements fins d'action et/ou de posture. Avec le risque de malformations congénitales et le risque de toxicité.

L'acide valproïque reste en principe à éviter chez les femmes en âge de procréer à cause de son fort potentiel tératogène dose dépendant et du risque de survenue d'ovaires polykystiques. une thrombopénie et des troubles de la coagulation, des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées et gastralgies peuvent survenir.

la carbamazépine n'est plus un traitement de première intention à cause de ses effets secondaires: effets hématologiques (comme l'agranulocytose et la thrombopénie, la leucopénie) et hépatiques (hépatite médicamenteuse). risque d'ataxie cérébelleuse., Des troubles de la conduction, Le risque d'hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est fréquent

Lamotrigine : le risque principal est cutané, syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson et qui surviennent habituellement au début dutraitement (8 premières semaines) .

VI-Selon l'age

- Sujet âgé :

La HAS recommande de vérifier soigneusement la présence de comorbidités associées, notamment la présence d'une maladie neurologique, la présence d'un diabète.

Les principes du traitement d'un épisode maniaque d'un sujet âgé sont identiques à celui d'un sujet jeune en prenant en compte l'évolution sous traitement des épisodes antérieurs.

La HAS recommande que la posologie des traitements prescrits soit adaptée à la tolérance cardiovasculaire et neurologique (risque de chutes), à la clairance rénale (lithium) et/ou à la fonction hépatique (divalproate de sodium, valpromide) qui sont modifiées chez le sujet âgé et modifient le métabolisme de nombreux médicaments.

La carbamazépine est efficace sur les symptômes psycho-comportementaux globaux et sur les sous-domaines d'agressivité, d'hostilité et possiblement d'agitation, aussi chez les patients dont la démence présente des composantes d'agitation, de fureur, d'agressivité et de labilité thymique. Une amélioration du comportement peut être attendue dans les 2 à 4 semaines au plus tôt. Des doses assez faibles peuvent être utilisées (200 à300 mg/j). Les études suggèrent que la posologie efficace se situe entre 300 et 600 mg/j pendant plus de 6 à 8 semaines.

Le valproate de sodium est utilisé de plus en plus pour traiter les agitations comportementales chez les sujets âgés, et un nombre croissant d'études suggère que le valproate peut réduire sensiblement l'agitation comportementale sans effet de sédation significative ou autres effets secondaires cognitifs.

- Enfant et adolescent

Les données d'efficacité issues des essais randomisés et contrôlés menés dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent, notamment les études comparatives, sont en faveur de l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans la réduction des symptômes maniaques au cours des épisodes maniaques ou mixtes d'enfants et d'adolescents ayant un trouble bipolaire.

VII-Selon le terrain : grossesse ,allaitement :

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur une évaluation bénéfice/risque qui doit tenir compte de deux facteurs principaux :

- Le potentiel tératogène du thymorégulateur.

- Le risque sur le foetus d'une décompensation du trouble cyclique de l'humeur.

La lamotrigine reste une alternative intéressante aussi que les antipsychotiques atypiques: la quétiapine, l'olanzapine, l'aripirazole, la rispéridone.

En 2ème intention: Le lithium: risque des cardiopathies pour des expositions entre 5 et 9 semaines d'aménorrhée (SA). La carbamazépine: risque des spina bifida.

Administrer la posologie minimale efficace des thymorégulateurs et réaliser le dépistage des malformations.

Le valproate est le plus tératogène des thymorégulateurs et anticonvulsivants, si une grossesse est désirée → envisager le recours à des alternatives thérapeutiques plus sûres.

Conclusion :

Si on se réfère aux données de la littérature, on constate d'emblée leur grande hétérogénéité. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les recommandations d'experts varient d'un pays à l'autre, et surtout d'un continent à l'autre.

Il n'existe finalement pas de consensus international univoque, mais un ensemble d'arguments et de critères, à partir desquels on peut dégager une attitude pragmatique concernant le choix de thymorégulateur. La polarité des épisodes est évidemment le premier critère, ainsi que le sous-type clinique de trouble bipolaire (type I, type II, cycles rapides). Il est également important pour chaque patient de tenir compte de l'efficacité des traitements antérieurs, les éventuelles contre-indications, la présence d'éventuelles comorbidités psychiatriques, la préférence du patient et ses capacités d'observance, de suivi et des réalisations des bilans nécessaires.

Références :

1-M. Garnier*, L. Samalin*, P.M. Llorca*, Comment évaluer un thymorégulateur : concept et dessin d'étude ,La Lettre du Pharmacologue • Vol. 28 – n° 3 – juillet-août-septembre 2014.

- 2- Thomas Mauras, Marc Masson et Christian Gay ;Traitement de maintenance des troubles bipolaires, Les troubles bipolaires (2014), pages 407 à 419.

3-Gay C et Olié JP. Lithium et alternatives à la lithiothérapie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie, 37-860-D-10, 1999, 10 p.

Particularités de prescription des psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement

Antidépresseurs :grossesse et allaitement

Introduction

La grossesse et le post-partum sont des périodes particulières concernant l'utilisation des antidépresseurs chez la femme.

La prescription thérapeutique doit tenir compte :

- du risque éventuel de malformations chez le fœtus,
- de syndrome de sevrage chez le nouveau-né,
- du type d'allaitement
- du risque potentiel de la maladie mentale maternelle non traitée.

En effet, la prise d'IRS en prénatal aurait un effet sur le développement cérébral du bébé mais la dépression maternelle pendant la grossesse pourrait également affecter le développement fœtal d'ou l'intérêt de traiter une dépression anténatale.

Les recommandations de bonne pratique sont en perpétuel remaniement et leurs conclusions parfois contradictoires, et les résultats des différentes études disponibles à ce jour sont divergents.

I-Antidépresseurs et grossesse :

Les inhibiteurs de la monoamine oxidase :

Les données concernant les IMAO relèvent un risque tératogène élevé. leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse ainsi que pendant l'allaitement. Cette classe est maintenant peu utilisée en pratique courante.

Les imipraminiques :

Les trois principaux tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine) peuvent être utilisés en première intention car il existe de nombreuses études rassurantes et un recul important.

Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Des travaux rapportent une augmentation du risque de malformations cardiaques (CIA, CIV) avec la paroxétine et la fluoxétine, ce qui limite maintenant leur utilisation au premier trimestre de grossesse.

Le risque pour une mère exposée à la paroxétine d'avoir un enfant avec une anomalie cardiaque est de presque 2 % alors que ce même risque dans la population générale est estimé à 1 %.

Une autre étude est arrivée aux mêmes conclusions avec la sertraline et le citalopram, et ce surtout en cas d'association de deux IRS.

D'autres revues de la littérature et méta-analyses sont rassurantes et ont conclu que la fréquence des anomalies congénitales chez les enfants des femmes sous IRS pendant le premier trimestre de la grossesse est susceptible d'être augmentée **de façon faible, voire pas du tout**.

Concernant le risque de fausses couches, l'avortement spontané n'est pas plus fréquent que prévu dans les études sur des femmes ayant pris de la fluoxétine en début de grossesse.

Au niveau obstétrical, une étude à partir de données issues du Registre québécois des naissances a révélé que la prise de paroxétine était associé à l'apparition d'une HTA pendant la grossesse.

Ces données restent à confirmer mais elles rendent actuellement nécessaire une évaluation bénéfice risque attentive lors de la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques durant une grossesse.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :

Il existe moins de recul sur ces molécules

une association a été observée entre des mères traitées par venlafaxine au cours du second trimestre de grossesse et un petit poids de naissance.

Une étude prospective utilisant les données des services d'information de tératologie et des centres de pharmacovigilance n'a trouvé aucune différence dans les taux de malformations majeures lorsque l'on considère des grossesses avec exposition à la duloxétine.

II-Antidépresseurs et période périnatale :

Les imipraminiques :

les complications néonatales pouvant être observées sont : léthargie, hypotonie, cyanose, agitation, acidose respiratoire et hypothermie.

Il s'agit des manifestations cliniques d'imprégnation dues aux propriétés anticholinergiques (atropiniques) de ces molécules.

Ces troubles sont transitoires, le plus souvent liés à des posologies élevées, et peuvent être évités en réduisant les doses en fin de grossesse à chaque fois que cela est possible.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine :

Plusieurs travaux rapportent une augmentation du risque d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de score d'APGAR faible et d'admission en service de néonatologie pour les bébés de mères traitées par IRS.

Chez le nouveau-né exposé à un IRS pendant la grossesse, des manifestations néonatales anormales peuvent être observées pendant les premiers jours de vie.

Ces symptômes associent de façon variable une agitation, une irritabilité, des troubles du tonus (hypotonie ou hypertonie), une hyperréactivité, une somnolence, des troubles de la succion et des pleurs incessants.

Plus rarement sont décrits une hypoglycémie, des troubles de la régulation thermique, des convulsions, des difficultés respiratoires :Une augmentation possible du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du nouveau-né a été observée. Ce risque est estimé à environ 5 cas pour 1 000 grossesses avec les ISRS alors qu'il est de 1 à 2 cas pour 1 000 grossesse en population générale.

Ces symptômes peuvent être attribués soit à:

- un syndrome d'imprégnation sérotoninergique
- un syndrome de sevrage,

Cependant, il est difficile de les différencier cliniquement d'autant plus que leur délai respectif de survenue reste peu précis.

Ces ambiguïtés rendent préférable l'utilisation du terme « manifestations néonatales associées à l'exposition aux IRS » sans spécifier «imprégnation ou sevrage» et incitent à ne proposer que des traitements symptomatiques.

Les manifestations hémorragiques s'expliquent par l'inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire et seraient donc des effets « attendus » chez les patients traités par IRS.

Deux cas d'hémorragies, l'une intraventriculaire, l'autre sous arachnoïdienne rapportés chez des nouveau-nés exposés à la paroxétine confortent la nécessité de signaler cet effet indésirable au personnel soignant prenant en charge les nouveau-nés exposés.

L'hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, fréquente chez l'adulte traité, en particulier le sujet âgé, a été observée chez un enfant dans une étude.

La nécessité d'une surveillance systématique de la natrémie chez le nouveau-né ne semble cependant pas pertinente, compte tenu de l'absence de cas publiés en période néonatale.

En revanche, la surveillance néonatale de la glycémie ne paraît pas justifiée car le mécanisme d'action des IRS ne l'explique pas, elle n'a été qu'exceptionnellement décrite chez les adultes traités, et n'a été rapportée en période néonatale que lorsque l'IRS était associé à des situations susceptibles d'induire une hypoglycémie .

Certains ont préconisé l'arrêt de l'IRS quelques jours avant la date prévue pour l'accouchement mais dans deux cas publiés, l'arrêt de la paroxétine quatre jours avant l'accouchement n'a pas empêché la survenue de manifestations.

Une simple surveillance à la maternité des enfants exposés en fin de grossesse à un IRS paraît suffisante, vu que les manifestations néonatales observées sont bénignes et peuvent être prises en charge en maternité.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :

Des anomalies de l'adaptation néonatale déjà citées ci-dessus ont été observées chez les enfants de femmes traitées par venlafaxine pendant la grossesse

un cas de convulsions néonatales après une exposition intra-utérine à la venlafaxine a été documenté avec l'électroencéphalographie (EEG).

III-Antidépresseurs et allaitement :

Les imipraminiques

possible avec l'amitriptyline, la clomipramine, l'imipramine.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

L'allaitement est possible avec la paroxétine et la sertraline en première intention du fait de la faible quantité qui passe dans le lait maternel.

Au vu des données ci-dessus, ils seront de préférence introduits après le premier trimestre de grossesse.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :

Il est à éviter avec cette classe du fait du peu de données. De plus, la venlafaxine passe en quantités importantes dans le lait maternel. Il convient alors de discuter d'un changement de molécule lors d'un désir de grossesse s'il existe un souhait maternel d'allaiter.

IV-Tableaux récapitulatifs :

Molécules	1°T	2°T	3°T	Risque tératogène	Risque néonatal	Recommandations	Allaitement
Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase (IMAO)							
Iproniazide	Déconseillé			Élevé	Données cliniques insuffisantes	-	À éviter
Moclobémide	Éviter/prudence						
Toloxatone	Déconseillé						
Antidépresseurs imipraminiques							
Amitriptyline	Possible en 1re intention			Études rassurantes et recul important	Imprégnation atropinique (troubles neurologiques, respiratoires ou digestifs) et/ou sevrage néonatal	Surveillance clinique des fonctions neurologiques et digestives (risque de cassure de la courbe de poids) du nouveau-né	Possible en monothérapie
Clomipramine							
Imipramine							
Maprotiline	En 2e intention						Déconseillé
Amoxapine	Possible en 3e intention						
Dosulépine							
Doxépine							
Trimipramine							

IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; T : trimestre

FIGURE 1

Effets des IMAO et des antidépresseurs imipraminiques sur la grossesse, la période néonatale et l'allaitement

Molécules	1°T	2°T	3°T	Risque fœtal	Risque tératogène	Risque néonatal	Allaitement
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)							
Paroxétine	Que si nécessaire			-	Augmentation légère des malformations cardiaques Échocardiographie fœtale si exposition au premier trimestre	Manifestations cliniques d'imprégnation sérotoninergiques ou de sevrage (voir description texte)	Possible
Fluoxétine				Augmentation du risque de fausses couches			Déconseillé
Escitalopram							
Citalopram							
Sertraline							Possible
Fluvoxamine	En 2e intention				Peu de données		Déconseillé
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)							
Venlafaxine	En 2e intention			Retard de croissance intra-utérin	Peu de données	Hyperexcitabilité et troubles du tonus	Déconseillé
Duloxétine	En 3e intention			Pas de donnée		Peu de données	
Milnacipran	À éviter				Pas de donnée humaine		
Autres antidépresseurs							
Millepertuis	Éviter/prudence			-	Peu de données, pas d'élément inquiétant	Non connu	À éviter
Miansérine	Possible en 2° intention					Sédation chez le nouveau-né	
Mirtazapine							
Tianeptine	Éviter/prudence				Données insuffisantes	Peu de données	
Agomélatine						Non connu	

T : trimestre

FIGURE 2

Effets des IRS, IRSNa et autres antidépresseurs sur la grossesse, la période néonatale et l'allaitement

V-Recommandations pratiques selon le CRAT (centre de références sur les agents tératogènes)

En prévision d'une grossesse

Programmer une consultation pré-conceptionnelle pour :

- reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de pathologie psychiatrique déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd.
- réévaluer le bien-fondé du traitement et le réajuster si besoin.

Limiter autant que possible les associations de psychotropes en vue d'une grossesse.

Utiliser les posologies minimum efficaces nécessaires à l'équilibre maternel.

