

Anxiolytiques, antidépresseurs et traitement du TDAH

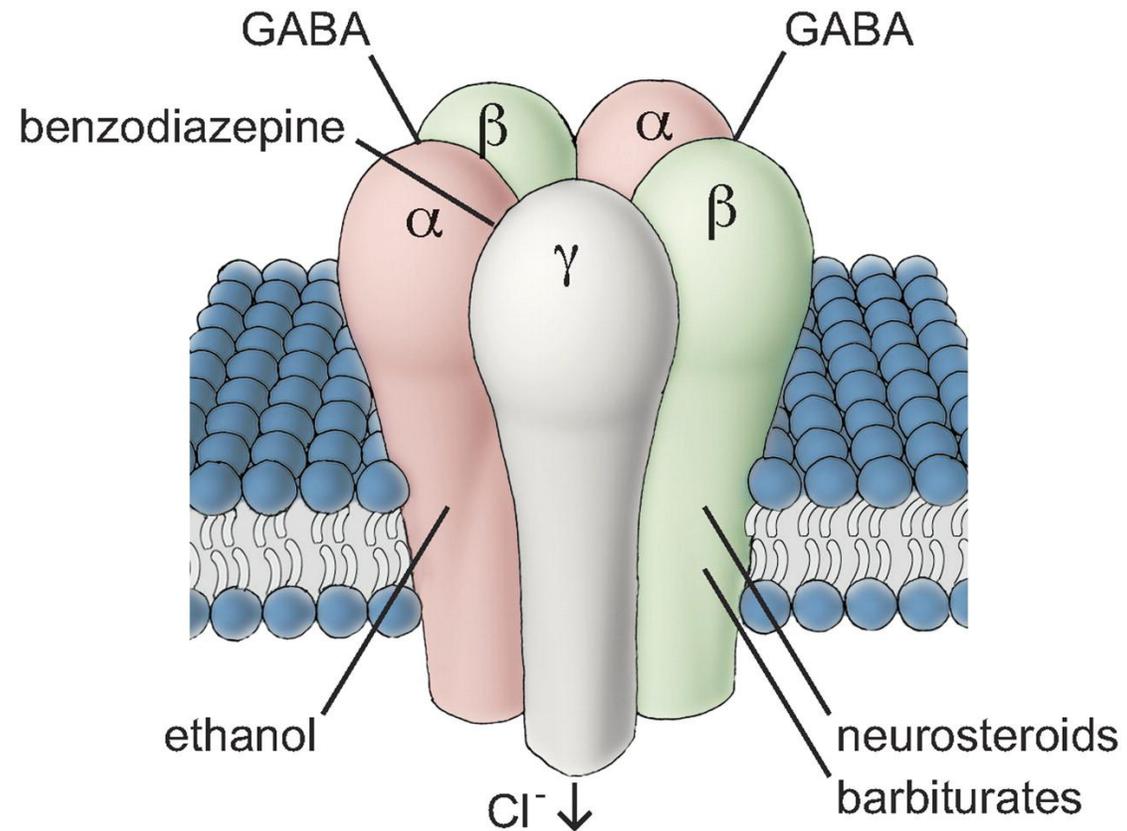


APHAL PPH

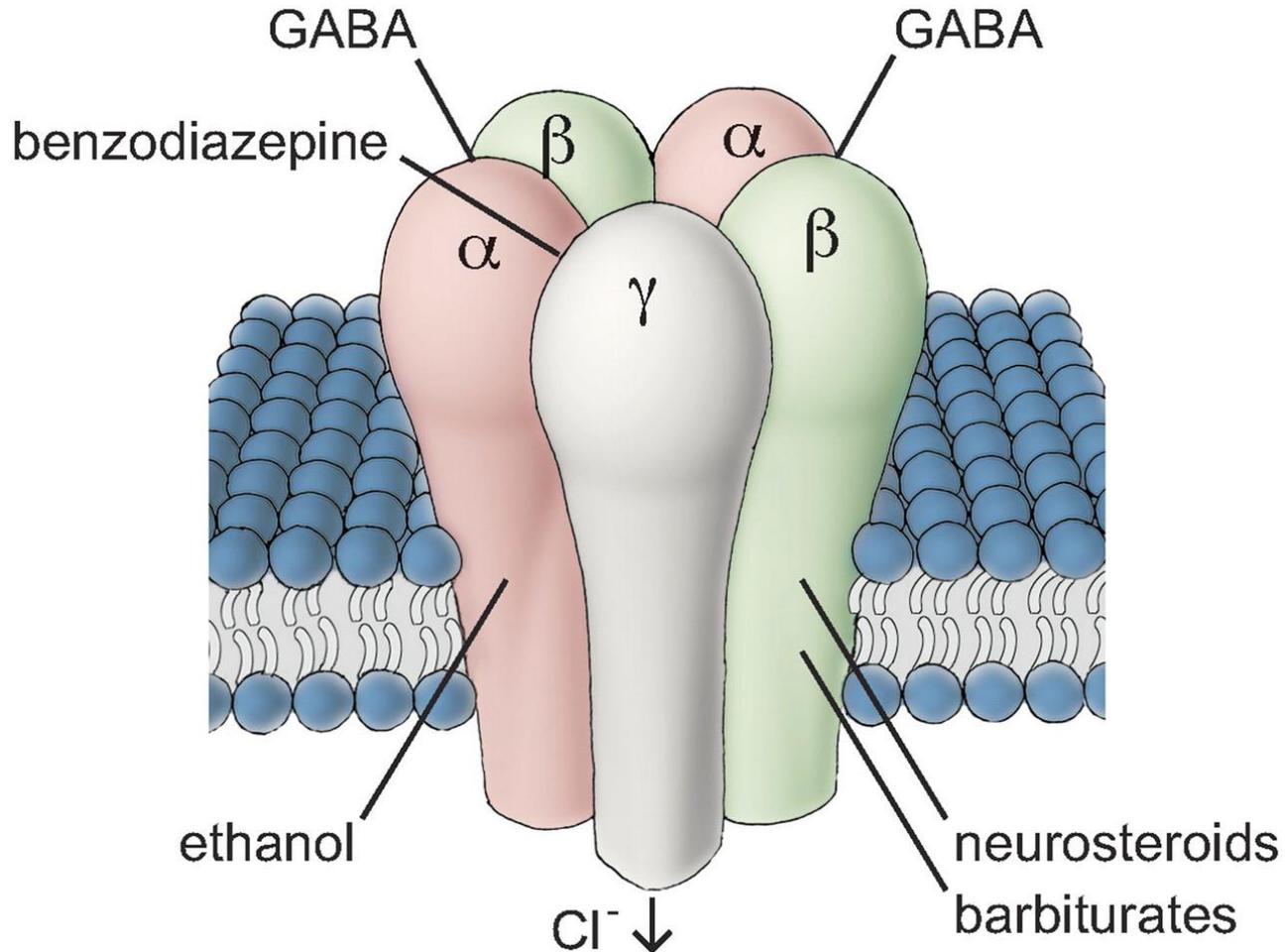
Alsace/Erstein : le jeudi 15 septembre 2022

Lorraine/Laxou : le jeudi 22 septembre 2022

PHARMACO#BENZOS



Récepteurs GABA_A = hétérodimères de 5 sous-unités $\alpha_2\beta_2\gamma_1$



Benzodiazépines = modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA_A

⇒ \nearrow ° neurotransmission inhibitrice gabaergique (flux d'ions Cl^-)

ANXIOLYTIQUES – en pratique...

- **Essentiellement les benzodiazépines,**
- Les dérivés des benzodiazépines : zolpidem et zopiclone utilisés comme somnifères,

• D'autres molécules :

- BUSPAR[®] (buspirone)

Action sur la sérotonine

- **ATARAX[®] (hydroxyzine*)**, THERALENE[®] (alimémazine),

Antihistaminiques

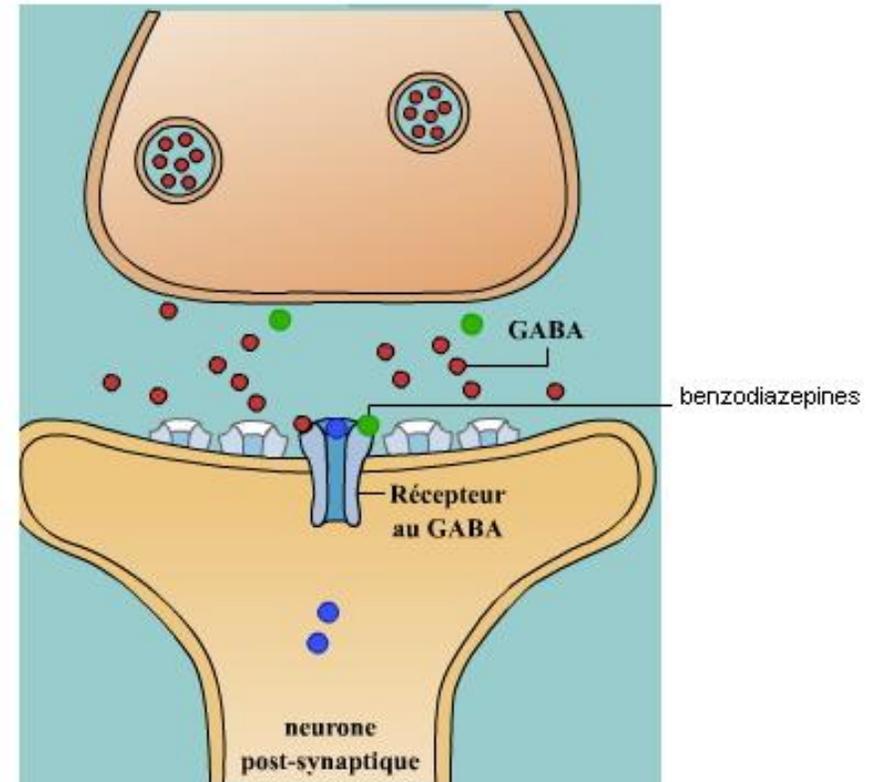
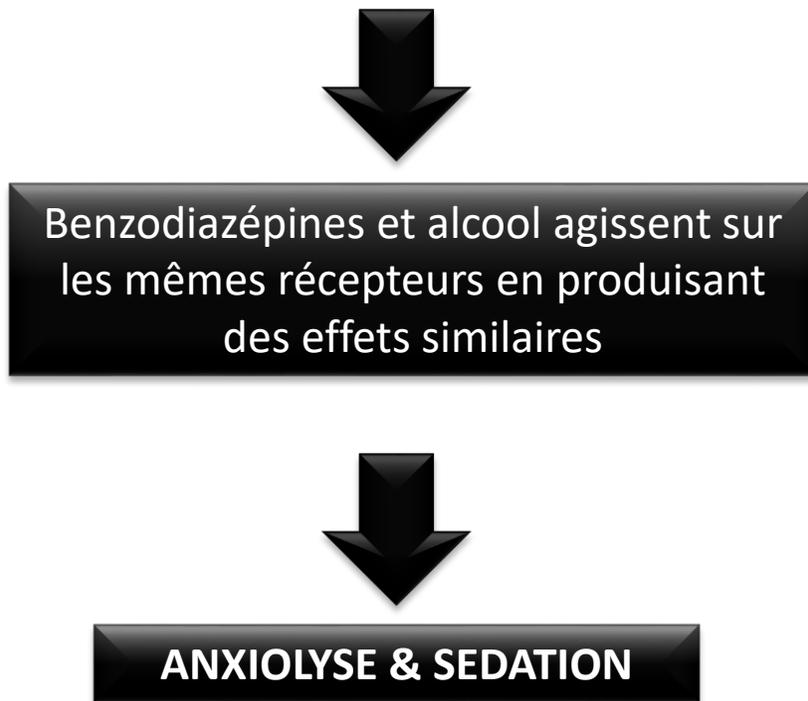
- STRESAM[®] (étifoxine)

Action sur les récepteurs GABAA = site neurostéroïdes

* Rappel risque de torsades de pointes

Les benzodiazépines

- Action « inhibitrice » via les récepteurs GABA (système gabaergique).



