Colloque Grenoblois des Pratiques Thérapeutiques

« Psychiatrie, Schizophrénie et psychotropes »

Le mercredi 24/01/2024 de 19h15 à 21h

Dr Elsa Schmitt, Psychiatre

Drs Pascale Brutin et Emmanuel Rat, Pharmaciens

Pas de conflit d'intérêt

Œuvre collective réalisée par les bénéficiaires de soins et les professionnels du CH Alpes-Isère lors d'un atelier animé par l'artiste Boye.
Projet Street Art mis en œuvre avec le soutien de l'Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes (AURA), du Ministère de la Culture – Direction Régionale des Affaires Culturelles AURA et de la Région AURA, dans le cadre du programme régional Culture et Santé, animé par interSTICES.
Avec le soutien également du Département de l'Isère.

Que vous évoque les termes schizophrénie et antipsychotiques?

Schizophrenie

Généralités

Centre Hospitalier Alpes-Isère

Généralités

- 3% population mondiale
- Def : désorganisation profonde de la personnalité + perte du sens de la réalité.
- Diagnostic clinique
- Etiologie: interaction gène –environnement
- Troubles de connectivité cérébrale et NT (Dopamine)
- Evolution chronique: 8ème cause de handicap par l'OMS chez les 15 à 44 ans.

Un peu d'histoire…

- 1899: « démence précoce » de Kraepelin et théorie de la dégénérescence (Morel 1860)
- 1952: traitements neuroleptiques (la chlorpromazine) en 1952 par Delay et Deniker + désinstitutionnalisation
- 1970: avec le modèle biopsychosocial de Zubin et Spring (1977), origine multifactorielle, approches intégratives, droits des usagers, citoyenneté et part active du patient…
- La réadaptation vise le développement d'un « savoir-faire » afin de pallier un déficit, alors que la réhabilitation s'inscrit dans l'émergence d'un « savoir-être » dans l'objectif d'une réinsertion sociale
- 1990: le rétablissement= la réappropriation par les sujets du sens de leur existence //Inclusion, empowerment (auto-détermination), savoir expérientiel et aide entre pairs
- 1990: intervention précoce en phase prodromale (Mac Gorry)

Diagnostic clinique

- Trois syndromes cardinaux > 6 mois :

- le syndrome positif: idées délirantes

- le syndrome négatif: appauvrissement des idées, des affects et du comportement général

- le syndrome de désorganisation: idées, affects, comportements « dissociés »

S'y associent volontiers des symptômes thymiques et des troubles cognitifs : l'attention, la mémoire, le raisonnement et l'interaction sociale sont perturbés dans plus de 70 % des cas

Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses

- Psychoéducation, ETP, hygiène de vie (cannabis, tabac, alimentation, sommeil..)

- Remédiation cognitive

- Psychothérapie: thérapie de soutien, thérapie comportementale et cognitive, thérapie familiale ou systémique, entraînement aux habiletés sociales

- Neuromodulation : ECT, TMS, tDCS

- Pair-aidance, GEM…

« Esprit rehab/retab »= viser des interventions de soutien :

- au rétablissement fonctionnel, plutôt qu'au diagnostic

- à la rémission des symptômes tant négatifs que positifs

- à la réadaptation et à la réalisation d'un projet de vie

- à la prévention des déficits fonctionnels et cognitifs

Antipsychotiques: généralités

- Neuroleptiques typiques= psychotropes psycholeptiques (1950):

- action sous corticale (réduction du délire)

- création d'un état d'indifférence psychomotrice (baisse agressivité)

- effets secondaires neurologiques et végétatifs

- Neuroleptiques atypiques/ 2e génération (1990): plus spécifiques (D2), plus polyvalents (serotonine, H2..) donc moins d'effets secondaires pour une efficacité comparable
- Efficacité à court terme: réduction des symptômes +/- (6-12 sem)
- Efficacité à long terme: réduction du nombre de rechutes/réhospitalisations (un an et plus)
- Monothérapie ATP2 (tol), proposer CLZ si résistance = échec 2 ATP successifs à dose efficace (observance) sur 4-6 semaines
- Durée tt: PEP= 2 ans- 1 rechute= 5 ans- Plusieurs rechutes= long cours

Colloque Grenoblois de pratiques thérapeutiques

Cas Clinique 1

Cas Clinique 1 : description 1/2

Patient de 21 ans sans antécédent
accompagné par son frère aux Urgences le 30 avril 2020

Motif de passage au SAU :
Inquiétude de l'entourage du patient
Alternance de phase avec propos incohérents suivi immédiatement de retour à la normal
Propos évoquant des idées suicidaires et des intentions agressives sur le voisinage

Mode de vie :
habite seul. Célibataire.
Travail ponctuellement comme élagueur/grimpeur.
prise de cannabis non quotidienne et stoppée depuis plusieurs semaines.
Alcool ponctuel sur un mode binge.

Cas Clinique 1 : description 2/2

Clinique :

- Décrit un mal-être évolutif depuis février avec un sentiment d'hostilité ambiante,
- perturbation de sa pensée,
- Sommeil très perturbé ces dernières semaines,
- Sentiment de Se dit dans un état de "pensée de combat,
- Se pose la question d'un empoisonnement psychique
- Reconnaît des idées suicidaires

Synthèse de l'entretien :

-Tension psychique,
- Calme sur le plan comportemental et compliant,
- Syndrome dissociatif présent sur le plan idéo-verbal,
- Pas de comportement inadapté dans l'immédiat.