En cours de grossesse

Ne pas arrêter brutalement un traitement par psychotrope(s) lors de la découverte d'une grossesse.

Refaire le point sur la prise en charge. En effet, le bien-fondé de tout traitement chronique par psychotrope(s) en cours de grossesse doit être clairement établi.

Si un traitement est justifié :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
- Utiliser les posologies minimum efficaces nécessaires à l'équilibre maternel, sans pour autant sous-doser.
- Ne pas hésiter à augmenter les posologies si l'efficacité du traitement diminue en cours de grossesse (modifications pharmacocinétiques).
- Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement.
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes et choisir de préférence un seul médicament par classe (1 seul neuroleptique et/ou 1 seul antidépresseur et/ou 1 seul anxiolytique ...).

- Anticiper l'allaitement.

Grossesse

Si un traitement est nécessaire, les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse :

- **Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRSS) :**

le **citalopram** (Seropram®),l' **escitalopram** (Seroplex®),et la **sertraline** (Zoloft®), compatible avec l'allaitement

- **Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)** :

la **venlafaxine** (Effexor®) en 1ère intention et la **duloxetine** (Duloxétine®) en 2ème intention

- **Tricycliques** :

l'**amitriptyline** (Laroxyl®), compatible avec l'allaitement, la **clomipramine** (Anafranil®), compatible avec l'allaitement

- Autres antidépresseurs : la **mirtazapine** (Norset®).

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonatals transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né.

Pour les autres antidépresseurs les données sont beaucoup moins nombreuses et la décision de les utiliser en cours de grossesse sera prise au cas par cas.

Allaitement

On préférera les antidépresseurs suivants en cours d'allaitement car : leur passage dans le lait est faible, les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités sont faibles ou indétectables, les effectifs d'enfants allaités sous ces traitements maternels sont importants et aucun événement indésirable particulier n'est retenu à ce jour parmi ces enfants .

- Inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRSS) :
  - la **paroxétine** (Deroxat®) et la **sertraline** (Zoloft®)
- Tricycliques :
  - l'**amitriptyline** (Laroxyl®),la **clomipramine** (Anafranil®) et l'**imipramine** (Tofranil®)

conclusion

Il n'y a pas lieu d'introduire ou d'arrêter dans l'urgence un antidépresseur, d'autant plus pendant la grossesse ; le temps de la réflexion est toujours possible et souhaitable.

Plusieures études concernant les IRS soulignent que le risque pour le bébé lié à la dépression maternelle non traitée serait non négligeable par rapport au risque du médicament lui-même .

Références :

1-Anick Bérard, Élodie Ramos ; Antidépresseurs et grossesse Risques et bénéfices pour la mère et l'enfant ;MEDECINE/SCIENCES 2007 ; 23 : 957-60.

2-Brigitte Martin, Martin Saint-André ; Neuroleptiques: Grossesse et allaitement ; Québec Pharmacie vol. 56 n° 5 septembre 2009.

3-Lancini J , Linkowski, L GUNAIKEIA ; Psychotropes , grossesse , allaitement et conséquences neurodéveloppementales : une revue de la littérature (2parties) vol 17 n°3 2012.

Neuroleptiques: Grossesse et allaitement

Introduction

La prise en charge d'une patiente recevant un neuroleptique en cours de grossesse relève d'une problématique générale concernant les pathologies chroniques et la grossesse.

Les craintes les plus fréquemment avancées concernent les effets malformatifs des médicaments. Malheureusement, ces craintes conduisent souvent à des allègements de traitements, avec comme prix, le déséquilibre psychique de la mère.

La réflexion se situe donc bien au cœur de l'évaluation bénéfice/risque, ou la chronologie du raisonnement doit privilégier en premier lieu la réussite thérapeutique maternelle en l'adaptant au mieux à son état de grossesse.

I-Neuroleptiques et grossesse

A- Chez le fœtus

1-neuroleptiques classiques

Les Phénothiazines ne semblent pas être responsables de risque accru de malformations congénitales majeures. Il y a quelques années, un risque de malformation cardiaque avait été évoqué pour cette famille mais ceci est controversé. Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène pour la Chlorpromazine largement utilisée pendant la grossesse. L'halopéridol est à préférer en raison de son potentiel sédatif et hypotensif moindre et ne serait pas tératogène selon les rares publications à son sujet. Une association avec une malformation des membres a été suggérée mais

n'a pas été confirmée. Ainsi la chlorpromazine et l'halopéridol sont considérés comme les neuroleptiques de référence pendant la grossesse.

Les formes injectables de neuroleptiques peuvent être à l'origine d'hypotension maternelle sévère et de bradycardie fœtale et sont donc à éviter pendant la grossesse.

2- neuroleptiques atypiques

les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les antipsychotiques atypiques sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures. Le plus grand nombre de grossesses sous APA a été rapporté sous clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone.

La plupart des cas de femmes traitées par **olanzapine** pendant la grossesse ne montre pas de risque de malformation. Dans la littérature nous retrouvons quelques cas rapportés de : dysplasie, méningocèle, et anomalie cardiaque tel qu'un défaut du canal atrio-ventriculaire. Coppola et al ne retrouvent pas d'élévation du risque tératogène chez les enfants exposés in utéro à la **rispéridone**, L'utilisation de la **clozapine** n'est pas non plus associée à une conséquence tératogène quelconque. Einarson et Boskovic ne retrouvent que 22 malformations non spécifiques sur 523 enfants exposés in utéro à la clozapine. Concernant la **quiétapine,** l'étude de McKenna et al conclue sur l'absence de risque tératogène par rapport à la population de référence. Un cas rapporté d'une jeune femme de 24 ans traitée par ce médicament au cours de deux grossesses montre que son utilisation à faible dose durant la gestation est possible et ne s'accompagne pas d'anomalies.

L'**aripiprazole** et la **palipéridone** sont les derniers antipsychotiques et seulement quelques cas de grossesse sous ces molécules ont été rapportés sans montrer de malformation excessive. Cependant pour l'aripiprazole les données du laboratoire montrent un risque de retard d'ossification du squelette et d'un plus petit poids de naissance dans une étude menée chez les rats et les lapins. De plus Kulkarni et al ont

rapporté deux cas de grossesses exposées à l'aripiprazole avec anomalies de fermeture du tube neural, ces grossesses ont été interrompues par fausse couche.

Aucune donnée spécifique n'est retrouvée pour l'**amisulpride.**

B-Les risques chez la parturiente

- **Effets obstétricaux**

Il serait plus fréquent de retrouver des **fausses couches spontanées chez les** parturientes prenant des neuroleptiques par rapport aux femmes de la population générale. Le risque serait multiplié par deux selon l'étude de Ciav-Citrin, le même résultat est trouvé pour les naissances avant terme. Lin et al ont étudié le risque de prématurité chez les parturientes schizophrènes traitées par neuroleptiques. Ils remarquent que le taux de **prématurés** est augmenté pour les grossesses sous neuroleptiques de première génération. Au contraire aucune conséquence n'est retrouvée pour les secondes générations.

- **Effets systémiques**

Le principal effet indésirable des neuroleptiques, et qui sera à surveiller chez la parturiente, est la **prise de poids.** En effet l'excès pondéral sera associé à un risque accru de **diabète gestationnel** (Boden et al). Les secondes générations seront particulièrement à surveiller concernant ce gain de poids. Un risque d'hypertension artérielle est aussi évoqué. En effet, l'obésité chez la mère est associée à un **risque d'hypertension artérielle, de diabète, de pré-éclampsie et d'accouchement par césarienne.**

C-Neuroleptiques et période périnatale :

1-neuroleptiques classiques

La plupart des NLP sont responsables **d'effet néonataux** : si le traitement est maintenu à forte doses jusqu'à l'accouchement, il sera possible de retrouver chez le nouveau-né : - des **signes atropiniques** (notamment des troubles digestifs comme un retard de l'émission du méconium voire iléus paralytique, tachycardie, distension vésicale, agitation,…). Ces effets sont majorés par la prise de correcteurs comme le trihéxyphénidyle (Artane®) ou la tropatépine (LEPTICUR®). Leur utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée.

- des **signes extrapyramidaux** (hypertonie, mouvements anormaux…)
- une **sédation**

Ces manifestations, témoignant d'une imprégnation et/ou d'un syndrome de sevrage, s'estompent généralement dans les 10 jours, à part un syndrome extrapyramidal dont la persistance durant plusieurs mois a été décrite.

Les signes atropiniques sont les plus fréquents et principalement retrouvés avec la famille des Phénothiazines. De plus, quelques cas de dépression respiratoire ont été notés, surtout lors de polythérapie. Pour les butyrophénones nous pouvons aussi retrouver de tels signes à la naissance sans signes atropiniques, l'halopéridol entrainant majoritairement des effets extrapyramidaux. Kohen et al ont décrits un syndrome rare chez le nouveau-né consistant à une détresse respiratoire, difficultés d'alimentation, « floppy syndrome », hypertonie, symptômes extrapyramidaux, tremblement, mouvements anormaux, irritabilité et agitation qui se résolvent généralement en quelques jours.

2- neuroleptiques atypiques

L'**olanzapine** et la **rispéridone** et la **clozapine** peuvent entrainer les mêmes symptômes néonataux que les premières générations pour une utilisation jusqu'au terme de la grossesse : signes atropiniques, extrapyramidaux et sédation.

Une légère augmentation du poids à la naissance a été rapportée chez les enfants exposés à l'olanzapine in utéro. Dans l'étude de Newham et al, une plus grande incidence de grande taille est mise en évidence par rapport à un groupe témoin.

Yaeger et al ont décrit une élévation du risque d'hypoglycémie et de macrosomie s'accompagnant d'une dystocie des épaules et d'un traumatisme à la naissance (tels que des fractures et paralysies des nerfs). La prise de poids par la parturiente et le diabète gestationnel sont des facteurs importants de ces risques.

D'après la méta-analyse de Gentile et les conclusions de l'étude de Newham et al, le risque de macrosomie à la naissance est significativement plus présent chez les nouveau-nés exposés in utéro aux antipsychotiques atypiques par rapport ceux exposés aux premières générations.

Une petite diminution dans les tests neuro-moteurs a été signalée chez des bébés après une exposition intra-utérine à des antipsychotiques. Les auteurs n'ont pas pu déterminer si la diminution des performances du test était associée à la prise du médicament lui-même ou indépendante .

Pour les nouveau-nés ayant été exposés jusqu'à la naissance à la **clozapine**, il existe également un risque théorique de leucopénie.

Un nourrisson est né à terme après une exposition à l'**aripiprazole** jusqu'à 11 semaines d'aménorrhée (SA) et son développement a été signalé comme normal jusqu'à un an de vie.

II-Neuroleptiques et allaitement

1-neuroleptiques classiques

Les phénothiazines passent dans le lait. Il existe un risque d'accident néonatal avec léthargie et hypotonie lors d'allaitements. L'allaitement est possible sous surveillance clinique du bébé avec halopéridol et chlorpromazine.

2- neuroleptiques atypiques

L'allaitement par des femmes sous antipsychotiques est généralement associé avec peu d'effets indésirables chez les nourrissons. Le rapport de concentration lait/plasma est le plus élevé avec la **clozapine**. La dose relative d'antipsychotique ingérée par un enfant a été estimée entre 0,2% et 2,4% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg pour l'**halopéridol**, 6,1% et 10,7% pour l'**amisulpride**, 0,2% et 2,7% pour l'**olanzapine**, 2,8% et 4,7% pour la **rispéridone** et < 1% pour la plupart des autres antipsychotiques. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous antipsychotiques atypiques, exposés ou non in utero.

III-Tableaux récapitulatifs :

<table>
<tr><th>Molécules</th><th colspan="3">1°T | 2°T | 3°T</th><th>Risque tératogène</th><th>Risque néonatal</th><th>Allaitement</th></tr>
<tr><td>Halopéridol</td><td colspan="3" rowspan="2">En 1re intention</td><td rowspan="2">Données nombreuses et rassurantes</td><td>Pas de signe atropinique ni de sédation</td><td rowspan="2">Possible sous surveillance médicale</td></tr>
<tr><td>Chlorpromazine</td><td rowspan="2">Peu de sédation</td></tr>
<tr><td>Fluphénazine</td><td colspan="3" rowspan="7">Possible en 2e intention</td><td rowspan="7">Peu de données mais aucun élément inquiétant signalé</td><td rowspan="2">Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Penfluridol</td><td rowspan="2">Pas de signe atropinique chez le nouveau-né</td></tr>
<tr><td>Pimozide</td></tr>
<tr><td>Pipampérone</td><td rowspan="2">Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Propériciazine</td><td rowspan="2">Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation</td></tr>
<tr><td>Loxapine</td></tr>
<tr><td>Pipotiazine</td><td rowspan="2">Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Zuclopenthixol</td><td>Pas de données</td></tr>
<tr><td>Ciamémazine</td><td colspan="3" rowspan="3">Possible en 2e intention</td><td rowspan="3">Peu de données mais aucun élément inquiétant signalé</td><td rowspan="2">Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation</td><td rowspan="3">Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Levomépronazine</td></tr>
<tr><td>Flupenthixol</td></tr>
<tr><td>Tiapride</td><td colspan="3" rowspan="2">Déconseillé</td><td rowspan="2">Troubles de rythme cardiaque</td></tr>
<tr><td>Sulpiride</td><td>Démontré chez le rat</td><td>Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation</td></tr>
</table>

T : trimestre

<table>
<tr><th>Molécules</th><th>1°T</th><th>2°T</th><th>3°T</th><th>Risque tératogène</th><th>Surveillance</th><th>Conséquences obstétricales</th><th>Risque néonatal</th><th>Allaitement</th></tr>
<tr><td>Olanzapine</td><td colspan="3">Possible en 1° intention</td><td>Données rassurantes</td><td>-</td><td rowspan="6">Effets indésirables métaboliques (prise de poids, diabète gestationnel, augmentation du poids de naissance)</td><td>Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation</td><td>Envisageable</td></tr>
<tr><td>Rispéridone</td><td colspan="3">Possible en 2° intention</td><td>Peu de données, aucun élément inquiétant</td><td>-</td><td>Pas de signe atropinique</td><td>Possible sous surveillance médicale</td></tr>
<tr><td>Clozapine</td><td colspan="3">Envisageable si bénéfice maternel</td><td>Données rassurantes</td><td>NFS mère</td><td>Signes atropiniques, leucopénie, sédation</td><td>Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Quétiapine</td><td colspan="3">Possible en 3e intention</td><td>Peu de données, aucun élément inquiétant</td><td>-</td><td>Symptômes de sevrage</td><td>Envisageable</td></tr>
<tr><td>Amisulpride</td><td colspan="3">À éviter</td><td>Pas de donnée</td><td>-</td><td>Signes de sédation et extrapyramidaux</td><td rowspan="2">Non recommandé</td></tr>
<tr><td>Aripiprazole</td><td>À éviter</td><td colspan="2">En 3e intention</td><td>Hernie diaphragme chez le rat</td><td>Echo fœtale du diaphragme</td><td>Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation</td></tr>
</table>

NFS : numération formule sanguine ; T : trimestre

IV-Recommandations pratiques :

- la contraception est conseillée chez les patientes psychotiques qui ne sont pas en rémission.
- Une grossesse sous neuroleptiques doit être programmée, et faire l'objet d'une consultation préconceptionnelle avec concertation pluridisciplinaire (psychiatre et obstétricien) pour pouvoir adapter de façon optimale le traitement.
- Il est difficile de suspendre un traitement par neuroleptique, le risque pour la patiente étant de décompenser. Un suivi et une surveillance tout au long de la grossesse sera alors nécessaire . Le traitement ne doit pas être brutalement interrompu, ni arrêter sans l'avis d'un spécialiste.
- Il faudra dans un premier temps rassurer la patiente en lui rappelant qu'aucun argument important n'a montré d'augmentation de risque tératogène particulier pour ces médicaments. Ceci explique qu'aucune de ces molécules ne soient contre-indiquées aujourd'hui pendant la grossesse .
- Il est recommandé d'utiliser les doses minimales efficaces d'antipsychotiques, notamment au cours du troisième trimestre de grossesse, afin de diminuer le risque de complications néonatales tout en assurant l'équilibre psychique maternel.
- Classiquement, l'halopéridol est considéré comme ayant un faible risque tératogène, et sera donc préféré chez la femme enceinte aux antipsychotiques de seconde génération pour lesquels on ne dispose pas de recul suffisant.
- Une monothérapie sera privilégiée.
- Selon le CRAT : les trois molécules les mieux connues pendant la grossesse sont : la chlorpromazine, l'halopéridol et l'olanzapine. Si ces molécules ne conviennent pas à la patiente (pour des raisons de tolérance, de moindre

efficacité ou de problème d'observance) d'autres neuroleptiques pourront être utilisés notamment la rispéridone et la clozapine.