Les benzodiazépines



- **Propriétés :**

- Anxiolytiques

= pour agir contre l'**anxiété** (XANAX[®], LEXOMIL[®], SERESTA[®], etc...),

- Anticonvulsivantes

= recherché dans l'**épilepsie** (RIVOTRIL[®], VALIUM[®]),

- Myorelaxantes

= recherché dans pour lutter contre les **contractures musculaires** (ex MYOLASTAN[®]),

- Hypnotiques

= favoriser l'**endormissement** (STILNOX[®] et IMOVANE[®]), voir une **sédation plus ou profonde** (HYPNOVEL[®]).

Les benzodiazépines et leurs étoiles



alprazolam 0,5 mg
Xanax®



bromazepam 12 mg
Lexomil®



brotizolam 0,25 mg



clonazepam 2 mg
Ritrovil®



clonazepam 2 mg
Ritrovil®



clorazepate 15 mg
Tranxène®



clotiazepam 10 mg
Veratran®



cloxazolam 2 mg



diazepam 10 mg
Valium®



flunitrazepam 4 mg
Rohypnot®



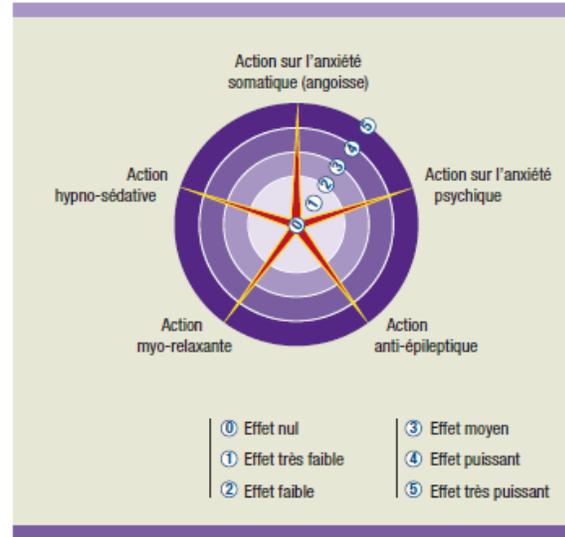
flurazepam 3 mg



ketazolam 45 mg



loflazepate 2 mg
Victan®





diazepam 10 mg
Valium®



flunitrazepam 4 mg
Rohypnol®



flurazepam 3 mg



ketazolam 45 mg



loflazepate 2 mg
Victan®



loprazolam 2 mg
Havlane®



lorazepam 2,5 mg
Temesta®



lormetazepam 2 mg
Noctamid®



nitrazepam 5 mg
Mogadon®



nordazepam 10 mg
Nordaz®



oxazepam
Seresta®



prazepam
Lysanxia®



temazepam 10 mg
Normison®



temazepam 20 mg
Normison®



triazolam
Halcion®



zolpidem 10 mg
Stilnox®



zopiclone 7,5 mg
Imovane®

Lieu de santé
sans tabac



respadd
RESEAU DE PREVENTION DES ADDICTIONS

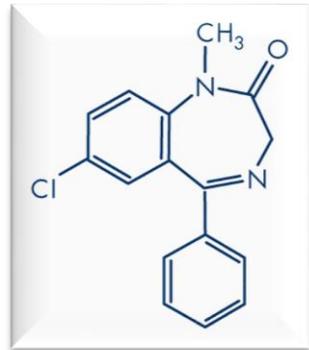


LSPS
RESEAU FRANÇAIS
LIEU DE SANTÉ PROMOTEUR DE SANTÉ



International Network of
Health Promoting Hospitals
& Health Services

Les benzodiazépines



Molécules	Spécialités	Usages
Alprazolam	Xanax[®]	Anxiolytique
Bromazépam	Lexomil[®]	Anxiolytique
Clonazépam	Rivotril[®]	Anticonvulsivant
Clorazépate	Tranxène[®]	Anxiolytique
Diazépam	Valium[®]	Anxiolytique / Anticonvulsivant
Flunitrazépam	Rohypnol[®]	Hypnotique
Loprazolam	Havlane[®]	Hypnotique
Lorazépam	Temesta[®]	Anxiolytique
Lormétazépam	Noctamide[®]	Hypnotique
Midazolam	Hypnovel[®]	Hypnotique
Nitrazépam	Mogadon[®]	Hypnotique
Oxazépam	Seresta[®]	Anxiolytique
Prazépam	Lysanxia[®]	Anxiolytique
Tétrazépam	Myolastan[⊕]	Myorelaxant

Les benzodiazépines

- Rappel : la demi-vie plasmatique d'un médicament ($T_{1/2}$) :
 - temps nécessaire pour que la C° plasmatique diminue de $\frac{1}{2}$
 - connaissance de la $\frac{1}{2}$ vie permet : prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises/j) pour obtenir la C° plasmatique souhaitée.

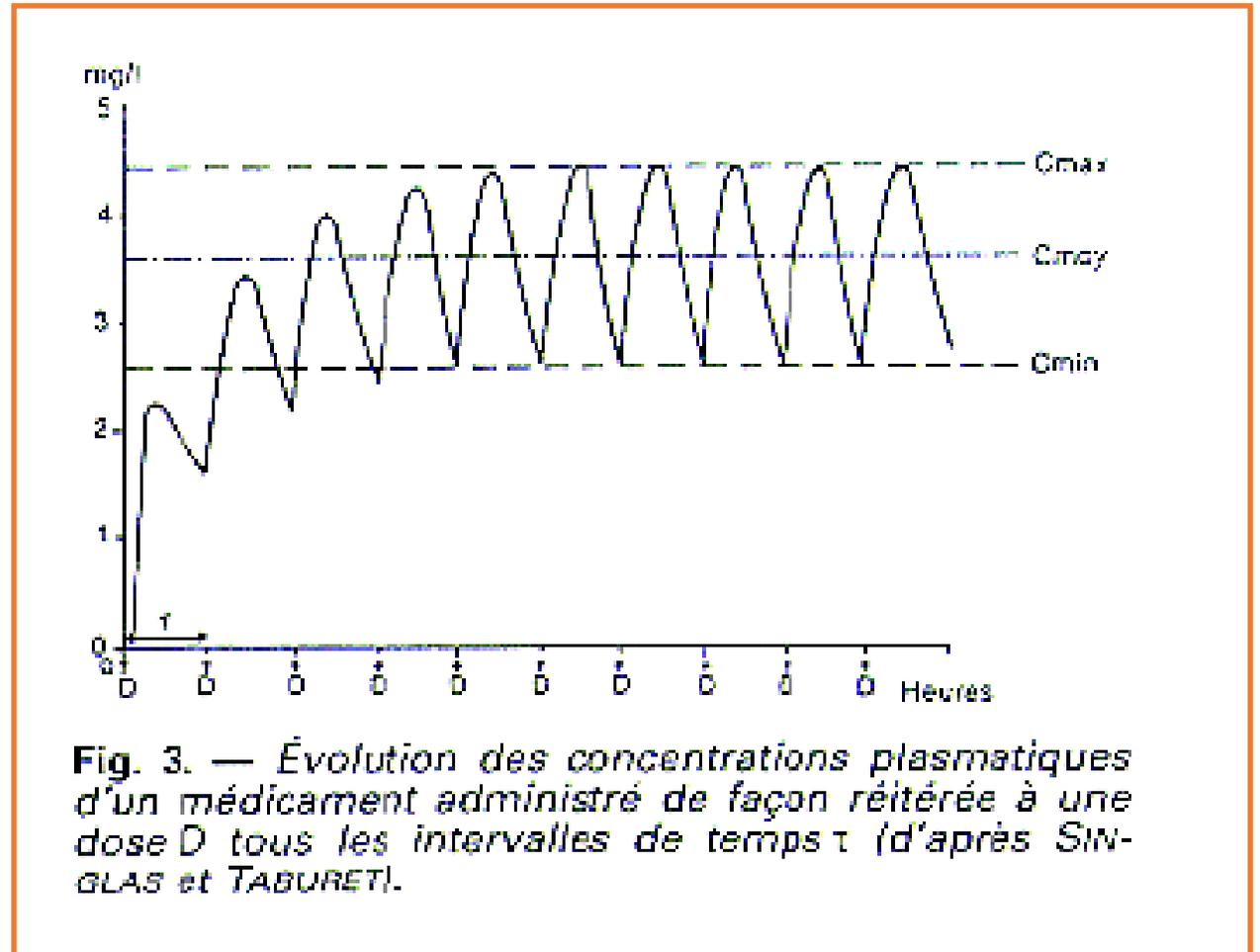
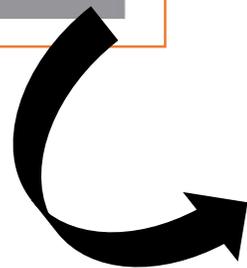
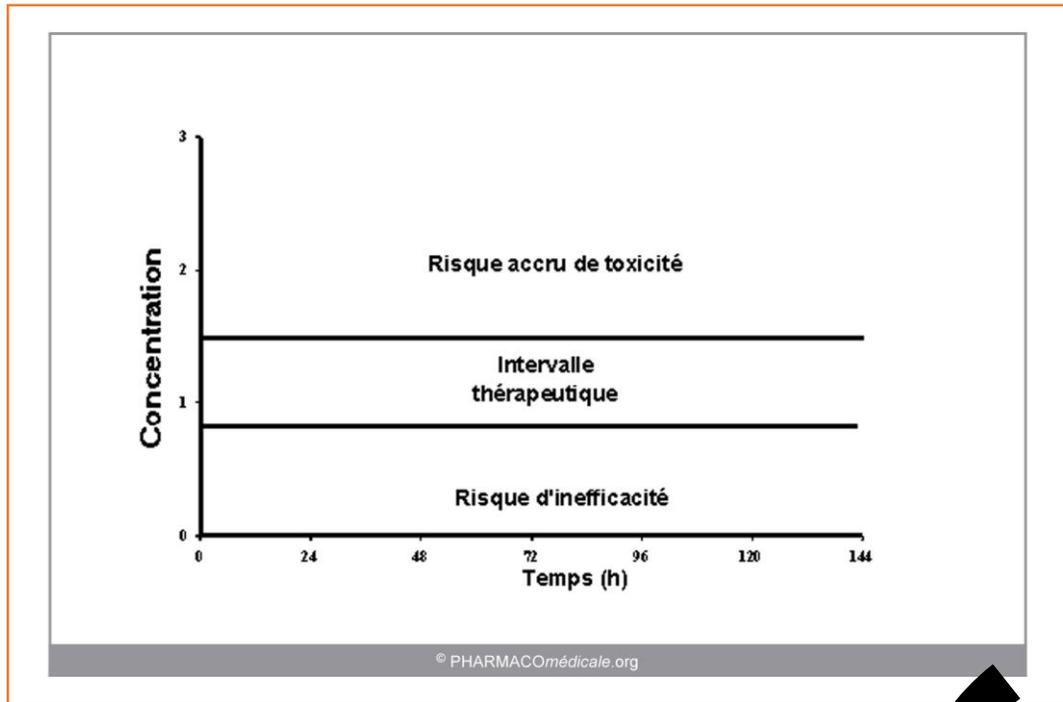


Fig. 3. — *Évolution des concentrations plasmatiques d'un médicament administré de façon réitérée à une dose D tous les intervalles de temps τ (d'après SINGLAS et TABURET).*

Les benzodiazépines

Les risques chez le sujet âgé :



RISQUE D'ACCUMULATION DU PRODUIT :

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement.