- Certaines molécules, comme l'olanzapine et la clozapine, ne semblent pas associées à un risque de malformation foetale. En revanche, elles pourraient générer des diabètes gestationnels, lesquels augmentent le risque de mortalité périnatale et de prématurité.
- Réduire les posologies voire arrêter les antipsychotiques pour certaines équipes cinq à dix jours avant l'accouchement, afin d'éviter les syndromes extrapyramidaux chez l'enfant, mais rester vigilant en post-partum en raison du risque de rechute.
- Les correcteurs antiparkinsoniens atropiniques doivent être exclus si possible.
- Il est recommandé d'éviter les formes injectables car elles peuvent être responsables d'hypotension chez la parturiente et d'anomalies du rythme cardiaque chez le foetus.
- Les formes à libération prolongée seront évitées devant le manque d'information à leur sujet.
- Au vu des effets néonataux potentiels (effets atropiniques, troubles extrapyramidaux et sédation), l'accueil du nouveau-né par le pédiatre de la maternité doit être prévu et une surveillance particulière sera nécessaire.
- Discuter le mode d'allaitement en fonction de la nécessité de maintenir un traitement antipsychotique. La clozapine est contre indiquée pendant l'allaitement.

Références :

1- Lancini J , Linkowski, L GUNAIKEIA ; Psychotropes , grossesse , allaitement et conséquences neurodéveloppementales : une revue de la littérature (2parties) vol 17 n°3 2012.

2- Philippe Roche. Schizophrénie, grossesse et neuroleptiques. Médecine humaine et pathologie. 2005. ffdumas-00638751f.

Thymorégulateurs: grossesse et allaitement

Introdutcion

De nombreuses femmes en âge de procréer posent le problème de la thymorégulation lors de la grossesse, du fait des risques de malformations congénitales, en particulier au premier trimestre.

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur une évaluation bénéfice/risque qui doit tenir compte de deux facteurs principaux :

- Le potentiel tératogène du thymorégulateur.
- Le risque sur le foetus d'une décompensation du trouble cyclique de l'humeur.

L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque!

Les **thymorégulateurs les mieux connus** en cours de grossesse comprennent: La lamotrigine et Les antipsychotiques atypiques: la quétiapine, l'olanzapine, l'aripirazole, la rispéridone

En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de ces molécules, on pourra envisager en **2ème intention** :**Le lithium(** risque **des cardiopathies** pour des expositions entre 5 et 9 SA)

I-La lamotrigine :

1-Lamotrigine et grossesse

La lamotrigine est utilisée dans le traitement de l'épilepsie et dans les troubles bipolaires.

Ses effets indésirables sont notamment **cutanés** (parfois sévères). Ils surviennent généralement pendant les premières semaines de traitement ou en cas d'augmentation brutale des concentrations plasmatiques (augmentation importante des posologies, adjonction d'acide valproïque, post-partum...).

Les données actuelles restent centrées sur le traitement de femmes épileptiques, et peu de résultats équivalents sont disponibles pour les femmes bipolaires.

Les données publiées sur le risque tératogène et les effets néonataux chez les femmes exposées à la lamotrigine en cours de grossesse sont très nombreuses et **rassurantes**.

→ **L'utilisation de la lamotrigine est possible quel que soit le terme de la grossesse.**

Par contre, il y a un risque de **sous dosage (**par l'augmentation de la clairance du médicament)**.** →Une surveillance attentive (clinique +/- plasmatique, adaptation des posologies…) est donc recommandée pendant la gestation pour éviter une inefficacité du traitement et donc une rechute de la pathologie.

Réajuster la posologie de la lamotrigine dans le mois qui suit l'accouchement si elle a été augmentée en cours de grossesse, pour **éviter un surdosage maternel**.

Aucun déficit cognitif n'est relevé, à ce jour, lors d'un suivi des enfants exposés pendant la grossesse jusqu'à six ans.

2-Lamotrigine et allaitement :

La conduite à tenir n'est pas univoque.

Arguments en faveur de l'allaitement chez une femme traitée par lamotrigine :

- Près de 200 nouveaux-nés allaités de mère sous lamotrigine sont rapportés dans la littérature. Ils semblent bien portants.

- Le bénéfice de l'allaitement maternel est donc un paramètre à prendre en compte.

  Arguments en défaveur :

- La lamotrigine passe via le lait et peut s'accumuler chez le nouveau-né allaité en raison de l'immaturité de son métabolisme hépatique. Ceci est majoré chez le prématuré.
- La lamotrigine a des effets indésirables, dont notamment une somnolence, une hépatotoxicité et une toxicité cutanée.
- Selon certains, l'allaitement sous lamotrigine devrait être soigneusement évalué, vu l'augmentation du risque d'éruption cutanée potentiellement fatale rapportée chez des enfants épileptiques traités avec la lamotrigine.

II-Antipsychotiques thymorégulateurs

l'olanzapine, la quétiapine, l'aripirazole et la rispéridone ont obtenu l'AMM dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et dans la prévention des rechutes chez les patients ayant répondu à ce traitement lors d'un épisode aigu.

Ils sont Indiqués dans : le traitement de la schizophrénie, le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, La prévention des rechutes chez les patients ayant répondu à ce traitement lors d'un épisode aigu d'un trouble bipolaire et Leurs effets indésirables sont notamment une sédation, de type extrapyramidal et atropinique.

1-Antipsychotiques et grossesse :

Ils peuvent être maintenue quel que soit le terme de la grossesse en utilisant la posologie minimum efficace nécessaire à l'équilibre maternel et en limitant autant que possible les associations de psychotropes.

Pour le Risque de malformations: Les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

Pour l'Effet néonatal: des signes extrapyramidaux, atropiniques, et sédation sont possibles.

2-Antipsychotiques et allaitement :

Les molécules sont excrétée dans le lait. Mais la quantité ingérée via le lait est faible.

Dans la littérature, aucun événement particulier n'est signalé chez des enfants allaités de mères traitées.

Au vu de ces éléments, l'utilisation de ces molécules chez une femme qui allaite peut éventuellement s'envisager, sous réserve que la mère ne reçoive pas d'autres médicaments sédatifs.

Réévaluer la poursuite de l'allaitement si l'enfant présente des symptômes compatibles avec le profil pharmacologique de ces médicaments (sédation ...).

Molécules	1°T	2°T	3°T	Risque tératogène	Surveillance	Conséquences obstétricales	Risque néonatal	Allaitement
Olanzapine	Possible en 1° intention			Données rassurantes	-	Effets indésirables métaboliques (prise de poids, diabète gestationnel, augmentation du poids de naissance)	Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation	Envisageable
Rispéridone	Possible en 2° intention			Peu de données, aucun élément inquiétant	-		Pas de signe atropinique	Possible sous surveillance médicale
Clozapine	Envisageable si bénéfice maternel			Données rassurantes	NFS mère		Signes atropiniques, leucopénie, sédation	Non recommandé
Quétiapine	Possible en 3e intention			Peu de données, aucun élément inquiétant	-		Symptômes de sevrage	Envisageable
Amisulpride	À éviter			Pas de donnée	-		Signes de sédation et extrapyramidaux	Non recommandé
Aripiprazole	À éviter	En 3e intention		Hernie diaphragme chez le rat	Echo fœtale du diaphragme		Signes atropiniques, extrapyramidaux et de sédation	

Tableau récapitulatif des effets des antipsychotiques atypiques sur la grossesse, la période néonatale et l'allaitement

III-Lithium

Chef de fil des médicaments régulateurs de l'humeur.il est prescrit en 1ère intention dans la prophylaxie du trouble bipolaire, mais il est utilisé en 2ème intention au cours de la grossesse.

Ses effets indésirables sont notamment des troubles du rythme, des dysthyroïdies, une sédation, une hypotonie et un diabète insipide et son aspect malformatif est responsable de malformations touchant essentiellement la sphère cardiaque. La maladie d'Ebstein est la plus représentée de ces malformations. Elle correspond à une anomalie de l'insertion de la valve tricuspide au niveau du ventricule droit. Cette pathologie n'est pas incompatible avec la vie mais elle est grave et elle semble surexprimée en cas d'exposition in utéro au lithium.

3-Lithium et grossesse

Le lithium est considéré comme un agent tératogène, on préférera si possible :

- ✓ soit arrêter le lithium de la conception jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (9ème SA) pour éviter une éventuelle malformation cardiaque liée au lithium.
- ✓ soit recourir à un autre traitement.

Si l'interruption du lithium pendant cette période est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel une surveillance adaptée par échographie cardiaque fœtale.

Dès la fin de l'organogenèse cardiaque (9ème SA) le lithium peut être (ré)introduit.

Si le lithium est poursuivi, la surveillance sera axée sur :

- ➢ les lithiémies maternelles. Certaines équipes proposent une lithiémie mensuelle, puis hebdomadaire le dernier mois de grossesse.
- ➢ le volume du liquide amniotique et la thyroïde fœtale (des augmentations du liquide amniotique, voire des hydramnios ont été rapportés).

Si les posologies de lithium ont été augmentées du fait de la grossesse, elles seront rétablies dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.

4-Lithium et période périnatale

Une augmentation de la prématurité est signalée.

Le « floppy baby syndrome » (syndrome du bébé mou):est une complication néonatale potentiellement grave Caractérisée par une cyanose, une faible capacité de succion, une tachypnée,une tachycardie et s'accompagne d'une mortalité éventuelle.

Des effets néonataux réversibles moins graves ont été observés: hypothyroïdies, hypotonie, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, troubles rénaux, hydramnios (résultant d'un diabète insipide)

5-Lithium et allaitement :

Dans la littérature on retrouve une trentaine d'enfants allaités de mère sous lithium. Parmi ces enfants allaités, plusieurs effets réversibles à l'arrêt de l'allaitement ont été signalés : Troubles neurologiques, TSH élevée, Hypotonie, cyanose, souffle cardiaque...

Rappelons que le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite et que la lithiémie peut augmenter notamment en cas de déplétion sodée (chaleur, fièvre, diarrhée, vomissements,...) ou de prise d'AINS (ibuprofène...).

Ces situations sont courantes chez les nourrissons et augmentent la toxicité du lithium ingéré par voie lactée.

Au vu de ces données**, il est souhaitable de ne pas allaiter en cas de traitement par lithium.**

IV-Carbamazépine

La carbamazépine est utilisée dans le traitement de l'épilepsie, des troubles bipolaires et de la douleur neuropathique.

Aspect malformatif: incidence faiblement augmentée par rapport à la population générale Par contre, la carbamazépine augmente la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural, essentiellement **des spina bifida** avec une période à risque se situant entre 4 et 6 SA.

Des malformations cardiaques, des hypospadias, des fentes labiales et/ou palatines et des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles ont également été décrits dans des études anciennes. Pour des raisons que l'on ignore, ces résultats ne sont plus observés dans les études récentes.

1-Carbamazépine et grossesse

Il est préconisé d'utiliser un autre thymorégulateur. Si aucune autre option n'est possible, l'utilisation de la carbamazépine est envisageable en particulier au-delà du 1er trimestre de la grossesse.

En cas d'exposition à la carbamazépine au 1er trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural.

2-Carbamazépine et allaittement :

Il semble préférable de choisir un autre thymorégulateur en cours d'allaitement (olanzapine, quétiapine, rispéridone).Ceci s'applique d'autant plus que l'enfant est prématuré et/ou présente une pathologie sous-jacente.

Une perte pondérale, vomissements, sédation, épisodes convulsifs et des cas d'atteinte hépatique transitoire (augmentation des gammaGT et/ou des transaminases) ont été décrits chez des nouveau-nés allaités de mère traitée par 400 mg/j de carbamazépine pendant la grossesse et l'allaitement. Aucune autre étiologie n'a été retrouvée

Si néanmoins l'allaitement est entrepris sous carbamazépine, une surveillance régulière de l'enfant est souhaitable pendant toute la durée de l'allaitement. Elle comprend :

un examen clinique (effets sédatifs, mauvaise prise de poids) et un dosage plasmatique de la carbamazépine chez l'enfant, en particulier en cas de manifestation clinique chez celui-ci.

3-Carbamazépine et période périnatale:

En théorie, la carbamazépine a un effet inducteur enzymatique qui pourrait être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né, par diminution des facteurs vitamine-K dépendants.

En cas de poursuite de la carbamazépine jusqu'à l'accouchement

→ Prévoir la prescription de vitamine K à la mère pendant les 15 derniers jours de grossesse et au nouveau-né en salle de travail.

Aspect neurodéveloppemental: A ce jour, les études ne retrouvent pas de risque neurodéveloppemental particulier chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ.

V- Valproate de sodium :

Indiqué en seconde intention dans la prévention des rechutes du trouble bipolaire.