⇒ Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre

⇒ beaucoup + tard

⇒ et à un niveau beaucoup + élevé

⇒ Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes.

+ grande prudence recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme (synergie d'effets)

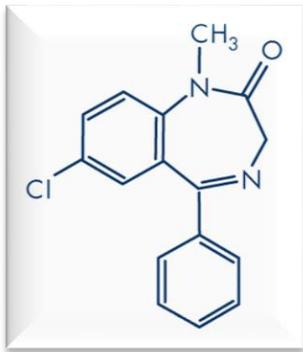
Les benzodiazépines

Les risques chez le sujet âgé :

RISQUE D'ACCUMULATION DU PRODUIT :

Il convient de favoriser les benzodiazépines à demi-vies courtes (VERATRAN[®]/SERESTA[®]) ou intermédiaires (TEMESTA[®]/XANAX[®]) chez le sujet âgé par rapport aux benzodiazépines à demi-vies longues

Les benzodiazépines



Benzodiazépines et apparentées	Demi-vies
DEMI-VIES COURTES	
STILNOX® (zolpidem)	2.4h
IMOVANE® (zopiclone)	5-6h
SERESTA® (oxazépam)	8h
DEMI-VIES INTERMEDIAIRES	
XANAX® (alprazolam)	12h
TEMESTA® (lorazépam)	10-20h
DEMI-VIES LONGUES	
RIVOTRIL® (clonazépam)	32 à 38h
LEXOMIL® (bromazépam)	20h ; 150h pour le métabolite actif (hydroxybromazépam)
LYSANXIA® (prazépam)	30 à 150h
VALIUM® (diazépam)	32 à 47h ; 30 à 150h pour le métabolite actif (déméthyl diazépam)

Les benzodiazépines

Risque chez tous les sujets :

- RISQUE DE **TOLERANCE** PHARMACOLOGIQUE : l'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

- **DEPENDANCE** : Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement *en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique*.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : durée du traitement, dose, antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Les benzodiazépines

- **DEPENDANCE** : pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : **insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité**.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, **convulsions**.

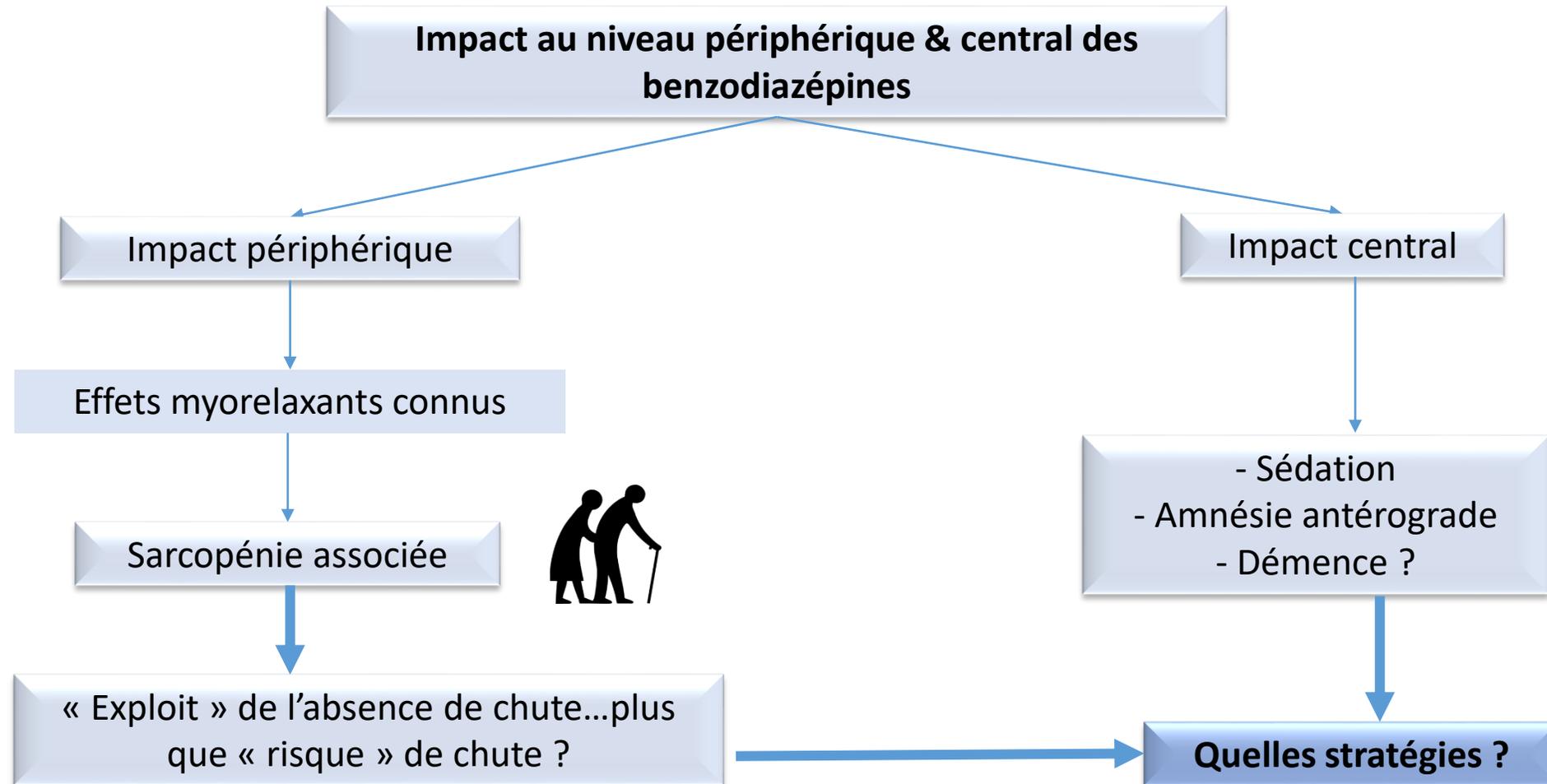
Les benzodiazépines

- Notion de tolérance pharmacologique + dépendance justifie la **durée de prescription limitée** pour les benzodiazépines et apparentées.

Benzodiazépines (et autres anxiolytiques)	Durée de prescription
BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES	
HAVLANE®	4 semaines
IMOVANE® (zopiclone)	4 semaines
NOCTAMIDE®	4 semaines
STILNOX® (zolpidem)	4 semaines
BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES	
LEXOMIL® (bromazépam)	12 semaines
LYSANXIA® (prazépam)	12 semaines
RIVOTRIL® (clonazépam)	12 semaines
SERESTA® (oxazépam)	12 semaines
TEMESTA® (lorazépam)	12 semaines
VALIUM® (diazépam)	12 semaines
XANAX® (alprazolam)	12 semaines
ANXIOLYTIQUES NON BENZODIAZEPINIQUES	
ATARAX® (hydroxyzine)	12 semaines
STRESAM® (étifoxine)	12 semaines



GERONTO#BENZOS



Benzodiazépines & démence ?

Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

Sophie Billioti de Gage *PhD student*¹², Bernard Bégaud *professor*¹²³, Fabienne Bazin *researcher*¹², Hélène Verdoux *professor*¹²⁴, Jean-François Dartigues *professor*¹⁵³, Karine Pérès *researcher*¹⁵, Tobias Kurth *director of research*¹⁶⁷, Antoine Pariente *associate professor*¹²³

¹Université Bordeaux Segalen, F-33000 Bordeaux, France;

Abstract

BMJ 2012;345:e6231 doi: 10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)

Objective To evaluate the association between use of benzodiazepines and incident dementia.

Design Prospective, population based study.

Setting PAQUID study, France.

Participants 1063 men and women (mean age 78.2 years) who were free of dementia and did not start taking benzodiazepines until at least the third year of follow-up.

(...)

Conclusions In this prospective population based study, new use of benzodiazepines was associated with increased risk of dementia. The result was robust in pooled analyses across cohorts of new users of benzodiazepines throughout the study and in a complementary case-control study. Considering the extent to which benzodiazepines are prescribed and the number of potential adverse effects of this drug class in the general population, indiscriminate widespread use should be cautioned against.

Point d'Information

Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'analyser à nouveau l'existence d'un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer.

L'Agence exerce une vigilance active sur ces produits auxquels la population française est très exposée. Dans ce cadre, l'ANSM a réuni à nouveau son groupe expert en épidémiologie¹ afin de discuter des résultats de l'étude « Benzodem », dirigée par le Pr. Bernard Bégaud², récemment publiée³, ainsi que des résultats préliminaires des travaux réalisés par le Pr. Christophe Tzourio⁴ issus des sujets participant à l'étude des Trois-Cités (3C).

L'étude « Benzodem » confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces résultats sont cohérents et convergents avec les données préliminaires de l'étude des « 3C ». Ces données restent à finaliser mais suggèrent un signal qui englobe non seulement les benzodiazépines mais plus largement l'ensemble des médicaments psychotropes. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation entre la dose, la durée et l'effet.

Les différentes études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines montrent que leur consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Ce niveau de consommation et l'utilisation de ces médicaments sur des durées plus longues que celles indiquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représentent un problème de santé publique identifié depuis de nombreuses années, en raison, notamment, des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement.

Même s'il est important de rappeler, tout comme l'ont souligné les experts, que ces études épidémiologiques observationnelles ne peuvent pas mettre en évidence avec une certitude suffisante un lien de causalité entre la prise des benzodiazépines et la survenue d'une démence, cette association, bien que de faible intensité, vient s'ajouter aux autres risques déjà identifiés.

L'ANSM souhaite donc rappeler les règles de bon usage des benzodiazépines et va poursuivre et intensifier les mesures déjà entreprises.

Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies

Qian He^a
Xiaohua Chen^b
Tang Wu^a
Liyuan Li^a
Xiaofan Fei^c

^aDepartments of Out-Patient,
^bNursing, and ^cPharmacy,
West China Hospital, Sichuan University,
Chengdu, China

Background and Purpose There is conflicting evidence in the literature on the association between benzodiazepines (BDZs) and the risk of dementia. This meta-analysis aimed to determine the relationship between the long-term usage of BDZs and the risk of dementia.

Methods The PubMed and Embase databases were systematically searched for relevant publications up to September 2017. The literature search focused on observational studies that analyzed the relationship between the long-term use of BDZs and the risk of dementia. Pooled rate ratios (RRs) with 95% confidence interval (CI) were assessed using a random-effects model. The robustness of the results was checked by performing subgroup and sensitivity analyses.

Results Ten studies were included: six case-control and four cohort studies. The pooled RR for developing dementia was 1.51 (95% CI=1.17-1.95, $p=0.002$) in patients taking BDZ. The risk of dementia was higher in patients taking BDZs with a longer half-life (RR=1.16, 95% CI=0.95-1.41, $p=0.150$) and for a longer time (RR=1.21, 95% CI=1.04-1.40, $p=0.016$).

Conclusions This meta-analysis that pooled ten studies has shown that BDZ significantly increases the risk of dementia in the elderly population. The risk is higher in patients taking BDZ with a longer half-life (>20 hours) and for a longer duration (>3 years).

Key Words dementia, benzodiazepines, meta-analysis.

Des interrogations qui demeurent, mais un étau qui se resserre (par le cumul de preuves) autour :

- De l'exposition globale sujets âgés aux BZD,
- Des BZD $\frac{1}{2}$ vie longue
- De la longue durée d'exposition

Incitation à la prudence avec BZD $\frac{1}{2}$ vie longue :

VALIUM® : diazépam
LEXOMIL® : bromazépam
URBANYL® : clobazam
LYSANXIA® : prazépam
NORDAZ® : nordazépam
VICTAN® : loflazépate
TRANXENE® : clorazépate

EPILEPTO#BENZOS

Modification réglementaire 2011-12 sur le RIVOTRIL (formes orales uniquement)



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Septembre 2011

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux médecins prescripteurs et pharmaciens

Modification des conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril® (clonazépam) : Rivotril® 2 mg, comprimé quadrisécable - Rivotril® 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes



Modification réglementaire 2011-12 sur le RIVOTRIL (formes orales uniquement)



- **Les formes orales de Rivotril®** (clonazépam) sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie soit en monothérapie temporaire, soit en association avec un autre traitement antiépileptique :
 - dans le **traitement des épilepsies généralisées**
 - &
 - dans le **traitement des épilepsies partielles**



Pas d'autre indication psychiatrique (trouble panique, trouble bipolaire, dépression, etc, ...) ou somatique (douleurs neuropathiques, vertiges, acouphènes, etc...)**

**Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(3):131-42.

**Ganança MM, et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J.* 2002;8(1):50-3.



	RIVOTRIL	VALIUM	LEXOMIL	TEMESTA	XANAX	SERESTA
Indications	Dans le <u>traitement de l'épilepsie</u> chez l'adulte et chez l'enfant.	- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique .				
Demi-vies	20 à 60h	32 à 47h ; 30 à 150h pour métabolite actif	20h ; 150h pour métabolite actif	10-20h	12h	8h
Demi-vies (classement)	LONGUES			INTERMÉDIAIRES		COURTE



Modification réglementaire 2011-12 sur le RIVOTRIL (formes orales uniquement)



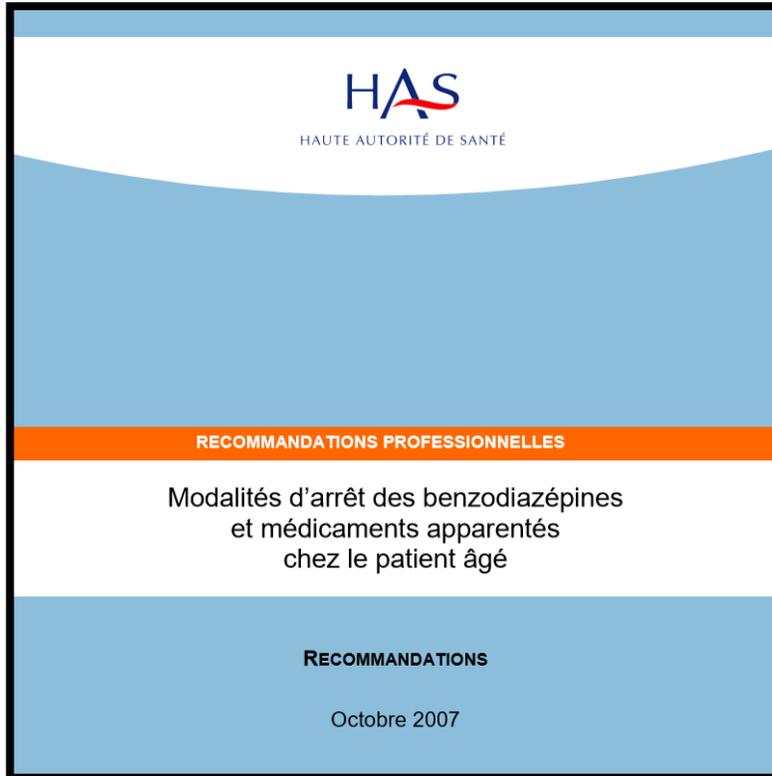
- Depuis 2006, Rivotril[®] fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'Afssaps et notamment par son réseau d'addictovigilance (CEIP).
- ⇒ Cette surveillance a mis en évidence, pour les formes orales, **une prescription très élevée et persistante en dehors des indications de l'AMM et en particulier dans les douleurs neuropathiques** + usage détourné chez les toxicomanes avec un trafic reposant notamment sur la falsification d'ordonnances.
- Une lettre avait été adressée aux prescripteurs en juin 2008.

Modification réglementaire 2011-12 sur le RIVOTRIL (formes orales uniquement)



- BUT DE L' AFSSAPS : favoriser bon usage du Rivotril® + limiter le détournement de son utilisation.
- Mesures mise en place :
 - Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (en ville)
 - Copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien.
 - Depuis le 15 Mars 2012 : prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

STOP#BENZOS



↘ initiale ≈ 25% de la poso 1^{ère} sem.
= ex de ↘ pour arrêt ambulatoire sur
4 à 10 semaines



↘ : 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines
compris entre 8 à 12 semaines

SEVRAGE
BENZOS
(HAS, 2007 et 2015)

Prise en charge lors de l'arrêt des BZD ± substitution / diazépam

- **Sans substitution par le diazépam**

- **L'arrêt doit être progressif**

= règle des 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines

ou 1/8ème de la dose toutes les 2 semaines

& réduction + faible aux faibles doses

= durée : 8 à 12 semaines, + long jusqu'à 6 mois ou + dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent.

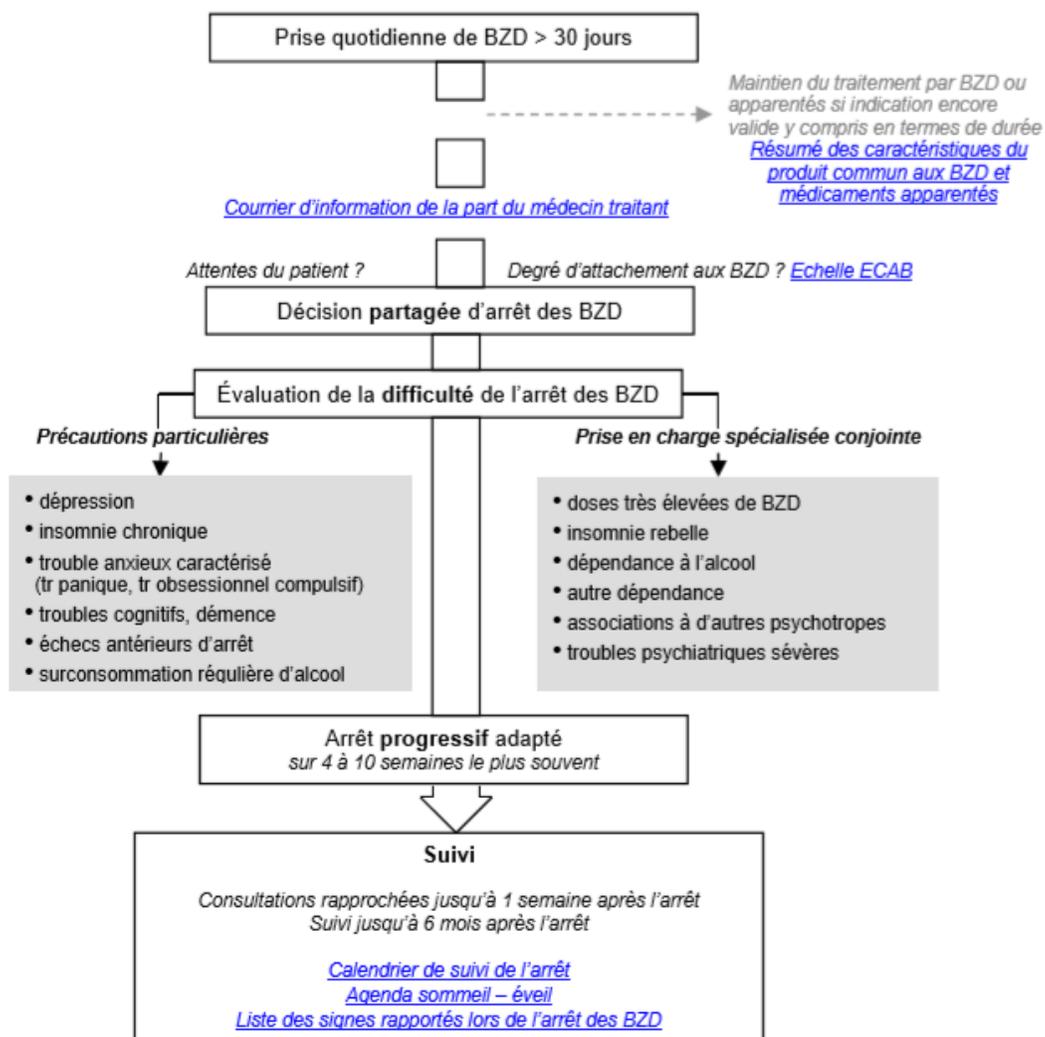
- **Avec substitution par le diazépam**

- Avantages : ½ vie longue + sol buv

- L'arrêt avec substitution peut être envisagé chez les personnes :

- prenant des molécules à action brève (oxazépam, alprazolam, lorazépam) ou ne permettant de réaliser une réduction de poso très progressive (MOGADON, HAVLANE, NOCTAMIDE)
- et/ou connaissant des difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance (échecs antérieurs)

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans



Échelle ECAB

Échelle ECAB

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
(attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

En pratique ?

- Echecs multiples : la « norme »
- Surtout
 - Si profil addictive à d'autres toxiques
 - Si haut niveau d'attachement au produit
 - Si habitude de consommation ancienne
- Mais échec globalement si « trop rapide » et application du principe d'équivalence de façon « brutale »

ANXIOLYTIQUES : BENZOS&WHAT ELSE?

- **Antidépresseurs** pour les indications anxiolytiques chroniques...
- **Autres traitements** (antihistaminiques, agents sérotoninergiques (buspirone), antypsychotiques, β -bloquants, etc...)