Un risque de malformations 3 à 4 fois supérieurà celui de la population générale.

Il s'agit d'anomalies de fermeture du tube neural, de dysmorphies faciales, de fentes faciales, de crâniosténoses, de malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des membres.

Un possible risque hémorragique chez la parturiente et le nouveau-né.

Effet sur le développement psychomoteur: diminution du QI verbal, mais c'est surtout étudié chez les mères épileptiques traitées par valproate. Avec une augmentation du risque d'autisme chez les enfants exposés, qui a été décrite.

VI-Topiramate :

Le topiramate utilisé en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse entraîne un risque accru de malformations congénitales (fente palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes). L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. Les enfants exposés in utero au topiramate présentent un risque accru de faible poids à la naissance (< 2 500 g).

Molécules	1°T	2°T	3°T	Risque tératogène	Surveillance	Recommandations	Risque néonatal	Allaitement
Carbamazépine	À éviter			Spina bifida, fentes faciales, hypospadias, cardiopathies	Echographie centrée sur tube neural	Vitamine K1 en péripartum et acide folique en périconceptionnel	Coagulation, métabolisme phosphocalcique et minéralisation osseuse	Possible
Lamotrigine	En 1° intention			Fentes palatines			RCIU, microcéphalie	À éviter
Lithium	Eviter entre 4 et 9 SA	Possible en 2e° intention		Malformations cardiaques, hydramnios, goitre thyroïdien	Echographie cardiaque fœtale et mesure de la quantité de liquide amniotique	Lithiémies maternelles. Acide folique en périconceptionnel	Prématurité, hypotonie, hypothyroïdie, cyanose, hypothermie, troubles du rythme cardiaque	Déconseillé
Acide valproïque et dérivés	Déconseillé			Craniosténose, dysmorphie, fentes faciales, spina bifida, malformations uro-génitales, cardiaques, rénales et membres	Echographie fœtale Bilan d'hémostase et hépatique avant l'accouchement (mère) et à la naissance (bébé).	Acide folique en périconceptionnel Concentrations plasmatiques	Thrombopénie, diminution fibrinogène, hypoglycémies, atteintes hépatiques	Envisageable avec surveillance

Tableau récapitulatif des effets anticonvulsivants thymorégulateurs sur la grossesse, la période néonatale et l'allaitement

Conclusion

La lamotrigine reste une alternative intéressante dans le cas où les autres thymorégulateurs ne peuvent pas être utilisés.

Il faut administrer la posologie minimale efficace des thymorégulateurs et réaliser le dépistage des malformations.

Le valproate est le plus tératogène des thymorégulateurs et anticonvulsivants, si une grossesse est désirée → envisager le recours à des alternatives thérapeutiques plus sûres.

Références :

1-C. EVEN , E.S. DOROCANT, J. THUILE, M. KALCK-STERN , J.-D. GUELFI ; Grossesse, allaitement et thymorégulateurs : éléments de décisions et règles pour la pratique ; L'Encéphale, 2006 ; 32 : 224-30, cahier 1.

2- C. Even , E.S. Dorocant , J. Thuile , M. Kalck-Stern , J.-D. Guelfi ;Grossesse, allaitement et thymorégulateurs : éléments de décisions et règles pour la pratique ; L'Encéphale

Vol 32, N° 2 - avril 2006 pp. 224-230 ; Doi : ENC-4-2006-32-2-0013-7006-101019-200630026.

Anxiolitiques : grossesse et allaitement

Introduction

La grossesse est une période à risque de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques, notamment thymiques et anxieux , et les anxiolytiques seraient fréquemment prescrits pendant cette phase, notamment les benzodiazépines Peu d'études ont été menées, Les principales données sont issues de la base Efemeris (*é*valuation chez la *f*emme *e*nceinte des *mé*dicaments et de leurs *ris*ques ; www.efemeris.fr/) qui évalue l'usage des médicaments pendant la grossesse

Les benzodiazépines les plus fréquemment prescrites étaient des molécules à demi-vie longue (bromazépam, diazépam et prazépam), ce qui accroîtrait le risque d'hypotonie néo-natale ..

Les conséquences de l'exposition in utero aux médicaments peuvent être réparties dans trois catégories :

- la tératogénicité
- les complications périnatales,
- et les anomalies neuro-développementales.

I- Anxiolytiques et grossesse :

A-Effet Tératogène

L'exposition aux benzodiazépines au premier trimestre a été associée à une augmentation risque de fentes labio-palatines chez les nouveau-nés,

Les benzodiazépines ont été associées à la pyloro-stenose et aux atrésie des voies digestives,

- Le clonazépam : Cardiopathie congénitale, une luxation de la hanche, une obstruction de la jonction utéropoïdienne, une hernie inguinale bilatérale, cryptorchidie, un iléus paralytique de l'intestin grêle,
- Lorazépam : atrésie anale
- Alprazolam : fente labiale, hernie inguinale, hypospadias, cryptorchidie, fistule trachéo-oesophagienne, persistance du canal artériel, microcéphalie, strabisme, luxation congénitale de la hanche, trisomie 21, syndrome de Pierre-Robin, sténose pylorique, ombilical hernie, syndrome de sevrage néonatal.

B-Effet périnatale

Les benzodiazépines prescrites au 1ER trimestre de la grossesse sont suspectées d'augmenter le risque de fausse couche, de malformation, de retard de croissance,

L'exposition durant le 3ème trimestre de grossesse peut donner chez le nouveau né : deux ou trois jours qui suivent la naissance, et jusqu'à six mois.

- **Un syndrome de sevrage** néonatal aux benzodiazépines inclut :agitation, hypertonie, hyper-réfléxie, trémulations, apnée, diarrhée et vomissements,

Un syndrome d'imprégnation médicamenteuse (ou floppy-infant syndrome) peut également survenir. Il peut associer hypotonie, troubles de la succion, sédation et dépression respiratoire.

Au total, en ce qui concerne les effets périnataux, que l'exposition aux BZD soit tardive ou précoce, elle accroîtrait le risque de prématurité et de faible poids de naissance, de détresse respiratoire, de réanimation néonatale et de score d'Apgar inférieur à 7, correspondant à une détresse néonatale

C- Les effets de l'exposition aux anxiolytiques pendant la grossesse sur le développement psychomoteur de l'enfant,

Une méta-analyse récente a rassemblé quatre études évaluant l'exposition in utero aux benzodiazépines ou aux carbamates; et n'ont trouvé aucun impact sur le développement psychomoteur de ces médicaments.

Aucun déficit moteur ou cognitif n'a été observé chez les enfants à l'âge de 8 mois, et aucun effet sur le QI n'a été observé à l'âge de 4 ans.

II- Anxiolitiques et allaittement :

Le diazépam peut s'accumuler dans le lait maternel et chez le nourrisson, les effets indésirables rapportés comprennent la sédation, léthargie, perte de poids et pâleur.

Le lorazépam, l'alprazolam, le témazépam et le clonazépam sont excrétés dans le lait maternel en petites quantités.

En dehors d'un cas rapport d'apnée persistante chez un nourrisson exposé à clonazépam in utero et pendant l'allaitement maternel, des effets indésirables ont été signalés.

Une agitation a été rapportée chez un nourrisson et une légère somnolence chez un autre dont les mères prenaient du benzodiazépinesà longue demi-vie, comme le diazépam devrait être évitée lors de l'allaitement.

Tout bébé exposé aux benzodiazépines dans le lait maternel doit être surveillé,

- Risque de dépression du SNC et l'apnée.

Concernant les antihistaminiques, aucune donnée publiée n'a pu être trouvée.

Les fabricants de prométhazine ne donnent pas de conseils spécifiques sur son utilisation durant l'allaitement maternel.

Zopiclone, zolpidem et zaleplon : Tous les trois sont excrétés dans le lait maternel en petites quantités. Mais aucun effet indésirable n'a été noté chez les nourrissons exposés.

III- Les guidelines

Recommandations de la HAS /NICE :

- Devant une pénurie des données, la Haute Autorité de santé recommande de privilégier les solutions non médicamenteuses,
- Les benzodiazépines ne sont probablement pas tératogènes, mais il vaut mieux les éviter en fin de grossesse
- La prométhazine est largement utilisée, mais les données de sécurité à l'appui sont rares;

Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)

Quel que soit le terme de la grossesse, on choisira si possible :

Soit l'oxazépam (Seresta®) (benzodiazépine), soit l'hydroxyzine (Atarax®)(antiH1 sédatif) aux posologies efficaces les plus faibles possibles.

En cas d'inefficacité des options précédentes, on pourra avoir recours à une autre benzodiazépine : bromazépam (Lexomil®), alprazolam (Xanax®), diazépam (Valium®), lorazépam (Temesta®), prazépam (Lysanxia®), nordazépam (Nordaz®), clorazépate (Tranxène®) ou clobazam (Urbanyl®).

- Aspect malformatif :A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse.Les données sur les femmes enceintes exposées à l'hydroxyzine au 1er trimestre sont nombreuses et rassurantes.

- Aspect fœtal : Une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal a parfois été observée lors de prises d'une benzodiazépine aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse, en particulier à fortes doses. Ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.
- Aspect néonatal : L'administration d'hydroxyzine à forte posologie (> 100 mg/j) jusqu'à l'accouchement est susceptible d'entraîner des effets atropiniques et/ou sédatifs chez le nouveau-né.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Une association entre l'utilisation des benzodiazépines et des malformations congénitales ont été rapportées (Laegreid et al., 1990). Cependant, il y a aucune preuve cohérente que les benzodiazépines peuvent être dangereux.

La littérature disponible suggère qu'il est sécuritaire de prendre du diazépam ou du chlordiazépoxide (LIBRAX) pendant la grossesse. Il a été suggéré qu'il serait prudent d'éviter l'alprazolam pendant grossesse (Iqbal et al., 2002).

FDA / Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

Des agents de demi-vie plus courts comme : l'oxazépam, le témazépam et le lormétazépam sont préférables pendant la grossesse,

Selon certains, le lorazépam est préféré à l'alprazolam pour le traitement préventif, car sa durée d'action est un peu plus longue, il ne contient pas de métabolites actifs et il ne semble pas associé à un syndrome de sevrage immédiat et sévère chez le nouveau-né.

Pour les antihistaminiques : bien qu'aucun effet tératogène défini n'ait été associé à la prise d'antihistaminiques pendant la grossesse, la FDA ne les a pas autorisés en tant que catégorie A ou groupe sans danger. De préférence, toute utilisation de médicaments, y compris les antihistaminiques, doit être différée au

cours du premier trimestre. Si des antihistaminiques doivent être prescrits, alors les agents de première génération devraient être préférés et parmi ceux-ci, la chlorphéniramine, la dexchlorphéniramine et l'hydroxyzine devraient être le premier choix des agents.

IV- Recommandations pratiques :

Grossesse

- Les Traitements préférés sont des mesures de TCC et d'hygiène du sommeil,
- L'exposition à tout type de benzodiazépine pendant les trois premiers mois de la grossesse doit être évitée,Cependant, son utilisation pendant la grossesse n'est pas absolument contre-indiquée.
- Rappelons que dans les troubles anxieux généralisés et le trouble panique, on pourra utiliser un **antidépresseur**.
- Si un anxiolytique est indispensable, on choisira les benzodiazépines qui ont un long historique de sécurité avec la **posologie minimum efficace pour la durée du traitement la plus courte possible**. (Cela ne signifie pas « sous-doser » une patiente car cela risque d'être inefficace sans éviter les effets indésirables potentiels chez l'enfant.)
- On évitera d'associer plusieurs benzodiazépines.
- Si un anxiolytique est indispensable, on préfèrera si possible et quel que soit le terme de la grossesse :

Soit l'**oxazépam** (Seresta®) : données très nombreuses et rassurantes, et profil pharmacologique limitant son accumulation lors de prises répétées (durée d'action courte et absence de métabolite actif).

Soit l'**hydroxyzine** (Atarax®) (antiH1 sédatif).

• Si ces options ne conviennent pas (escalade posologique, nécessité de posologies d'emblée élevées…), on préférera une benzodiazépine anxiolytique de plus longue durée

• Si un anxiolytique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'équipe de la maternité devra être informée du traitement maternel (survenue éventuelle de signes d'imprégnation néonatale et/ou d'un syndrome de sevrage.

• Toujours Évaluer : L'impact potentiel d'un trouble mental non traité sur le fœtus ou le nourrisson.

Les risques liés à l'arrêt brusque des médicaments.

La Gravité des épisodes précédents, la réponse au traitement et les préférences de la patiente.

Allaittement :

- Dans chaque cas, les avantages de l'allaitement maternel pour la mère et l'enfant doivent être évalués contre le risque d'exposition à un médicament chez le nourrisson.
- Il est généralement inapproprié de refuser un traitement pour permettre l'allaitement avec un risque élevé de rechute. Le traitement de la maladie maternelle est la plus haute priorité.
- Utiliser la dose efficace la plus faible, privilégier la mono-dose, éviter la poly-pharmacie,
- Aucun effet indésirable à long terme n'a été rapporté chez les enfants exclusivement allaités dont les mères prenaient des benzodiazépines régulièrement, mais il y a eu quelques cas de sédation transitoire chez les nourrissons allaités, qui se sont améliorés dès l'arrêt de l'allaitement maternel.

- Dans les cas où des doses élevées doivent être utilisées ou si une administration répétée sera nécessaire, l'allaitement devrait probablement être interrompu.
- Les benzodiazépines à action plus courte (oxazépam,alprazolam, lorazépam) sont favorisées par rapport aux demi-vies plus longues (clonazépam, diazépam).
- L'anxiolytique de choix en cours d'allaitement est l'**oxazépam** (Séresta®), si possible dans la limite de 10 mg trois fois par jour et pour la durée le plus courte possible.
- Réévaluer la poursuite de l'allaitement si l'enfant présente des signes de sédation (somnolence, mauvaise prise de poids liée à des troubles de la succion...).
- Rappelons que dans les troubles anxieux généralisés et le trouble panique, d'autres molécules peuvent être utilisées en cours d'allaitement, comme la **paroxétine**(Deroxat®...) ou la **sertraline** (Zoloft®).
- Il est préférable de **ne pas utiliser les autres anxiolytiques** en cours d'allaitement ou de ne pas allaiter si leur usage s'avère indispensable :soit leur passage dans le lait n'est pas négligeable, avec parfois des effets indésirables signalés chez des enfants allaités. soit leur passage dans le lait n'est pas évalué, et leurs caractéristiques pharmacologiques ne permettent pas d'écarter un risque pour l'enfant allaité.