Antidépresseurs avec indications mixtes Dépression & troubles anxieux

(erreurs dans le doc HAS, 2007 sur les indications dans les tr anxieux)

		TOC	Trouble panique (AP / TP)	Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT	Autres indications
ISRS	Paroxétine	Indication mixte					
	Citalopram		Indication mixte				
	Escitalopram	Indication mixte					
	Fluoxétine						*
	Fluvoxamine						
	Sertraline	Indication mixte					Indication mixte
IRSNa	Venlafaxine		Indication mixte				
	Duloxétine				Indication mixte		
Imipraminiques	Clomipramine	Indication mixte					**

* **Boulimie** en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

** **Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies**, en association avec un traitement neuroleptique + **douleurs neuropathiques** de l'adulte

Autres traitements anxiolytiques (HAS, 2007 et BdD Vidal®)

Traitements	Indications
Buspirone (ex BUSPAR®) 15 et 20 mg également répartis dans la journée, en 2 ou 3 prises → 60mg/j	<ul style="list-style-type: none">· Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique.· Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, (notamment hystérie, hypocondrie, phobie).· Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse.· Anxiété généralisée.
Prégabaline (LYRICA®) TAG : 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises	Trouble anxieux généralisé
Hydroxyzine (ATARAX®) 50 à 100 mg par jour	<ul style="list-style-type: none">· manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte,· prémédication à l'anesthésie générale,
Etifoxine (STRESAM®) - NR 3 à 4 gél (50mg) par jour en 2 ou 3 prises	Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété.
Sulpiride (DOGMATIL®) 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum	Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
Cyamémazine (TERCIAN®) 25 à 100 mg pendant 4 semaines au maximum	Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
Propranolol (AVLOCARDYL®) Titration prog., moyenne 40 mg, 60 à 90 minutes avant chaque situation stressante	Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires

ANTIDEPRESSEURS

Humeur dépressive
Perte d'intérêt ou de plaisir

**Perte ou gain de poids
significatif**

Insomnie ou hypersomnie

Agitation ou ralentissement

Fatigue ou perte d'énergie

**Sentiment de dévalorisation
ou de culpabilité**

**Diminution de l'aptitude à
penser ou à se concentrer**

**Pensées de mort
récurrentes**



Antidépresseurs



Iproniazide MARSILID®
Phénelzine NARDIL^{ATU}
NARDELZINE^{ATU}
Tranlycypromine PARNATE^{ATU}
TRANLYCYPROMINE^{ATU}
Isocarboxazide MARPLAN^{ATU}

Non sélectifs

Sélégiline EMSAM^{ATU}

IMAO-B

Moclobémide MOCLAMINE®

IMAO-A

Venlafaxine EFFEXOR®
Milnacipran IXEL®
Duloxétine CYMBALTA®
Desvenlafaxine PRISTIQ®
Lévomilnacipran FETZIMA®

IRSNa

Vortioxétine BRINTELLIX®
Vilazodone VIIBRYD®

ATD à activité multimodale (MSS ou APSIR)

Agomélatine VALDOXAN®

Agoniste mélatoninergique

Antagoniste des récepteurs NMDA

Eskétamine SPRAVATO®

Mirtazapine NORSET®
Miansérine MIANSERINE® (ATHYMIL)

Antagonistes α_2 (ANaSS)

« Atypiques »

Tianeptine STABLON®

SSRS & agoniste MOR

Tricycliques (tétracycliques) ou Imipraminiques

Amitriptyline LAROXYL® ELAVIL®
Imipramine TOFRANIL®
Clomipramine ANAFRANIL®
Doxépine QUITAXON®
Dosulépine PROTHIADEN®
Amoxapine DEFANYL®
Trimipramine SURMONTIL®
Maprotiline LUDIOMIL®

IRNa

Réboxétine EDRONAX®

IRS

ISRS

Citalopram SEROPRAM®
Escitalopram SEROPLEX®
Fluoxétine PROZAC®
Paroxétine DEROXAT® DIVARIUS®
Sertraline ZOLOFT®
Fluvoxamine FLOXYFRAL®

Antagoniste de la 5HT & inh. de la recapture

Trazodone TRAZOLAN^{ATU}

Synthèse des monoamines (5-HT, NAd, Dopamine)

Désinhibition de la libération 5HT & Nad

Antagonistes α_2

IMAO

= inhibiteurs de la dégradation enzymatique

MAO_A

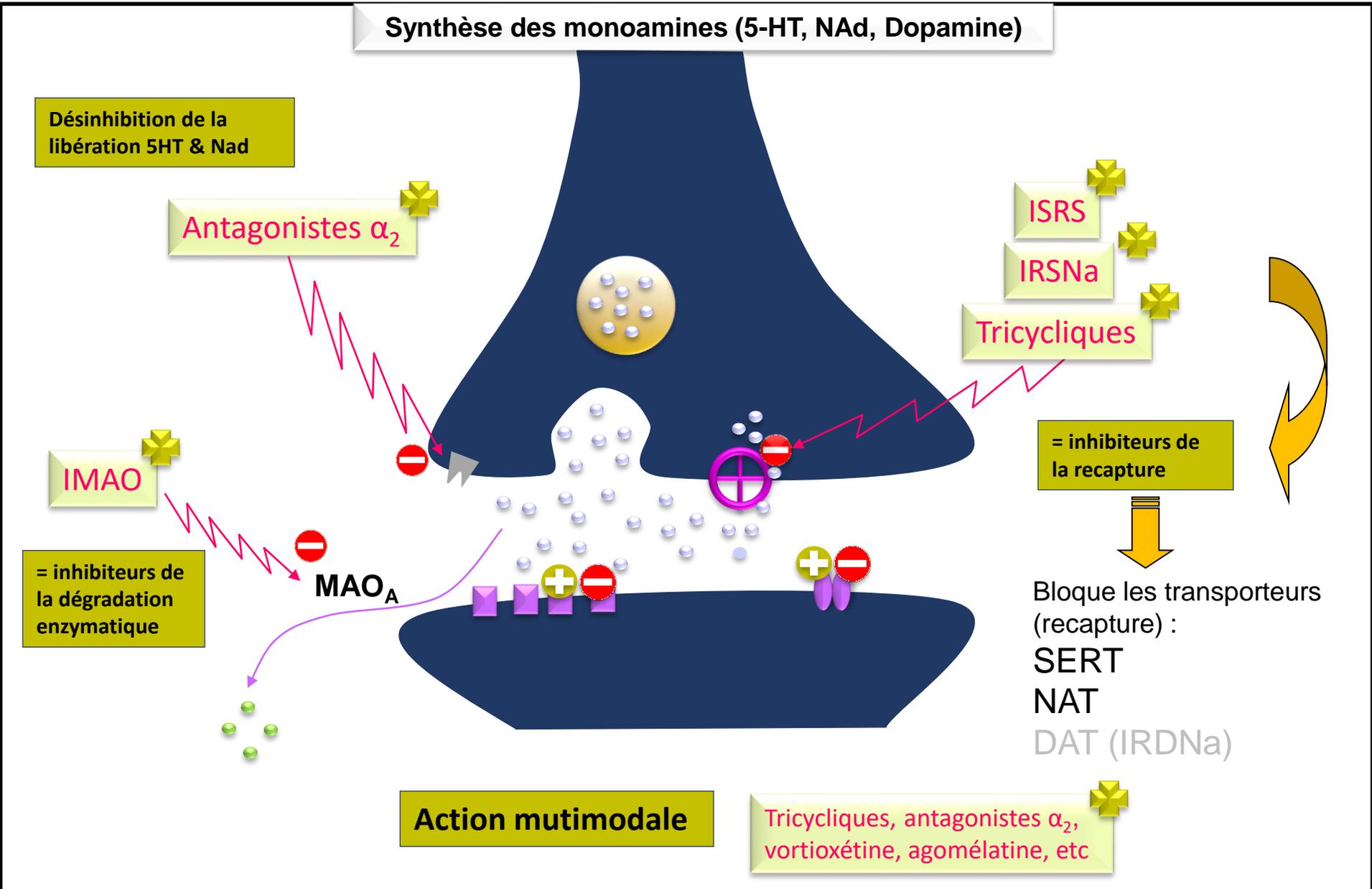
Action multimodale

Tricycliques, antagonistes α_2 , vortioxétine, agomélatine, etc

ISRS
IRSNa
Tricycliques

= inhibiteurs de la recapture

Bloque les transporteurs (recapture) :
SERT
NAT
DAT (IRDNa)



Les leviers de l'action antidépressive

- Inhibiteurs de la dégradation enzymatique (plus anciens) = IMAO
- Inhibition de la recapture des monoamines (plus connus) = ISRS, IRSNa, tricycliques/imipraminiques
- Antagonisme présynaptique α_2 (mirtazapine/miansérine)
 - **Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ANaSS)**
noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs)
- Actions post-synaptiques +/- inhibition recapture (« multimodalité »)
 - **Modulateurs et stimulateurs de la Sérotonine (MSS)**
serotonin modulator and stimulator (SMS)
ou **Agonistes Partiels de la Sérotonine / Inhibiteur de Recapture (APSIR)**
serotonin partial agonist/reuptake inhibitor (SPARI)

ANTIDEP#RECOS



- **Après la mise en route du traitement antidépresseur, il est nécessaire de réévaluer le patient :**
 - **quelques jours après**, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire ;
 - **au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution** clinique, la tolérance et l'observance et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
 - **à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.**
- **Le risque suicidaire**
 - doit être **pris en compte tout au long du traitement**, notamment chez le jeune adulte.
 - La **survenue de symptômes**, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité, la nervosité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes.

Le délai d'action



- Différencier :
 - Le **début de l'amélioration** : 1 à 3 semaines,
 - l'obtention d'une **réponse thérapeutique complète** : 2 à 8 semaines.
- **Il n'est pas démontré que :**
 - une classe d'antidépresseur ait un délai d'action plus court qu'une autre,
 - l'administration d'emblée de doses élevées raccourcisse le délai d'action (& cf précédemment = sur-risque IS/TS)

Durée et maintien du traitement



- **Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :**
 - la phase « aiguë » : l'objectif = **la rémission des symptômes est de 2 mois en moyenne (6-12 semaines) ;**
 - la phase de « consolidation », dont l'objectif est de **prévenir les rechutes, est de 4 à 12 mois en fonction des symptômes.**
- **La durée totale** du traitement d'un épisode se situe donc généralement entre 6 mois et un an.

Arrêt du traitement



- **Conduite d'un arrêt de traitement :**

- **L'arrêt du traitement** sera toujours progressif et programmé avec le patient,
- **Traitement < 1 an** : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines d'1/4 de la dose journalière,
- **Traitement > 1 an** : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois d'1/4 de la dose journalière.

TRAITEMENTS DU TDAH

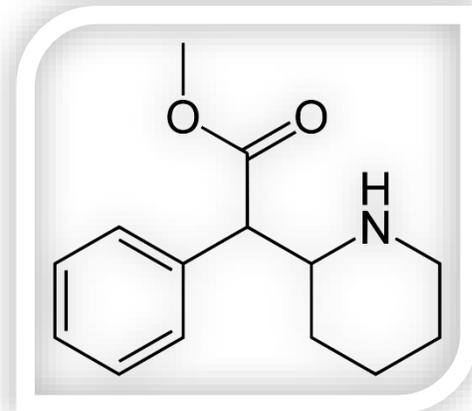
Méthylphénidate & RITALINE® ...