Conclusion

la prévalence de l'exposition aux anxiolytiques *in utero* ou dans la population pédiatrique a été peu étudiée , compte tenu de l'étendue potentielle de ce phénomène. De la même manière, l'évaluation de ses conséquences, particulièrement à long terme,

reste très limitée et insuffisante. Des effets différés dans le temps sont suspectés mais non encore identifiés. Il faut cependant rappeler les risques et les dangers des troubles psychiques qui requièrent parfois de tels traitements dans un but curatif et préventif.

Références :

1-Lancini J , Linkowski et Leistedt GUNAIKEIA ; Psychotropes , grossesse , allaitement et conséquences neurodéveloppementales : une revue de la littérature (2parties vol 17 n°3 2012.

2-Elefant E ; Berney ; Quel anxiolytique choisir en cours de grossesse ; 2013 CRAT(Centre de référence sur les agents tératogènes).

Protocoles thérapeutiques particuliers

LA CLOZAPINE : modalité de traitement et de surveillance

I-Introduction :

La clozapine est un neuroleptique atypique du fait de sa structure biochimique,appartenant à la famille des dibenzo-azépines, ainsi que par son profil d'action dopaminergiqueet sérotoninergique. Malgré ces effets secondaires, la clozapine est l'antipsychotique qui est associé à la plus faible mortalité (avec un suivi adapté) chez la population schizophrène du fait d'une réduction spectaculaire du suicide, due notamment à la faible incidence de l'akathisie et à la réduction impressionnante de l'impulsivité et des idées suicidaires.

II- Indications :

- Résistance aux antipsychotiques chez les patients souffrant de schizophrénie.
- Intolérance aux antipsychotiques.
- Réduction du risque de conduites suicidaires récidivantes chez les patients souffrant deschizophrénie.
- Trouble bipolaire résistant au traitement.
- Patients violents et agressifs, souffrant d'une psychose et autres affections cérébrales nerépondant pas au traitement.
- Troubles psychotiques au cours de la maladie de Parkinson en cas d'échec de la stratégiethérapeutique habituelle.

III-Contre-indications et précautions d'utilisation.

1- Contre-indications absolues :

- Antécédent d'allergie à la Clozapine.
- Agranulocytose liée à la prise de Clozapine.
- Leucopénie (GB < 3500/mm3).
- Usage concomitant de Carbamazépine (Tégrétol®).
- Épilepsie non contrôlée.
- Affection hépatique évolutive ou grave.
- Insuffisance rénale ou cardiaque grave.
- Ne pas associer avec des produits connus pour entraîner des agranulocytoses.
- Iléus paralytique.
- Incapacité du patient à se soumettre aux analyses sanguines.

2- Contre-indications relatives :

- Abus/dépendance d'alcool, de benzodiazépines, de narcotiques.
- Antécédent de leucopénie, d'agranulocytose non liée à la Clozapine.
- Pathologie de la moelle osseuse.

3- Précautions particulières :

Avec prudence lorsque le patient présente :

- Un glaucome à angle fermé.
- Une hypertrophie prostatique.
- Une intolérance glucidique ou un diabète.

4-Grossesse et allaitement :

- Il y a accumulation de la clozapine dans le foetus ; ceci pourrait augmenter les risques demorbidité périnatale.
- Dans le cas où la clozapine est prise durant la grossesse, il semble :
  - qu'il y ait un risque accru de diabète gestationnel,
  - que des ajustements de la dose soient nécessaires tout en gardant les concentrationssériques les plus basses possibles.
- La Clozapine est excrétée dans le lait maternel. Les mères traitées par Clozapine ne doivent donc pas allaiter.

5-Surveillance hématologique :

- **Fréquence des formules sanguines complètes (FSC).**

La clozapine ne peut être débutée que lorsque la numération et la formule leucocytaire sontnormales (leucocytes ≥ 3,5 x 109/L et neutrophiles ≥ 2 x 109/L), et chez qui des analyses peuvent être effectuées au moins 1x/semaine pendant les 26 premières semaines de traitement,au moins aux 2 semaines pour les 26 semaines suivantes, et au moins aux 4 semaines par la suite.

La transition d'une analyse hebdomadaire à une analyse aux 2 semaines puis aux 4 semainesdoit être évaluée sur base individuelle.

Leucocytes		Neutrophiles	Conduite à tenir
≥ 3,5 x 10^9/L	ET	≥ 2 x 10^9/L	**Continuer la clozapine.**
Entre 3 et 3,5 x 10^9/L	OU	**Entre 1,5 et 2 x10^9/L**	**Continuer la clozapine.** **Contacter le personnelinfirmier pour l'aviser du suivi.** **Contrôler la NL et la FL2x/semaine jusqu'à des valeurs normales (code vert)** **Surveiller TA, pouls, T°,signes d'infection.** **Vérifier médicationconcomitante pouvant causer une dyscrasie sanguine.**
< 3 x 10^9/L	OU	**< 1,5 x 10^9/L**	**Contacter le personnelinfirmier pour l'aviser du suivi.** Arrêt immédiat et définitifde la Clozapine Contrôler la NL et FL 1x/jjusqu'à des valeurs de code orange puis 2x/sem jusqu'àdes valeurs de code vert ou jusqu'à un minimum de 4semaines après arrêt du traitement. Surveillance médicale. Surveiller TA, pouls, T°,signes d'infection. Ne pas réexposer le patient àla Clozapine.
< 2 x 10^9/L	OU	**< 1 x 10^9/L**	**Arrêt immédiat et définitifde la Clozapine.** **Transfert en hématologie.**

III-Protocole du traitement.

1- Consentement du patient :

Le patient doit recevoir une information claire des avantages (amélioration du pronostic dans 30à 60 % des cas) et des désavantages (nécessité de réaliser des prises de sang de façon régulièrevu les risques de leucopénie, de syndrome métabolique, ...).

Il faut s'assurer qu'en cas de projet de sortie, le patient soit capable d'alerter son entourage ouun médecin en cas de symptôme infectieux (fièvre, mal de gorge, ...)

vu le risque, faible,d'agranulocytose (0,7-0,8%).
Il faut considérer un séjour hospitalier de min 18 semaines à partir du début du traitement,notamment, pour réaliser une prise de sang hebdomadaire (70-85 % des cas d'agranulocytosesurviennent endéans ce délai).L'accord du patient est indispensable au lancement du traitement.

2-Examens pré-clozapine :

Une mise au point somatique est indispensable avant d'entreprendre un traitement parClozapine.

- Une prise de sang complète et récente (datant au max d'un mois) comprenant un hémogramme, ionogramme, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, tests thyroïdiens, tests hépato-pancréatiques, lipidémie, sérologie (hépatique, syphilitique, HIV) dans les 10 jours précédant le début du traitement.

- Une numération leucocytaire (NL) dans les 10 jours précédant le début du traitement.

- Une formule leucocytaire (FL) dans les 10 jours précédant le début du traitement.

- Un ECG récent (max 3 mois si pas atcd cardio).

- Un EEG récent (max 3 mois si pas atcd neuro).

- Un récapitulatif des atcd médicaux en tenant compte des contre-indications et desprécautions particulières liées au traitement.

- Un bilan des facteurs de risque CV càd déterminer si le patient présente :

Un surpoids ou une obésité (calcul de l'IMC).

Un pré-diabète ou diabète (glycémie et hémoglobine glyquée).

Une hypertension.

Une dyslipidémie.

3-Suivi :

Test	Prétraitement	Traitement 1e année	Traitement 2e année et suivantes	Commentaires
Bilan lipidique : Cholestérol total, HDL,LDL, triglycérides, indice athérogénique.	Oui si > 3 mois	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	Perturbation du profil lipidique peut être accompagnée d'un gain de poids oud'une élévation de laglycémie. Facteurs de risque : - histoire familiale ou personnelle - obésité prétraitement
Clozapinémie: Mesurede concentration serique. Très utile afin d'optimiser un traitement mais lejugement clinique demeure primordial lors de l'ajustement des doses.		Suggestions : - 5 à 7 jours après l'atteinte d'une dose de 300 et 600mg/j - lors de l'atteinte d'une dose thérapeutique - avant, à l'ajout ou à l'arrêt d'un médicament interactif ou de tabagisme - lors de l'apparition d'effets indésirables importants - pour vérifier l'observance du traitement - en cas de surdosage		Faire le prélèvement au creux avant ladose du matin soit 12h après la dernièredose administrée au coucher. Attendre 5 à 7 jours après unchangement de posologie. Les études montrent qu'une cp> 350µg/L est associée à un taux de réponsede 52 à 64 % contre 22 % si cp< 350 µg/L. Si non réponse ou réponse partielle au traitement, viser des concentrationssériques de clozapine d'au moins 600µg/L (sans dépasser 900mg/j). Risque accru d'effets indésirables siclozapinémie> 817 µg/L.

Créatine kinase (CK)	Oui si > 3 mois	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	Élévation fréquente, non reliée à la dose. Souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques. Surveiller plus souvent si CK > 3x lanormale
Créatinine sérique	Oui si > 3 mois	No	Non	
ECG	Oui	12e semaine et Si Nécessaire.	Si Nécessaire.	
EEG	Si atcd de convulsions oude trauma crânien	Si Nécessaire, siconvulsions oumyoclonie.	Si Nécessaire.	Effets sur EEG : – ralentissement, dysrythmie, pointes ondes Aucune valeur prédictive de convulsion. Atcd à documenter.
Fonction hépatique : AST, ALT, phosphatasealcaline, bilirubine totale,GGT	Oui si > 3 mois	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	Légère augmentation chez près de 30 % des patients dans les premiers mois de traitement. Cessation de la clozapine si ALT, AST >3x la limite supérieure ou si l'élévation s'accompagne de symptômes d'hépatotoxicité.
FSC (Formule sanguine complète)	Oui si > 28 jours	Aux semaines jusqu'à la 26e semaine, ensuite aux 2 semaines pour 26 semaines	Aux 4 semaines	Cesser la clozapine si : Eosinophiles > 3,0 x 10^9/L ou plaquettes < 50,0 x 10^9/L ou leucocytes < 2,0 x 10^9/L ou neutrophiles < 1,5 x 10^9/L

Glycémie à jeun	Oui si > 3 mois	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	Hyperglycémie, glycosurie, intolérance au glucose, casd'exacerbation de diabète, diabète denovo, diabète kétoacidosique chez des patients non diabétiques. Facteurs de risque : - histoire familiale ou personnelle - obésité prétraitement - sud africain.Hypoglycémie plus raramentrapportée.
Hémoglobine glycquée HbA1c	Oui si > 3 mois	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	
Ions Na-K-Cl	Oui si > 3 mois	Non	Non	
Poids	Oui	2e et 4e semaine, ensuite aux mois	Aux 6 mois	Gain de poids plus important durant les premières semaines de traitement. Gain chez près de 50 % des patients.
Pouls	Oui	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	
Prolactine	Oui si > 3 mois	Non	Non	
Taille	Oui	Non	Non	
Tension artérielle	Oui	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	
Tour de taille	Oui	4e, 12e, 24e, 48e semaine	Aux 6 mois	

4-Dosage de la clozapine :

Vu le peu de corrélation entre la dose journalière et la clozapinémie, un dosage permet surtout de prévenir une intoxication en cas de surdosage. Néanmoins, il est recommandé de faire une clozapinémie lorsque la posologie atteint **300mg** et **600mg par jour** ou en fonction des effets thérapeutiques et des effets secondaires remarqués.

Le dosage plasmatique pour arriver au taux thérapeutique est compris entre 200 et 600µg/L. Quelques études cliniques indiquent un intérêt à viser un dosage plasmatique supérieur à 350- 400µg/L.

5-le suivi de la clozapinémie est préconisécar:

- Grandes variations inter-individuelles.
- Risque d'épilepsie.
- Beaucoup d'interactions qui peuvent modifier la concentration plasmatique.
- Surdosage peut parfois être létal :
    - Modification du rythme cardiaque.
    - Dépression respiratoire.
    - Obnubilation.

6-Posologie et augmentation des doses :

Bien que la notice propose une seule prise quotidienne vespérale, l'augmentation progressive des doses mentionnée dans le schéma ci-après propose une prise au matin et une prise au soir. Un schéma comprenant la répartition de la dose quotidienne en 3 ou 4 prises est également possible.

La pratique clinique indique qu'au-delà de la 2e semaine, l'augmentation de posologie peut se faire par palier de 50mg tous les 3 jours.

Jours	mg/j	Comprimés (mg)	08H00	22H00
1-2	25	25	1/2	1/2
3-4	50	25	1	1
5-6	75	25	1	2
7-8	100	100	1/2	1/2
9-10	125	25 100	1 1	- 1/2
11-12	150	100	1	1
13-14	175	25 100	1 1/2	- 1
15-16	200	100	1	1

7-Posologie moyenne efficace :

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450mg par jour en prises fractionnées. Après avoir atteint le bénéfice thérapeutique maximal, la dose peut souvent être revue à la baisse, mais ce, de manière prudente.

8-Posologie maximale :

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations de doses (n'excédant pas les 100mg) peuvent être effectuées jusqu'à un maximum de 850mg par jour. Cependant, il faut prendre en considération la possibilité d'une augmentation des

effets indésirables (en particulier les crises d'épilepsie) qui surviennent à des doses dépassant 450mg par jour.

9-Posologie d'entretien :

Après avoir obtenu le bénéfice thérapeutique maximum, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement avec des doses plus faibles. Il est donc recommandé de réduire prudemment la posologie.

10-Délai d'action :

Pour certains patients, l'amélioration pourra se voir dès la première semaine de traitement.Pour la majorité, la symptomatologie s'améliore lentement sur une période de 4 à 6 mois, pouvant aller jusque 12 mois.

11-Durée de l'essai :

Un essai thérapeutique d'au moins 6 mois avec un dosage sérique de la clozapine doit être fait avant de conclure à l'échec thérapeutique.

12-Reprise après une interruption de traitement :

- **Oubli ou refus d'une dose (moins de 2 heures)** :

La dose peut être administrée immédiatement si moins de 2 heures se sont écoulées. Le médecin qui déterminera la dose et l'horaire d'administration. On ne doit jamais doubler la dose.

- **Interruption de moins de 48 heures** :

La dose peut être réduite et l'horaire d'administration peut varier selon le jugement clinique du médecin. Chaque cas doit être traité individuellement.

- **Interruption de 48 heures et plus ou délai inconnu :**

Dans tous les cas, recommencer la posologie par deux fois 1/2 comprimé de 25 mg le premier jour puis, si possible, augmenter les doses plus rapidement que lors du lancement du traitement, et ce, jusqu'à la posologie habituelle.

13-Arrêt du traitement :

Les causes principales de l'arrêt sont habituellement :

- Non compliance (50 % des cas) .
- Justifiées (50 % des cas) :
- Non efficacité (1/4).
- Trouble hématologique (1/4).
- Trouble endocrinien (1/4).
- Autres : (1/4).

-Recommandations :

Si l'on envisage d'arrêter le traitement par clozapine, une réduction progressive de la dose surune période d'une à deux semaines est recommandée. La plupart du temps, un nouvel antipsychotique sera introduit à dose croissante selon la tolérance, conjointement à la baisse de la clozapine.

La clozapine possède une puissante activité anticholinergique. L'arrêt brusque ou rapide peut produire un rebond cholinergique important pouvant même, dans certains cas, causer un délirium.

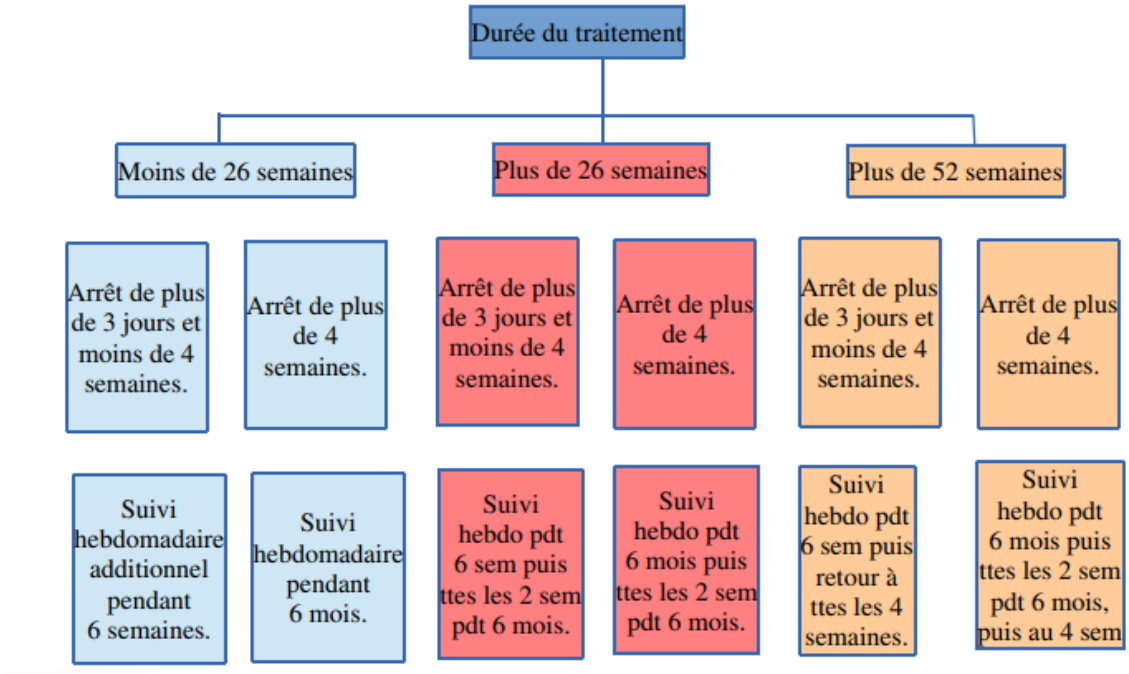
Dans tous les cas, réaliser une NL (numération leucocytaire) et une FL (formule leucocytaire)un mois après l'arrêt.

• Arrêt temporaire :

-Arrêt inférieur à deux jours : aucune disposition particulière.

-Arrêt durant de deux jours à quatre semaines : NL (numération leucocytaire) et FL (formule leucocytaire) une fois par semaine (pendant 6 semaines).

-Arrêt de plus de quatre semaines : NL (numération leucocytaire) et FL (formule leucocytaire) une fois par semaine (pendant 18 semaines).



Références :

1-Dr P. Titeca et Dr E. Stillemans. Procédure pour la prise en charge de la Clozapine, CHJT, 2008.

2- S. Stahl, Le guide du prescripteur, Ed . Flammarion, 2007. [2]

3-Carnet de surveillance hématologique, Clozapine Sandoz. [4]

LITHIUM :modalités de traitement et de surveillance

Introduction :

Métal alcalin, le plus léger des métaux solides, il se trouve en concentration très faible dans les tissus. **Introduits en thérapeutique psychiatrique dans les années 1950, les sels de lithiumconstituent le traitement de référence des troubles bipolaires.**

I-Indications :

- L'épisode maniaque: Le lithium est considéré comme le traitement à utiliser en première intention dans le traitement de la manie aiguë.
- Trouble schizo-affectif :**De nombreuses données indiquent que le lithium est efficace dans le traitement du trouble maniaque rencontré dans le trouble schizo-affectif.**
- Episode dépressif majeur :**Le lithium peut être utilisé dans les stratégies de potentialisation de l'effet de tous les antidépresseurs chez les sujets présentant une dépression résistante.**
- La dépression bipolaire : 60 à 80 % des patients souffrant de troubles bipolaires dans la phase dépressive répondaient à un traitement par sels de lithium utilisé seul.
- Traitement préventif des troubles bipolaires : L'efficacité prophylactique du lithium est aujourd'hui solidement établie. Le traitement prophylactique serait d'autant plus efficace que le lithium serait utilisé chez des sujets bipolaires type1.
- **L'intérêt des sels de lithium a également été évoqué dans l'alcoolisme, sur le traitement de l'agressivité et de l'impulsivité observées chez despatients présentant des conduites antisociales ou bien chez des sujets incarcérés.**

II-Contres indications :

- Hypersensibilité au lithium
- Insuffisance rénale(clairance < 40 ml/ min)
- Insuffisance cardiaque
- Maladie d'addison
- Allaitement

III-Effets secondaires :

- Rénaux : IR par néphropathie tubulo interstitielle chronique, syndrome polyuro-polydipsique ; Diabète insipide néphrogénique ; Modifications morpho-physiologiques du rein
- Neurologiques :Tremblement ,Symptômes extrapyramidaux ,Faiblesse musculaire, hypotonie..
- Endocriniens: hypothyroïdie, goitre, rarement hyperthyroïdie ,hyperparathyroïdie. prise de poids
- Cardio-vasculaires: trouble de rythme et de conduction
- Gastro-intestinaux: nausées , vomissements,diarrhées
- Autres: métaboliques, hématologiques, cutanées

IV-Mise en route du traitement :

1-Bilan préthérapeutique :

- Mesure de la fonction rénale (créatinémie et la clairance de la créatinine)
- La calcémie et une protéinurie

- A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement.
- Ionogramme sanguin et formule sanguine.
- ECG : mesure de l'espace QT.

Ce traitement doit être évité chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (tels qu'allongement congénital de l'intervalle QT, bradycardie, hypokaliémie.)

- Dosage de l'hormone thyroïdienne et de la TSH plasmatique (en cas de l'hypothyroïdie, elle devra être corrigée avant le début du traitement).
- EEG : risque de perturbation en cas d'atteinte du seuil épileptique ou d'antécédents comitiaux.

2-Posologie et mode d'administration :

Les doses nécessaires pour maintenir une lithiémie active varient selon les individus selon les concentrations sanguines et la réponse clinique.

- **Concentration plasmatique minimale efficace recommandée ($C_{min.}$):**

La lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mEq/l, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (forme à libération immédiate ou à libération prolongée).

- **Horaire de la concentration minimale efficace ($T_{min.}$) :**

Cet horaire diffère selon la forme pharmaceutique administrée. Avec TERALITHE 250 mg, comprimé (forme à libération immédiate), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le matin, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise de la veille au soir, et juste avant la première prise du jour ,tandis que cette concentration minimale efficace se situe le soir avec la forme à libération prolongée.

	HORAIRES DE DOSAGES	
FORMES PHARMACEUTIQUES	le matin(12 heures après la prise)	le soir (24 heures après la prise)
TERALITHE 250 mg comprimé sécable	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace	
TERALITHE LP 400 mg comprimé sécable	0,8 à 1,2 mEq/l conc. à la 12ème heure	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace

- Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie entre 0,5 et 0,8 mEq/l (ou mmol/l) varient selon les individus.La posologie initiale avec TERALITHE 250 mg comprimé forme à libération immédiate est de 2 à 3 comprimés répartis en 3 prises au cours des repas. La dose la plus élevée devant être administrée le soir. La posologie ultérieure sera adaptée à partir des lithiémies matinales déterminées 2 fois par semaine au début.
- Un tableau de correspondances posologiques est présenté pour la substitution de traitement entre TERALITHE 250 mg, comprimé et TERALITHE LP 400 mg:

POSOLOGIE QUOTIDIENNE DE TERALITHE 250 mg FORME A LIBERATION IMMEDIATE	TRAITEMENT PAR LA FORME A LIBERATION PROLONGEE TERALITHE LP 400 mg EN PRISE VESPERALE UNIQUE A 20 H
500 mg (2 cp)	600 mg (1,5 cp)
625 mg (2,5 cp)	800 mg (2 cp)
750 mg (3 cp)	800 mg (2 cp) ou 1000 mg (2,5 cp)*
875 mg (3,5 cp)	1000 mg (2,5 cp)
1000 mg (4 cp)	1200 mg (3 cp)
1125 mg (4,5 cp)	1200 mg (3 cp) ou 1400 mg (3,5 cp)*
1250 mg (5 cp)	1400 mg (3,5 cp)

- En cas de taux sériques insuffisants, la dose est augmentée par palier d'un demi-comprimé.

- Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois.

3-Surveillance au cours du traitement

- clinique: efficacité, tolérance et signes de surdosage
- biologique

- Réaliser des contrôles annuels de la créatinémie et de la calcémie
- Surveiller régulièrement la fonction cardiaque (surveillance ECG)
- Surveiller annuellement la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH)
- Assurer le maintien du taux sérique du lithium comme indiqué pour chacune des 2 formes pharmaceutiques.Informer le patient que l'apparition de polydipsie et/ou de polyurie, doit motiver une consultation. Dans ces cas, l'ionogramme et la fonction rénale seront surveillés.
- Ne pas modifier les apports sodés.En cas de modifications des apports sodés (troubles digestifs, restriction sodée, syndrome fébrile,….) surveiller la lithiémie de manière rapprochée.
- Il est indispensable d'expliquer le principe du traitement au malade car l'équilibration de la lithiémie est impossible sans la régularité des prises et la rigueur des contrôles.
- Eviter l'absorption de boissons alcoolisés.
- La prudence est recommandée chez les patients épileptiques ou traités par un médicament abaissant le seuil épileptogéne.
- En cas de céphalées persistantes et ou troubles visuels, un bilan ophtalmologique avec fond d'œil s'impose à la recherche d'un œdème papillaire.

4-Situations de prescription particulières :

- **Les patients âgés**

Les patients âgés sont particulièrement sensibles à la toxicité du lithium et peuvent présenter des effets indésirables à des concentrations habituellement bien tolérés par des patients plus jeunes.la prudence est également recommandée car l'excrétion du lithium peut être diminuée chez les patients âgés.

- **Enfants**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.

- **Femme en âge de procréer** :

Chez la femme en âge de procréer, à l'instauration du traitement, on s'assurera de l'absence de la grossesse, de la mise en place d'une contraception efficace et la patiente devra être informée du potentiel tératogène du lithium. L'absence de grossesse sera vérifiée régulièrement.

- **Grossesse** :

Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez les enfants exposés in utero au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques dont la maladie d'Ebstein.

Chez une patiente traitée au lithium souhaitant un enfant, il est conseillé de réaliser une consultation pré-conceptuelle.

- Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9ième semaine d'aménorrhée. L'arrêt du lithium doit être progressif.
- Dans le cas d'une grossesse palnifiée, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sue une période d'au moins 3mois.
- En cas de grossesse débutée sous traitement, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours. Compte tenu de la demi vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse

cardiaque, c'est-à-dire avant le 16éme jour post-conceptionnel(4 semaines d'aménorrhée et 2 jours).

- Une exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse nécessite la réalisation d'une échographie à la recherche d'éventuelles malformations.
- Si après avis du prescripteur,l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :

- Echographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations.
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre.
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles.
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements.
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et de diabète fœtal insipide rapportés).
- Dans le post-partum, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieurs à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie.

➢ **Surveillance du nouveau-né :**

Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches.

Les nouveau-nés peuvent montrer des signes de toxicité au lithium, notamment cardiaques, rénaux, thyroidiens et neurologiques(hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Une surveillance adaptée du nouveau-né sera mise en place.

- **Allaitement :**

L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez les nouveaux-nésallaités(hypotonie, hypothermie, cyanose).

- **En cas d'insuffisances rénale préexistante :**

Avant toute prescription de lithium , l'évaluation du rapport bénéfice risque fera l'objet d'une concertation entre le psychiatre et le néphrologue.

En cas d'apparition d'une insuffisance rénale :

Le contrôle de la lithiémie et de la créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine devra être plus fréquent. En cas d'aggravation rapide et/ou d'une clairance de la créatinine $\leq$ 40 ml/min, l'arrêt du lithium doit être envisagé.

- **L'association avec des médicaments pouvant augmenter la lithiémie :**

La prise concommitante du lithium avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, la carbamazépine, les diurétique de l'anse et thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est déconseillée.

V-Interactions médicamenteuses :

- **Associations déconseillées**

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques(diminution de l'excrétion rénale du lithium).
- AINS (sauf les salicylés) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
- Carbamazépine : risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium

- Diurétique de l'anse et diurétiques thiazidiques et apparentés : augmentation de la lithiémie avec signes de surdosageen lithium (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

VI-Comment réagir en cas de surdosage :

L'intoxication au lithium est un accident grave, facilité par certaines conditions : ↑ des doses, affection rénale, déplétion sodée (RSS, vomissements), médicaments pouvant modifier l'excrétion rénale, fièvre, âge avancé.

Les signes les plus courants en cas de surdosage sont les suivants : tremblement, syndrome cérébelleux, trouble de la vigilance, hyperflexie, convulsions, coma, troubles digestifs, modifications éléctrocardiographique : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT.

Une déshydratation avec troubles électrolytiques et insuffisance rénale peuvent être observés, notamment au décours des surdosages massifs.

CAT : En cas de surdosage, arrêt immédiat du traitement, l'hospitalisation est nécessaire.- Lithiémie en urgence :Signes de toxicité apparaissent au-delà de 1,2 mmol/L(pas de corrélation entre gravité et lithiémie) Un traitement d'appoint, incluant la correction du déséquilibre hydro-électrolytique doit être mis en place, si nécessaire. Les diurétiques ne doivent pas être utilisés. Dans certains cas de surdosage avec insuffisance rénale ou d'intoxication grave, le recours à l'épuration extra rénale pourra être nécessaire.