1944



Chemische Industrie Basel



1954



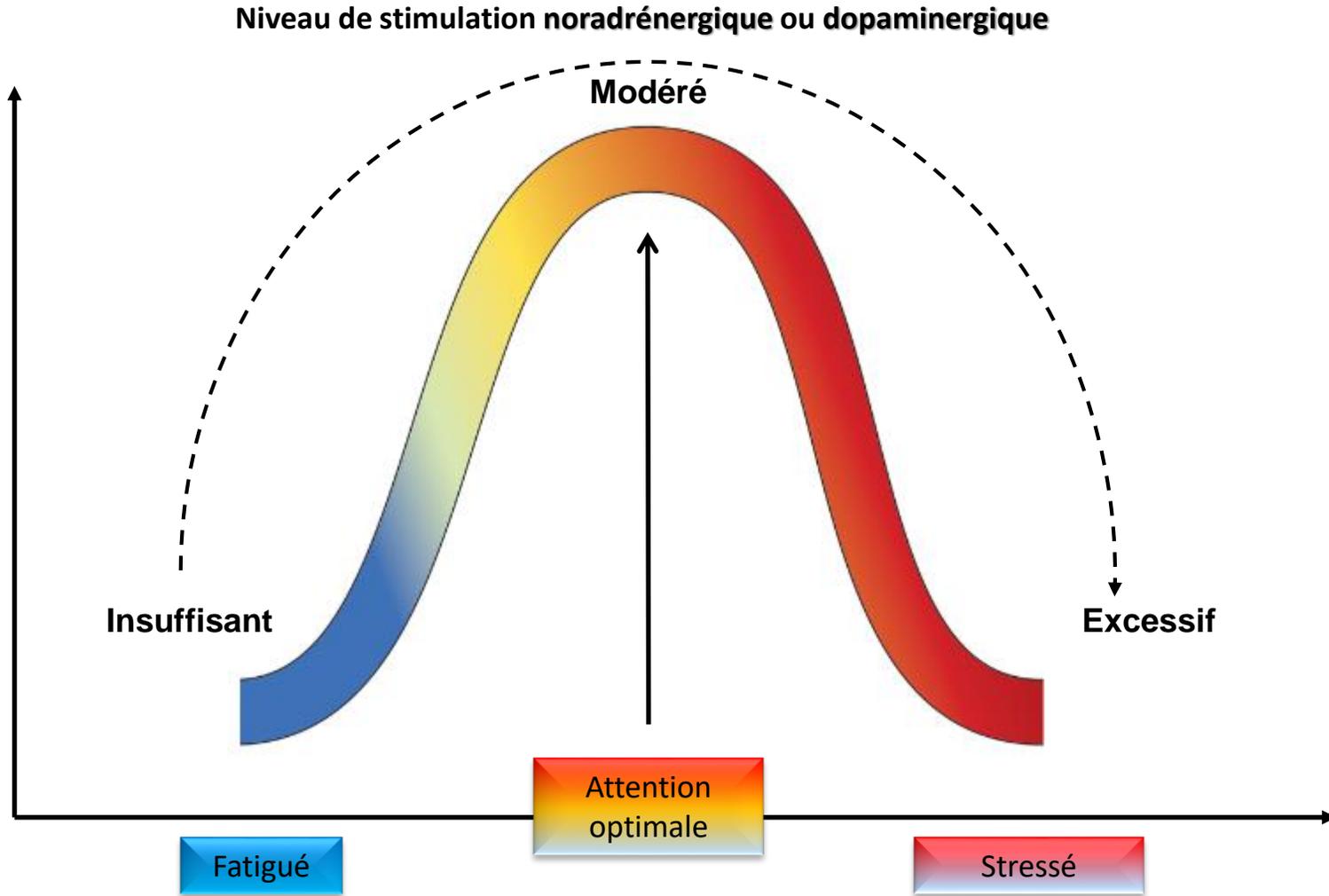


« Focalisé »
« Organisé »
« Responsable »

Capacités du
CORTEX
PREFRONTAL



« Distractif »
« Désorganisé »
« Oublieux »
« Impulsif »



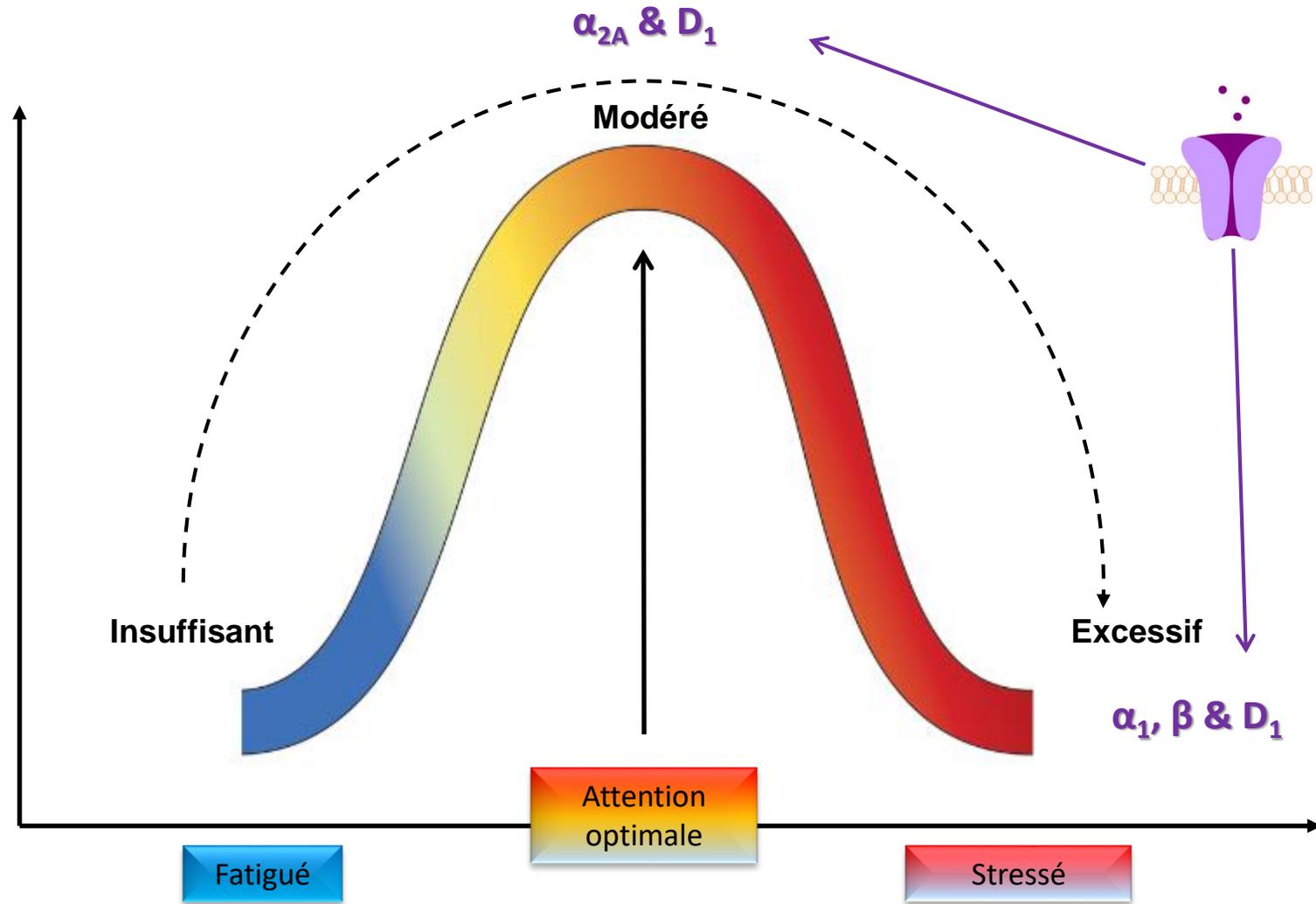


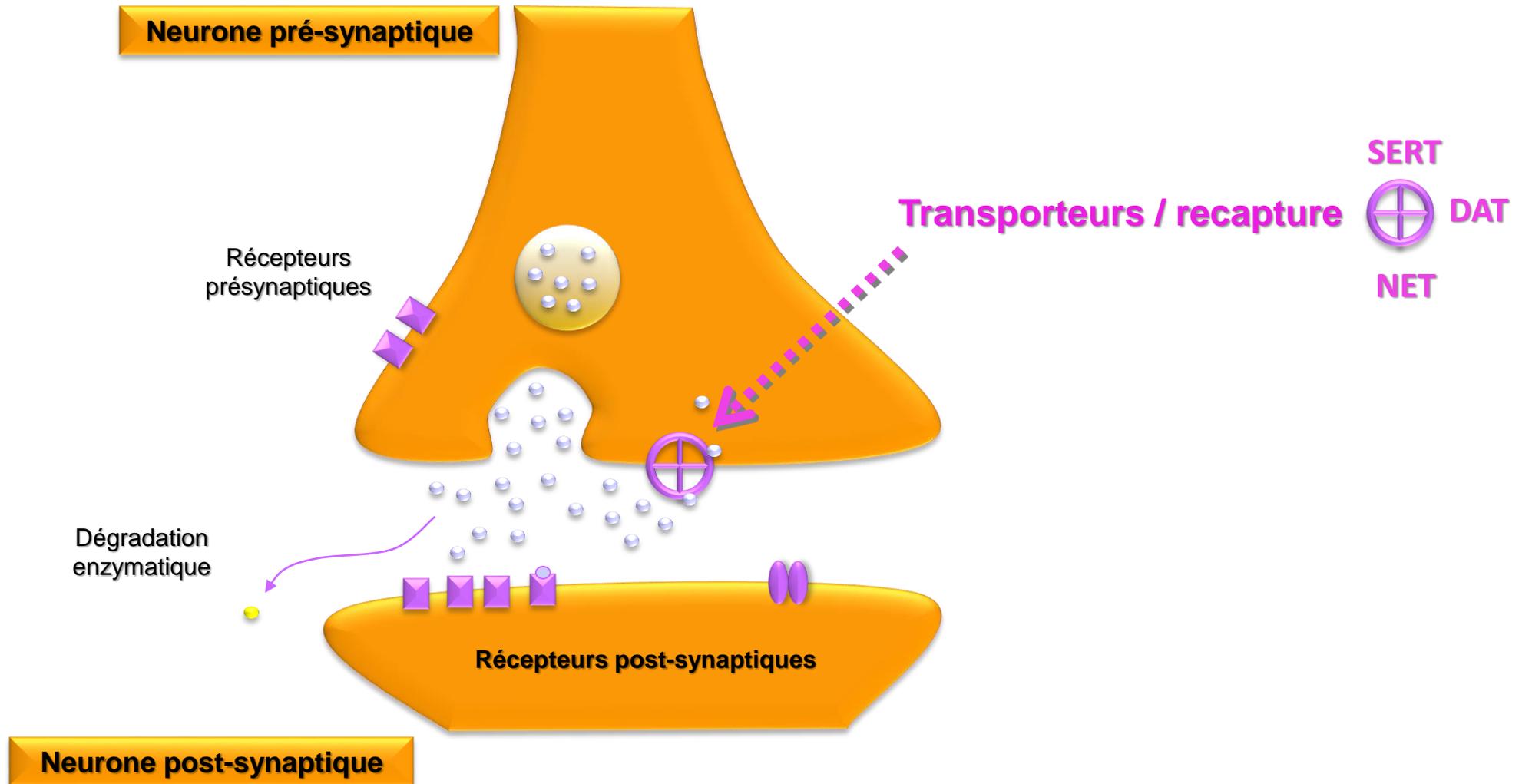
« Focalisé »
« Organisé »
« Responsable »