Références :

1. Cinquante ans de traitement par le lithium dir : M. SCHOU L'Encéphale Vol 26, N° 2 - avril 2000

2- Samuel Bulteau , Caroline Vigneau , Marie Bronnec ,

François Etcheverrigaray ,Brigitte Maulaz ; Modalités de surveillance des sels de lithium en psychiatrie : des guidelines à la pratique ;

Annales médico-psychologiques, janvier 2016 ; Doi : 10.1016/j.amp.2015.12.009.

ECT : GUIDE PRATIQUE

I-Introduction

ECT a fait l'objet de multiples évaluations, conférences, consensus, des recommandations d'académies et d'experts.La décision d'un traitement par ECT résulte de l'évaluation des avantages et inconvénients de l'ECT par rapport à d'autres modalités thérapeutiques.

II-Indications :

- Les états dépressifs sévères où le pronostic vital est engagé en raison de l'altération de l'état général ou d'un risque suicidaire majeur.
- Les dépressions résistantes constituent la deuxième indication préférentielle.
- L'efficacité de l'ECT sur les symptômes catatoniques est bien connue indépendamment du diagnostic étiologique. Le recours à l'ECT est souvent de deuxième intention.

D'autres registres pathologiques sont classiquement concernés, mais pour un nombre limité de malades et jamais en première intention:

- Ce sont les manies, les états mixtes, les états schizoaffectifs et certaines formes de schizophrénie, résistant à la chimiothérapie.

D'autres indications sont plus expérimentales, comme les psychoses aiguës parkinsoniennes, l'épilepsie chimio résistante.

Certains troubles graves de la personnalité doivent inciter à la prudence, car ils constituent un facteur de résistance connu au traitement des états dépressifs associés

.

L'existence de traits paranoïaques peut aussi faire craindre que la survenue d'effets secondaires cognitifs conséquents ne soit l'objet de récriminations sans fin.

Les délires interprétatifs systématisés ne sont pas une indication de l'ECT, même si l'on suspecte un état dépressif associé.

III-Contres indications :

La contre-indication relative ou absolue (exceptionnelle) est liée à l'anesthésie et/ou à l'ECT :

- ✓ en lien avec un état général trop précaire;
- ✓ ou à un processus intracérébral susceptible d'être à l'origine d'une hypertension intracrânienne et à un risque d'engagement cérébelleux.

IV-Aspects pratiques:

- La prescription de psychotropes est à limiter au maximum endébut de traitement :
  - ✓ Elévation du seuil épileptogène induit par les benzodiazépines et les anticomitiaux,
  - ✓ Le risque de confusion sous lithium, etc.

  En revanche, chez le schizophrène, les neuroleptiques doivent être poursuivis.
- **Nombre de séances** :

➢ Aucun nombre de séances n'est défini au préalable.

➢ on peut arrêter l' ECT Dès que le patient est jugé avoir atteint une réponse clinique maximale (le patient présente une amélioration clinique en plateau de telle sorte qu'aucun avantage supplémentaire n'est atteint malgré deux ou trois séances d' ECT supplémentaires).

- Un traitement par ECT implique normalement la réalisation de 6-12 séances , bien que le nombre peut parfois être moins que 3 ou plus que 20.
- Pour les non-répondants, ou pour les patients dont l'amélioration est minime après Environ six séances ; des modifications devraient être envisagées:
  - passage de unilatéral au bilatéral,
  - augmentation de l'intensité du stimulus ou
  - potentialisation de la crise par le traitement pharmacologique;
- si la non amélioration persiste après trois autres séances; on doit arrêter l' ECT .

V-ECT de Consolidation et d' Entretien :

- **La phase de consolidation** : représente la période de vulnérabilité de réapparition des symptômes.
- **La phase d'entretien du traitement** : c' est la période de 6 mois qui vient juste après la disparition des symptômes.

L' ECT de consolidation (C-ECT) , après l'ECT curative , et ECT d'entretien (M-ECT) qui vient après l' C-ECT, semblent être efficaces dans la prévention des rechutes et des récidives . Selon l'APA (The American Psychological Association) , la poursuite de l'ECT doit être pris en compte , après un succès de l'ECT curative si la pharmacothérapie a été inefficace ou dangereuse dans la prévention de rechute ou de récidive. le Peu de données actuellement disponibles indiquent que la C-ECT ou M-ECT combinée à une pharmacothérapie offre de meilleurs résultats que l'ECT ou la pharmacothérapie seule .

La durée de M-ECT nécessaire pour prévenir la récidive n'est pas précise.La M-ECT est indiquée en particulier chez ceux qui ont "une longue histoire de récidive , ou lorsque l'arrêt de l' ECT et le recours au traitement pharmacologique de consolidation a été associé avec la réapparition des symptômes. "

C-ECT et M-ECT sont généralement donnés comme un traitement ambulatoire, sur une période allant de plusieurs semaines à plusieurs mois. L' évaluation se fait par:

- La surveillance des symptômes cibles et la fonction cognitive.
- Le plan du traitement global doit être revu et le consentement doit être obtenu au moins tous les six mois.
- Une discussion de la fréquence des traitements est fortement suggéré avant de commencer C-ECT.

Un calendrier avec des ECT hebdomadaires pendant 1 mois, des ECT toutes les deux semaines pendant 2 mois, et des ECT mensuelles pendant 3 mois.En raison de la vulnérabilité de rechute dans la phase de consolidation du traitement, on pourrait ne pas suivre l'ECT à une telle fréquence prescrite. Le calendrier des ECT pourrait être guidée de façon individuelle selon l' état clinique, et si on avait des rechutes lors des tentatives antérieures qui ont été faites pour démarrer un traitement pharmacologique de consolidation.

VI- Déroulement de l'ECT :

- **Consultation pré-anesthésie et bilan pré ECT :**

Systématique avant la première ECT son intérêt est de :

- Savoir l'indication de l'ECT.
- Identifier les facteurs de risque qui peuvent augmenter les risques de sédation à travers le bilan pré ECT qui comprend :
- TDM cérébrale (éléminant tte cause d'HTIC) Rx thorax, ECG, bilan biologique (NFS ,VS, ionogramme, glycémie, bilan de crase(TP,TCK) ,Bhcg (si doute sur une grossesse)
- prendre ou de proposer des mesures qui tenterait de minimiser ce risque, y compris l'obtention des avis d'autres consultants.

- Examen du patient.
- L'annulation de l'ECT est possible si le risque de complications au cours de l' anesthésie est élevé .
- Un rapport écrit qui comprend l'histoire de la maladie, l' examen physique, la classification ASA, et les préoccupations spécifiques qui peuvent influencer le déroulement de l' anesthésie au cours de l' ECT .
- modification au niveau des médicaments (par exemple: les antidépresseurs) doit être discuté avec psychiatre.

La durée minimale du jeûne devrait être: 8 heures après un repas qui comprend la viande, frites, ou des aliments gras. Six heures après un repas léger (tels que des toasts et un liquide clair). Deux heures après liquides clairs.

Les patients à risque de déshydratation devrait avoir une réhydratation intraveineuse à commencer au début de la période pré-opératoire.Tous les diabétiques devraient avoir une surveillance glycémique . Par la suite, si indiqué, une insulinothérapie doit être débutée.La plupart des médicaments réguliers du patient doivent être poursuivis pendant la période de l'ECT. Ils peuvent être donnés avec une gorgée d'eau le matin du traitement.

-Information du patient :

- Après l' information du patient sur l' ECT, son indication chez lui , le nombre des séances , le lieu de réalisation et par la suite avoir son consentement écrit ou celui du tuteur .
- On demande que:
  - ✓ le patient doit prendre sa douche avec du savon et du shampoing la veille de chaque séance (aide à la relaxation et à bien dormir; les cheveux bien nettoyés permettent une bonne conduction électrique ; le gel utilisé à l' ECT laisse des résidus qu'on doit laver)

- ✓ éviter la tenue personnelle et mettre une tenue adaptée(casaque si possible)
- ✓Enlever le vernis à ongle et le maquillage, Enlever les montres , bijoux , et accessoire
- ✓Informer les patients de ne pas manger ni boire après minuit (pour les patients hospitalisés il faut éloigner de leur portée les aliments et les boissons ;surtout les patients schizophrènes)
- ✓Informer les patients des jours de l' ECT , et l'heur d'arrivée à l hôpital.
- ✓ les médicament à prendre et à éviter la veille ou le matin avant l'ECT .

Avant chaque séance il faut :

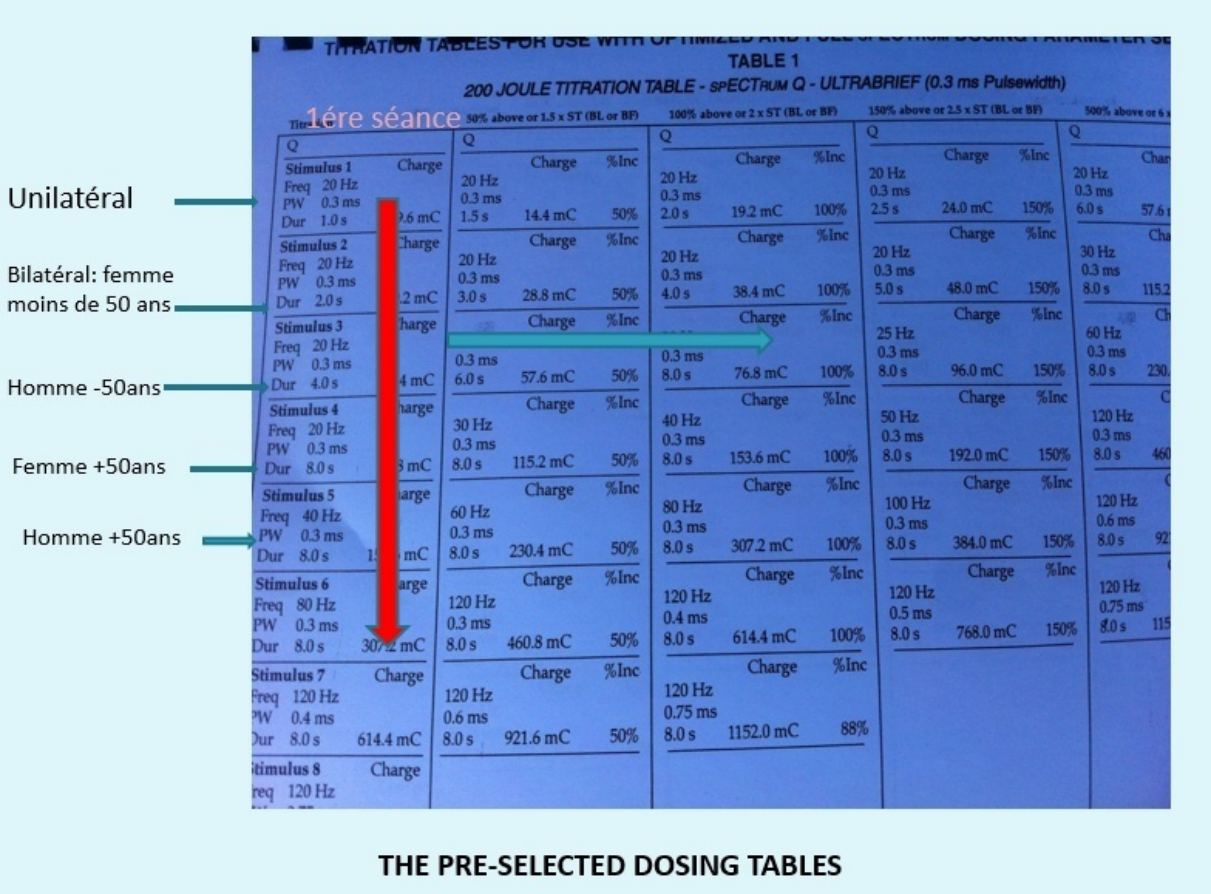
- ✓ Mesurer : Température – le pouls –la pression artérielle;
- ✓ demander le patient d'enlever sa denture ; ses lunettes(lentilles de contact);
- ✓Vider sa vessie 15 min avant la séance ;
- ✓Vérifier le dossier d' ECT , le numéro de la séance , le consentement ;le bilan pré ECT et l' avis pré anesthésique;

- **Le déroulement de la séance :**
  - Lieu : salle d' ECT au service des exploration E0 du CHU HASSAN 2
  - Opérateurs : résident en psychiatrie ; Médecin generaliste , un résident en réanimation ; et un infirmier anesthésiste.
  - Appareil de sismothérapie : Spectrum 5000Q
  - Mettre l' appareil à marche
  - Validation
  - Réglage de l'intensité du courant : 2 Méthodes :
  - Selon l' âge :normalement la valeur théorique délivré lors de la première séance est âge *2.5 en Mc. Cette intensité peut être augmenter en cas d'inefficacité lors de séance suivante.

- 2 électrodes sont posés par la suite et fixés de façon bilatérale sur la région temporale, après l'utilisation du gel conducteur .
- Une résistance (impédance) mesuré par l'appareil est à prendre en considération qui ne doit pas dépasser 1500 ohms (il existe le risque de brulure ou d'inefficacité du courant.
- Choix de la quantité d'énergie délivrée
- Age –dose : la valeur théorique délivré lors de la première séance est âge * 2.5 en Mc.
- Le titration : notion de seuil , puis stimuler à 1,5 à 3 fois au dessus.

FAVORISER LA TITRATION CAR :

- Age = critère insuffisant
- Pas de gain d'efficacité avec âge-dose
- Plus d'effets secondaires cognitifs avec âge-dose
- Plusieurs facteurs influencent le choix de la charge délivrée lors de la première séance à la recherche du seuil épileptogène :
- L' emplacement des électrodes
- Age
- Le sexe
- Pulsation utilisée (0,3-0,5-1ms)



-Surveillance de la crise

- Le principe de l' ECT est de générer une crise convulsive tonico – cloniquegénéralisée (grand mal).
- Le médecin qui va réaliser l' ECT doitêtre capable de déterminer la durée de la crise , et agir en cas d' absence de criseou en cas de criseinadéquate.
- Plusieurs moyens peuvent être utilisés pour mesurer la durée de crise :
  - la réponse motrice
  - Pressionartérielle, fréquencecardiaque
  - L' éléctroencéphalogramme
  - l' électromyogramme et la saturation en oxygène.

- Le monitoring de La crise convulsive généralisée par l' EEGest recommendée pour plusieursraisons:

  1) il reflète l'état cérébral qui est l' organeintéressé par l' ECT ;

  2)La durée de la criseenregistrée par l' EEG est 10-20 seconds plus longue quecellemesurée on observant la réponsemotrice.

  3) la réponse motrice n' est pas toujours observée facilement et parfois pas de réponse alors que la crise est présente

  4) une crise prolongée peut parfois ne pas être détectée que par l' EEG

  La durée de la phase cloniquelors d' une crise efficace doit être plus de 10 s.