Capacités du
CORTEX
PREFRONTAL



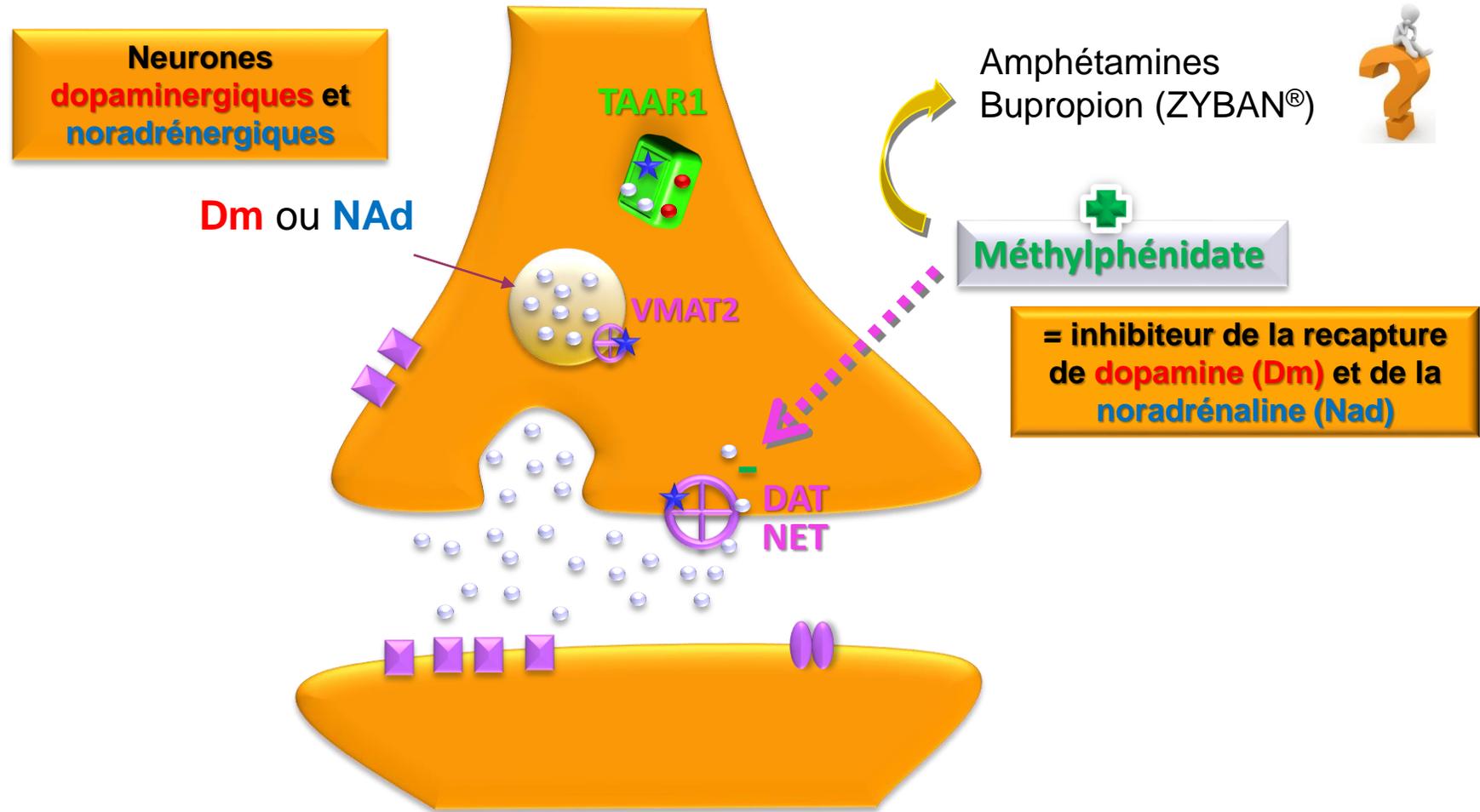
« Distractif »
« Désorganisé »
« Oublieux »
« Impulsif »







- Dopamine
- Amines traces
- ★ Amphétamines





Médicaments #TDAH

NB : depuis le 1^{er} juillet 2021 = réforme des ATU.

= nouvelle dénomination

ATUn = **AAC pour Autorisation d'Accès Compassionnel**



Psychostimulants

1- Méthylphénidate

- RITALINE[®] LI & LP
- CONCERTA[®] LP
- & Gé : METHYLPHENIDATE MYLAN[®] LP
- QUASYM[®] LM
- MEDIKINET[®] LM

2- Amphétamines

- lisdexamphétamine (VYVANSE[®]) 
- dexamphétamine (ATTENTIN[®]) 

Non-psychostimulants

1- Atomoxétine

- STRATTERA[®]

2- Agonistes α_{2A} adrénergiques

- Guanfacine (KAPVAY[®]) [ESTULIC en Fr 2009†]
- Clonidine (INTULIV[®]) [CATAPRESSAN en Fr]

Médicaments #TDAH / MPH

Courte durée d'action		Longue durée d'action (mélanges LI/LP)		
Spécialité	Durée d'action	Spécialités	Proportions LI/LP	Durées d'action
RITALINE® cp 10mg (NOVARTIS) Comm. 1996	3-4h	QUASYM® LM gél 10, 20, 30mg (SHIRE PHARMACEUTICALS) Comm. 2011	30% / 70%	6-8h
		MEDIKINET® LM gél 5, 10, 20, 30, 40mg (MEDICE ARZNEIMITTEL PÜTTER GMBH & CO. KG) Comm. 2015	50% / 50%	
		RITALINE® LP gél 10, 20, 30, 40mg (NOVARTIS) Comm 2005-2013	Nouveau AMM adultes 2021	
		CONCERTA® LP cp 18, 36, 54mg (JANSSEN-CILAG) Comm. 2004-2006	22% / 78%	
		METHYLPHENIDATE® LP cp 18, 36, 54mg (MYLAN) Comm 2018 [GENERIQUE CONCERTA®]	Nouveau	











« **Seule l'utilisation de RITALINE LP est autorisée chez l'adulte atteint de TDAH.**
 La sécurité d'emploi et l'efficacité des autres formes de RITALINE n'ont pas été établies dans cette classe d'âge »
 MAIS poso de titration dans la narcolepsie avec forme LI

Changement modalités de prescription MPH

Septembre 2021,

Médicaments à base de Méthylphénidate (Concerta LP[®], Ritaline[®], Ritaline LP[®], Medikinet[®], Quasym LP[®] et génériques): modification des conditions de prescription et de délivrance.

Information destinée aux médecins généralistes, pédiatres, neurologues, psychiatres et pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de méthylphénidate souhaitent vous informer de l'élargissement des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments.

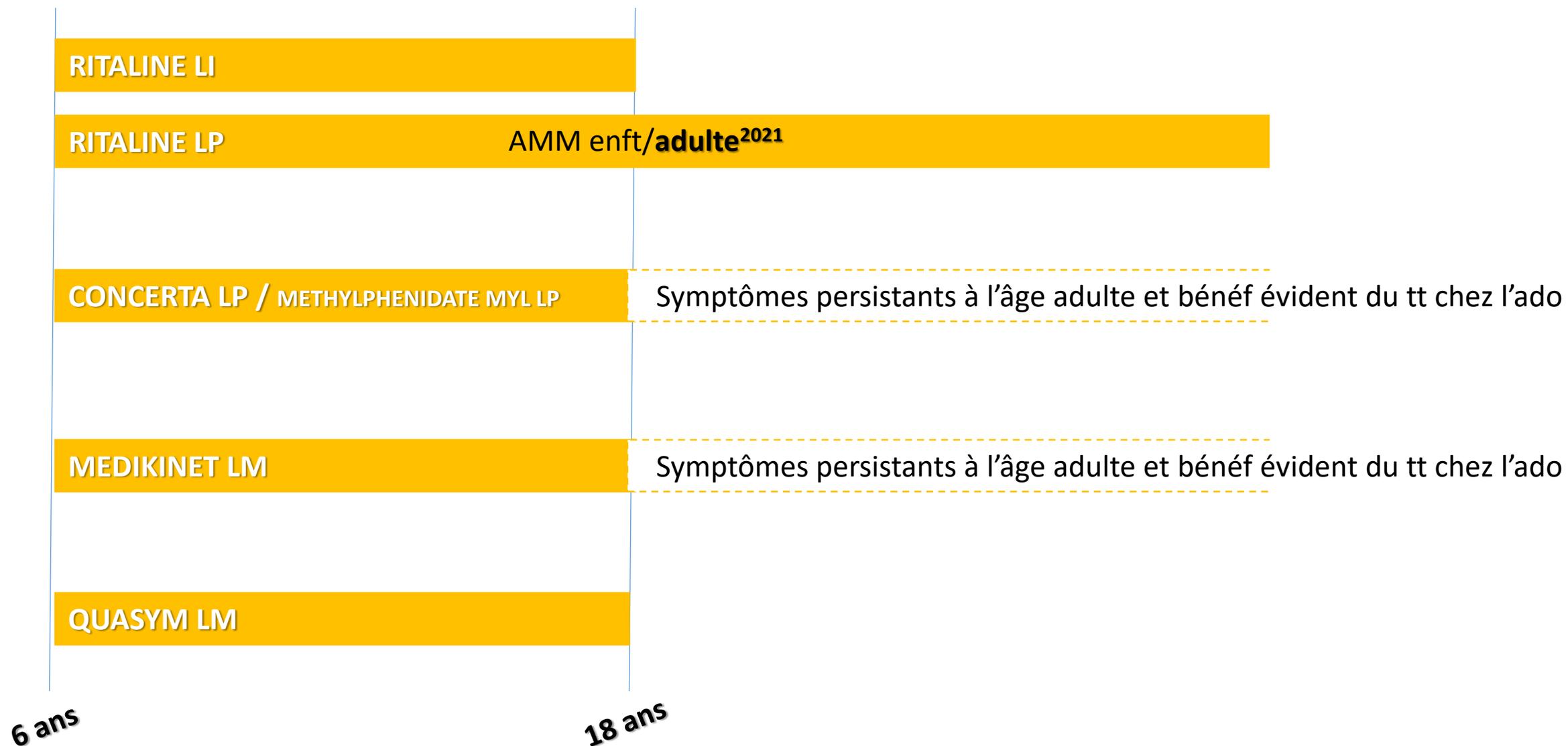
Résumé :

A compter du 13 septembre 2021, les conditions de prescription et de délivrance sont mises à jour pour les spécialités à base de méthylphénidate afin d'améliorer la prise en charge précoce du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), selon les modalités suivantes :

- Un médecin spécialiste en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, exerçant à l'hôpital ou en ville, pourra être à l'origine de la prescription initiale annuelle. La prescription initiale hospitalière n'est plus requise.
- Le renouvellement est possible par tout médecin dans cet intervalle d'un an.

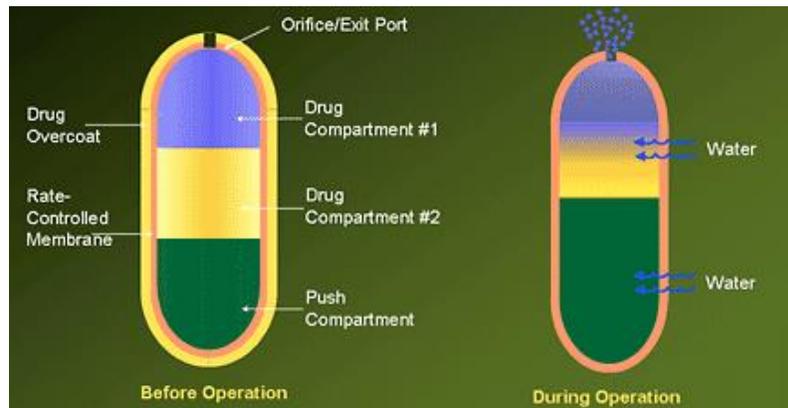
Pour rappel, les spécialités contenant du méthylphénidate sont classées sur la liste des stupéfiants. La prescription est donc limitée à 28 jours et doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée.

Les indications/AMM enfants / adulte MPH



Médicaments #TDAH / MPH

Galéniques optimisées : les formes LP dispo



CONCERTA® LP cp

OROS

(Oral Osmotic System)

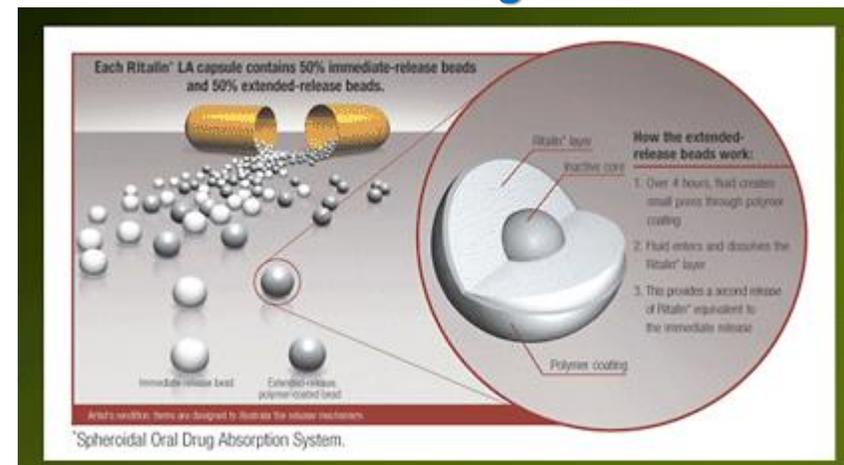
22% de MPH libéré immédiatement
& 78% de façon retardée

50% de microbilles à LI
& 50% de microbilles à LP

SODAS

(Spheroidal Oral Drug Absorption System)

RITALINE® LP gél



Médicaments #TDAH / MPH

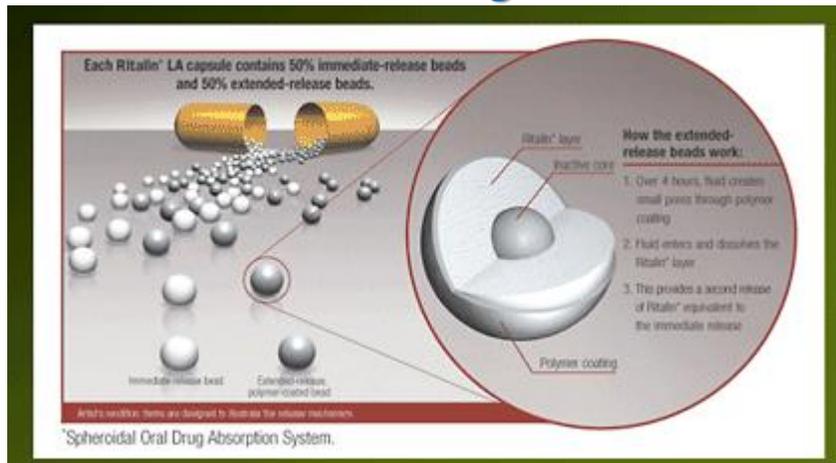
Galéniques optimisées

50% de microbilles à LI
& 50% de microbilles à LP

SODAS

(Spheroidal Oral Drug Absorption System)

RITALINE® LP gél



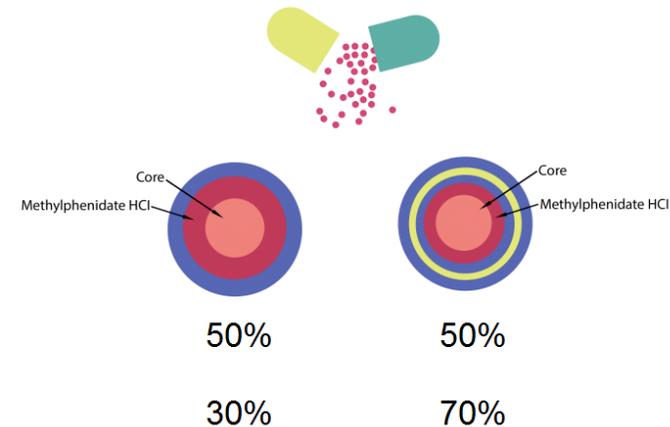
Systèmes comparables :

MEDIKINET® LM gél

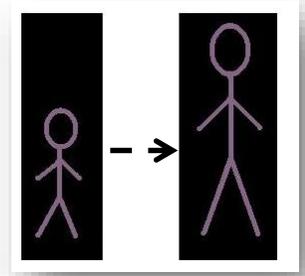
50 LI / 50 LP

QUASYM® LM gél

30 LI / 70 LP



Méthylphénidate en pratique



Dépistage avant traitement :

Chez l'adulte = **avis cardiologue nécessaire avant la mise sous traitement**
= vérifier l'**absence de contre-indications CV**

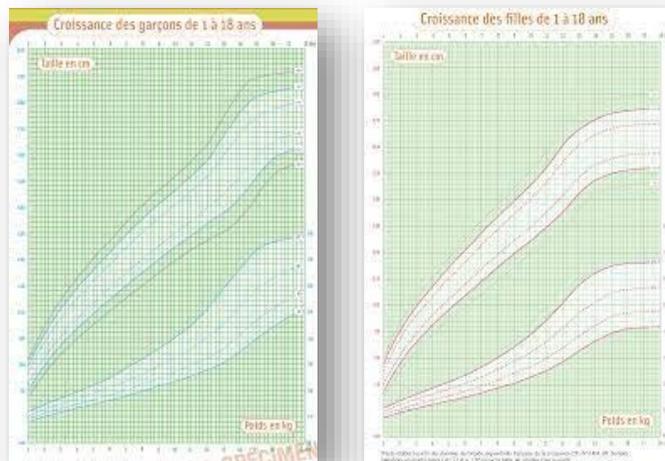
(pas juste : « état cardiovasculaire » du patient : PA, Fc)

- Une **anamnèse complète** devra documenter :
 - les **traitements concomitants**,
 - les **troubles ou symptômes associés, médicaux et psychiatriques**, antérieurs et actuels,
 - les **antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite notamment d'origine cardiaque ou de décès inexplicé.**



Dépistage (avant traitement) :

- **Chez l'enfant,**
 - **Poids**
 - **Taille**



⇒ **devront être pesés/mesurés de manière précise avt dbt du tt et noter sur courbe pondérale & croissance**

Surveillance continue



- **Croissance** des patients + **état psychiatrique** et **CV** devront être surveillés en continu.
- **Chez l'enfant,**
 - **la pression artérielle et le pouls** doivent être enregistrés sur une courbe percentile à **chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.**
 - **la taille, le poids et l'appétit** doivent être mesurés **au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.**
- **Apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou aggravation de troubles psy.**
préexistants suivis à **chaque adaptation posologique,** puis au moins **tous les 6 mois et à chaque visite.**
- Il convient de surveiller les patients quant au **risque d'usage détourné, de mésusage** et d'abus de méthylphénidate.

Impact cardio connu



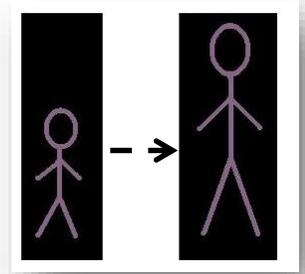
- Fc & PA, en moyenne, + élevées sous traitement qu'en période sans traitement

= en moyenne

Fc : 1 ou 2 batt/min de + que moy

PA : 1 à 4 mmHg de + que moy

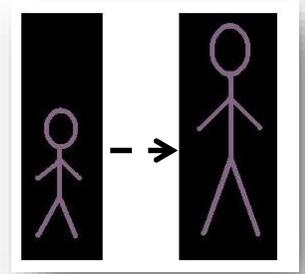
Méthylphénidate en pratique



Contre-indications principales (hors psy) :

- Interactions médicamenteuses CI (ci-après)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant **hypertension sévère, insuffisance cardiaque**, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.
- Diverses situations spécifiques : **glaucome**, phéochromocytome, **hyperthyroïdie** ou thyrotoxicose

Méthylphénidate en pratique



Contre-indications psychiatriques :

- Diagnostic ou antécédents de
 - dépression sévère, manie, troubles de l'humeur sévères
 - symptômes psychotiques, schizophrénie
 - anorexie mentale
 - tendances suicidaires
 - trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- **Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire** (affectif) épisodique et sévère (de type 1) (et mal contrôlé).

Méthylphénidate en pratique



Chez 20 à 30 % des patients,
MPH = manque d'efficacité ou est mal toléré
(Amiel et Purper-Ouakil, 2020)



Décongestionnants de la sphère ORL
renfermant un vasoconstricteur : Mise
en garde de l'ANSM - Point d'information

ansm

Décembre 2012

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées

Autres sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)

Sympathomimétiques indirects

= bupropion (ZYBAN), éphédrine (EPHEDRINE inj, RHINAMIDE, RHINO SULFURYL), méthylphenidate, pseudoéphédrine (ACTIFED, DOLIRHUME, HUMEX, NUROFEN RHUME, RHINADVIL, RHUMAGRIP)

Sympathomimétiques alpha

= étiléfrine (EFFORTIL), midodrine (GUTRON), naphazoline (DERINOX), oxymetazoline (DETURGYLONE), synéphrine (cf compléments alimentaires minceurs à base de p-synéphrine), tuaminoheptane (RHINOFLUIMUCIL)

Risque de **vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.**

IMAO irréversibles

Iproniazide (MARSILID),
Phénelzine (NARDIL, NARDELZINE = ATU/AAC),
Tranlycypromine (PARNATE, TRANLYCYPROMINE = ATU/AAC)

Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Méthylphénidate en pratique



- Augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate.
- **Chez l'enfant, l'adaptation posologique devra débiter à la dose + faible possible**

Enfant (6 ans et plus)

- Efficacité TDAH prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j (= donc enfant 6ans/20kg = 6mg)
- Posologie progressive & adaptée chaque enfant:
- Traitement instauré avec la forme RITALINE 10 mg, comprimé sécable :
 - commencer faibles doses : ½ comprimé à 10 mg, 1 à 2x/j (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi)
 - préférable pas administrer de méthylphénidate 4h avt coucher = pbs d'endormissement (= *mélatonine ?*)
 - si effets médicament se dissipent trop tôt avt coucher = risque nervosité / insomnie.
= administration faible dose dans la soirée peut permettre de résoudre ce problème
- posologie journalière augmentée graduellement de 5 à 10 mg/sem → posologie optimale.
- posologie quotidienne max est de 60 mg/j

Traitements TDAH en synthèse ... (psychostimulants & non psychostimulants)



En tenant compte à la fois de l'efficacité et de la tolérance, confirmation que :

- méthylphénidate chez les enfants et les adolescents

= médicaments de premier choix pour le traitement à court terme du TDAH

= évaluation les effets à long terme de ces médicaments manque encore

Traitements TDAH en synthèse ...

(psychostimulants & non psychostimulants)



Enfants/ adolescents

1^{ère} intention : Stimulants d'action prolongée

2^{ème} intention :
Atomoxétine, agonistes α_{2A} , stimulants d'action immédiate

Adultes

1^{ère} intention :
Atomoxétine, agonistes α_{2A} , stimulants d'action prolongée

2^{ème} intention :
Stimulants d'action immédiate