SI LE PATIENT NE CRISE PAS :

- Au cours De la même séance : Augmenter la charge au palier supérieur et restimuler 30s plus tard
- La séance suivante :

✓ Arrêt anticonvulsivants+++

✓ Hyperhydratation

Références :

1-Clinical manual of electroconvulsive therapy / Mehul V. Mankad [et al.].American Psychiatric Publishing, Inc.

2-Electroconvulsive Therapy GUIDELINES FOR HEALTH AUTHORITIES IN BRITISH COLUMBIA ; Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit, http://www.mheccu.ubc.ca/

Isolement et contention en psychiatrie

Définitions

-**Isolement**: Placement du patient à visée de protection, lors d'une phase critique de sa prise en charge thérapeutique, dans un espace dont il ne peutsortir librement et qui est séparé des autres patients. Tout isolement ne peut se faire que dans un lieu dédié et adapté.

-**Contention** : Il existe plusieurs types de contentions, dont les contentions physique et mécanique.

- Contention physique (manuelle) : maintien ou immobilisation du patient en ayant recours à la force physique.
- Contention mécanique : utilisation de tous moyens, méthodes, matériels ou vêtements empêchant ou limitant les capacités de mobilisation volontaire de tout ou partie du corps dans un but de sécurité pour un patient dont le comportement présente un risque grave pour son intégrité ou celle d'autrui

Indications :

- **prévention d'une violence imminente du patient contre lui-même ou son entourage ;.**
  - L'isolement ne doit être utilisé qu'en dernier recours, pour une durée limitée, et uniquement de manière adaptée, nécessaire, et proportionnée au risque, après une évaluation du patient. Il doit être pleinement justifié par des arguments cliniques.
  - La contention mécanique ne peut s'exercer que dans le cadre d'une mesure d'isolement. Elle doit rester exceptionnelle et ne doit être utilisée qu'en dernier

recours, pour une durée limitée et strictement nécessaire, après une évaluation du patient. La mesure doit être pleinement justifiée par des arguments cliniques.

- **prévention d'un risque de rupture thérapeutique** ;
- isolement intégré dans un programme thérapeutique (d'inspiration comportementaliste) ;
- isolement en vue d'une diminution des stimulations (patients en accès maniaques) ;

Dans le cas particulier où le patient serait lui-même demandeur d'une mesure d'isolement ou de contention, celle-ci doit être évaluée au regard de la clinique et la réponse apportée doit être la plus adaptée (réassurance, accompagnement de proximité, traitement médicamenteux, séjour en espace d'apaisement ou en chambre personnelle non fermée). Si aucune alternative à l'isolement et la contention n'est envisageable, ces mesures ne peuvent être réalisées que dans les conditions précisées par cette recommandation de bonne pratique.

Contre indications :

-L'isolement ou la contention ne doivent jamais être utilisés pour punir, infliger des souffrances ou de l'humiliation ou établir une domination, et en aucun cas pour résoudre un problème administratif, institutionnel ou organisationnel, ni répondre à la rareté des intervenants ou des professionnels.

-Une attention particulière doit être portée sur l'état clinique, ce dernier pouvant ne pas être compatible avec un isolement, ni une contention, et une réflexion bénéfices-risques est recommandée lorsqu'il existe des risques liés à l'état somatique du patient, une affection organique dont le diagnostic ou le pronostic peut être grave (affection organique non stabilisée, insuffisance cardiaque, état infectieux, trouble de

la thermorégulation, trouble métabolique, atteinte orthopédique, atteinte neurologique, etc.).

isolement-punition ;

- isolement aux fins de réduction de l'anxiété et de confort pour l'équipe soignante ;
- isolement par manque de personnel ;
- absence d'indication de MCI.

Modalités de mise en œuvre :

-Seuls les patients faisant l'objet de soins psychiatriques sans consentement peuvent être isolés.

-De façon exceptionnelle et uniquement dans les situations d'urgence, il peut être possible, à titre dérogatoire, d'isoler pour des raisons tenant à sa sécurité un patient en soins libres.

-La durée de cet isolement doit être la plus courte possible, adaptée et proportionnée au risque, ne pouvant pas dépasser les 12 heures, soit le temps maximum nécessaire à la résolution de la situation d'urgence ou à l'initiation de la transformation de son régime de soins.

-L'isolement et la mise sous contention mécanique sont réalisés sur décision d'un psychiatre, d'emblée ou secondairement. Dans ce dernier cas, la décision qui pourrait avoir été prise par l'équipe soignante doit être confirmée dans l'heure qui suit le début de la mesure, après un examen médical permettant de déterminer si la mesure est justifiée, si elle doit être maintenue ou si elle doit être levée.

Il est recommandé qu'un **entretien et un examen médical** soient réalisés au moment de l'isolement ou de la mise sous contention mécanique pour :

-évaluer l'état mental, émotionnel et physique du patient, avec une attention particulière à l'état cardiaque et respiratoire

- expliquer au patient les raisons de la mesure et les critères permettant sa levée ;

-expliquer la surveillance qui sera effectuée ;

-discuter, avec l'équipe soignante impliquée dans la mise en place de la mesure, des facteurs déclenchant de l'épisode, des mesures moins restrictives employées, des raisons cliniques de l'isolement ou de la contention mécanique et de l'évolution clinique du patient en isolement ou sous contention mécanique ;

- identifier et mettre en place les soins permettant d'accélérer la levée de l'isolement ou de la contention mécanique.

Il est recommandé que le médecin soit préférentiellement le psychiatre traitant du patient dans l'unité de soins. En cas de décision prise par un interne ou un médecin non psychiatre, et durant les périodes de garde, cette décision doit être confirmée par un psychiatre dans l'heure qui suit.

Cette confirmation peut se faire par téléphone en fonction des informations échangées. Cette confirmation doit être tracée dans le dossier du patient.

Il est recommandé qu'une fiche particulière de prescription du suivi de la décision soit présente dans le dossier du patient et comporte :

- l'identité du patient ;
- la date et l'heure de début et de fin de mise en isolement et sous contention mécanique ;
- le nom de l'unité, les modalités d'hospitalisation ;
- le motif de la mise en isolement et sous contention mécanique, les risques de violence imminente ou immédiate, non maîtrisable, envers autrui ou envers lui-même,clairement tracés ;

- des précisions sur ce qui a été vainement mis en œuvre préalablement afin de justifier que la mesure est bien prise en dernier recours ;
- la recherche de contre-indications à l'isolement ou à la mise sous contention mécanique ;
- les modalités de dispensation du traitement médicamenteux privilégiant une voie per os chaque fois que possible, en situation d'urgence, en complétant la fiche de traitement ;
- les modalités de surveillance adaptées à l'évaluation des risques somatiques et psychiques ;
- les consignes devant permettre au patient de manger, de boire, d'aller aux toilettes ou de se laver clairement tracées.

- Il convient de s'assurer que les patients bénéficient d'un accès à l'alimentation, à l'hydratation et à l'hygiène.
- À l'initiation de la mesure, il est recommandé que l'indication soit limitée à 12 heures pour l'isolement et 6 heures maximum pour la contention mécanique.
- Si l'état de santé le nécessite, la décision et la fiche de prescription doivent être renouvelées dans les 12 heures pour l'isolement et 6 heures pour la contention mécanique.
- En cas de prolongation, la décision et la fiche de prescription doivent être renouvelées toutes les 24 heures en concertation avec l'équipe soignante.
- L'équipe soignante réévalue l'état clinique et peut solliciter le psychiatre pour la levée de la mesure à tout moment.
- La mesure ne doit pas être maintenue plus longtemps que nécessaire. Les isolements de plus de 48 heures et les contentions mécaniques de plus de 24 heures doivent être exceptionnels.

- Il est recommandé que le patient bénéficie au minimum de deux visites médicales par 24 heures.
- Tout isolement ne peut se faire que dans un lieu dédié et adapté
- La contention mécanique est associée à une mise en isolement. Il est recommandé qu'elle n'ait lieu que dans un espace dédié avec des équipements spécifiques et qu'elle ne se fasse qu'en position allongée.

Surveillance :

Chaque examen ou surveillance doit être consigné dans le dossier du patient où une fiche peut être identifiée stipulant le nom du soignant, la date et l'heure ainsi que les examens ou surveillances effectués. Il s'agit notamment :

- des observations et soins effectués lors des surveillances ;
- des examens médicaux pratiqués ;
- des aliments et boissons pris ;
- des soins personnels (hygiène, élimination) ;
- des traitements administrés ;
- des visites de l'équipe soignante et d'un relevé de l'état clinique.

Il est recommandé que :

- la surveillance de l'état psychique par l'équipe soignante se fasse au moins toutes les heures et puisse aller jusqu'à une surveillance continue ;
- la surveillance des paramètres physiologiques soit assurée par l'équipe soignante (tension artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, palpation des mollets, etc.) en fonction de la prescription médicale ;
- les sevrages soient pris en compte en proposant des traitements substitutifs, notamment pour le tabac.

- En cas de contention, il est rappelé que la vérification des points d'attaches, de l'état cutané et des besoins physiologiques du patient relève du rôle propre de l'infirmier.
- Cette surveillance régulière du patient doit permettre de rétablir un contact, de travailler l'alliance, de prévenir les risques de complications somatiques.
- Il est recommandé qu'elle soit réalisée par au moins deux membres de l'équipe soignante :
    - avec une attention particulière à l'état psychique du patient et aux signes d'aggravation de l'état somatique éventuels ;
    - avec une attention particulière aux signes de défaillance cardiaque ou respiratoire ;
    - en considérant l'état d'hydratation, d'alimentation, d'hygiène et les besoins d'élimination. Tout incident doit être tracé dans le dossier du patient.
- La prévention des maladies thromboemboliques doit être envisagée pour chaque patient mis sous contention mécanique en fonction de la balance bénéfices-risques, notamment par la prescription d'un traitement anticoagulant.
- Parmi les facteurs de risque thromboembolique, sont notamment retrouvés les antécédents d'événement thromboembolique veineux (ETEV), la thrombophilie familiale majeure, le cancer, la chimiothérapie, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, l'hormonothérapie, la contraception orale, les accidents vasculaires cérébraux avec déficit neurologique, le post-partum, l'âge, l'obésité, l'alitement prolongé, l'insuffisance rénale sévère.
- Il convient de rappeler que les antipsychotiques de seconde génération et les antidépresseurs sont des facteurs de risque thromboembolique.
- Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients les plus à risque sur le plan somatique ou psychique, notamment :

- les patients extrêmement agités ;
- les patients intoxiqués par l'alcool ou des substances psychostimulantes ;
- les patients ayant des antécédents cardiaques ou respiratoires, une obésité morbide, des troubles neurologiques et/ou métaboliques ;
- les patients âgés ;
- les femmes enceintes ou en période de post-partum ;
- les patients victimes de sévices dans le passé

Information du patient :

- Il est indispensable, au moment de la mise en place de la mesure d'isolement ou de contention mécanique, de donner au patient des explications claires concernant les raisons de la mesure et les critères permettant sa levée.
- L'explication doit être donnée dans des termes compréhensibles par le patient et répétée, si nécessaire, pour faciliter la compréhension.
- Il est nécessaire d'expliquer au patient ce qui va se passer durant la période d'isolement ou de contention mécanique (surveillance, examens médicaux, traitement, toilettes, repas, boisson).

Sécurité du patient et des soignants – Conditions de l'isolement ou de la contention mécanique

La mise en place d'une mesure d'isolement ou de contention mécanique doit être effectuée dans des conditions de sécurité suffisantes pour le patient et l'équipe de soins.

Il est recommandé que :

- les équipes soient formées et entraînées à la prévention, à la gestion de la violence et aux techniques de désamorçage ;
- les équipements de réanimation, incluant un défibrillateur, de l'oxygène, du matériel de perfusion, d'aspiration et des médicaments de réanimation soient à proximité et rapidement disponibles, car les risques somatiques sont majorés en cas de contention mécanique ;
- l'équipe soignante soit formée aux premiers secours, et les médecins, à l'utilisation du matériel de réanimation ;
- la mesure d'isolement respecte les droits des patients à la dignité et au respect de leur intégrité corporelle ;
- un patient en isolement, en fonction de la clinique, puisse soit garder ses vêtements et certains objets personnels ayant une signification pour lui, soit être en pyjama pour sa sécurité ;
- en fonction de l'état clinique du patient, des sorties de courte durée de l'espace d'isolement puissent être proposées, en présence des soignants ;
- le début et la fin de toute mesure d'isolement soient portés à la connaissance du praticien hospitalier d'astreinte, de l'interne et du cadre de garde.

Espace d'isolement :

Il est recommandé que l'espace d'isolement :

- soit suffisamment grand pour permettre d'accueillir le patient et un nombre suffisant de soignants ;
- bénéficie d'un accès aux toilettes et à la douche ;
- soit entretenu et propre ;

- soit pourvu d'équipements de qualité ne présentant pas de danger pour le patient, notamment un mobilier (lit, siège, etc.) confortable mais sécurisé et robuste ne pouvant devenir un objet dangereux ;
- soit équipé de moyens d'orientation temporelle : heure, date, nouvelles ou informations… ;
- permette à l'équipe d'observer et de communiquer facilement avec le patient ;
- soit situé à proximité du bureau infirmier afin de permettre une surveillance rapprochée et dispose de deux accès ;
- soit équipé d'un dispositif d'appel toujours accessible par le patient ;
- soit bien isolé et ventilé avec un contrôle de la température à l'extérieur de la pièce ;
- soit équipé d'un dispositif d'éclairage pouvant être réglé de l'extérieur pour permettre la surveillance, mais incluant également un éclairage qui peut être contrôlé par le patient.

Levéé de la mesure :

- L'isolement ou la contention mécanique doivent être levés, sur décision médicale, dès que leur maintien n'est plus cliniquement justifié.
- L'équipe soignante peut à tout moment solliciter le médecin afin de lever la mesure.
- L'isolement ou la contention ne peuvent être maintenus pour des raisons organisationnelles ou institutionnelles, ni pour répondre à la rareté des professionnels.
- La raison, l'heure et la date de la levée de l'isolement ou de la contention mécanique doivent être tracées dans le dossier du patient.
- En fonction de la clinique, la levée de la mesure de contention mécanique n'est pas systématiquement associée à la levée de la mesure d'isolement.

Références :

1-J Palazzolo, P Favre, P VITTINI, T Bougerol ; Isolement thérapeutique et contention en psychiatrie: bilan et perspectives ; - L'Encéphale, 2001 - Elsevier Masson .

2-M.J.Guedj[1]Ph.Raynaud[2]A.Braitman[3]D.Vanderschooten[3] ;Pratique de la contention dans un service d'urgences psychiatriques ;L'EncéphaleVolume 30, Issue 1, February 2004, Pages 32-39