Devant ce tableau clinique, quelles affirmations sont-elles correctes?

- Le diagnostic de schizophrénie paranoïde peut être évoqué
- Une psychose peut être évoquée
- Le mode de vie patient est contributif aux symptômes
- Des symptômes dit positifs sont absents
- L'hospitalisation est indiquée

Devant ce tableau clinique, quelles affirmations sont-elles correctes?

- Le diagnostic de schizophrénie paranoïde peut être évoqué
- **Une psychose peut être évoquée**
- **Le mode de vie patient est contributif aux symptômes**
- Des symptômes dit positifs sont absents
- **L'hospitalisation est indiquée**

Psychose débutante = phase de prodromes + PEP

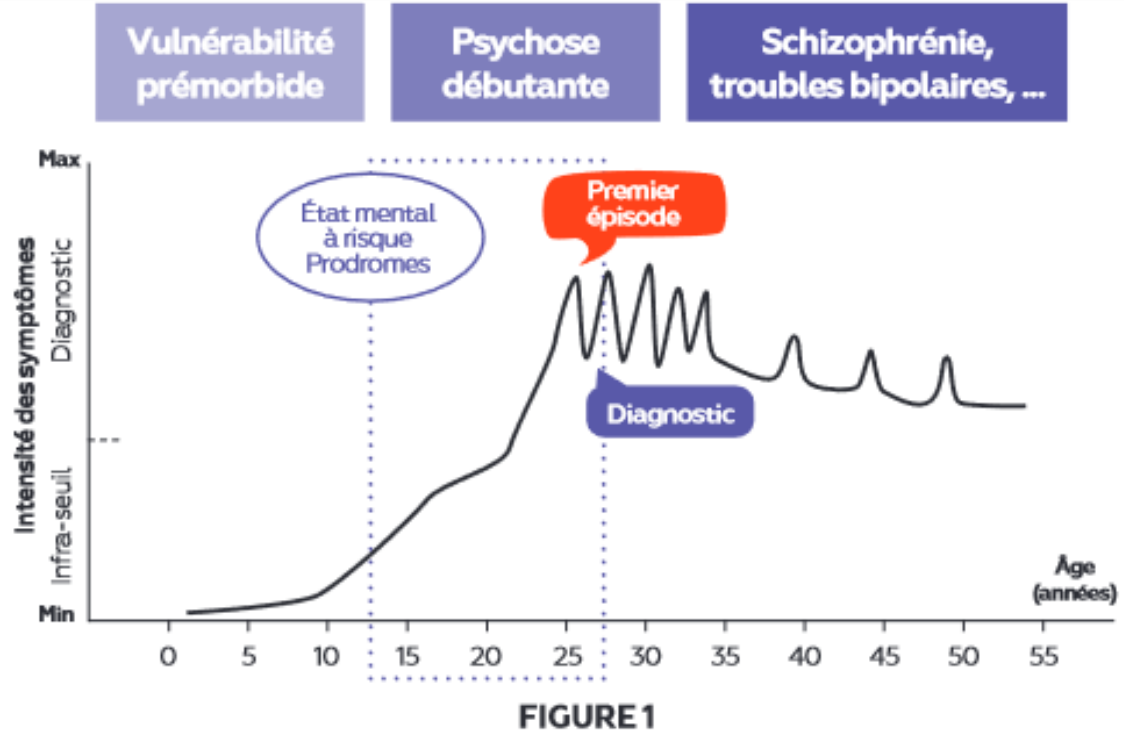


FIGURE 1

D'après MO Krebs, Détection précoce des troubles psychotiques : enjeux de la mise en place du réseau de soins, Revue française des affaires sociales 2004/1, p. 91-102.

POINTS ESSENTIELS :

Premier épisode psychotique = Symptômes psychotiques manifestes pendant plus de 7 jours.

Évolution — ***Rémission***, ***Schizophrénie***, ***Autre trouble psychotique (troubles bipolaires)***

BILAN INITIAL SYSTÉMATIQUE

o **Bilan biologique** :
- NFS-plaquettes, CRP,
- Ionogramme sanguin avec calcémie,
- Urée, créatinine, calcul de la clairance,
- Bilan hépatique,
- Glycémie à jeun,
- Bilan lipidique,
- Prolactine,
- TSHus, T4,
- Vitamine B12, folates (B9),
- TPHA-VDRL (Syphilis),
- Cuivre sérique, céruléoplasmine (Wilson)*,
- Anticorps anti-nucléaires,
- Sérologie VIH,
- Sérologie VHC (hépatite C) si facteurs de risque,
- Recherche de toxiques urinaires,
- Béta HCG chez les jeunes filles.

o **Bilan d'imagerie** : IRM cérébrale. Elle doit être systématique dans le cadre d'un premier épisode psychotique.

o **Bilan électro-physiologique** : EEG (électro-encéphalogramme). Il n'est pas indiqué de manière systématique. Néanmoins, il s'agit d'un examen non invasif, peu coûteux et d'accès relativement simple. Il peut permettre des diagnostics différentiels (ex. des encéphalites auto-immunes) et de dépister des personnes ayant un seuil convulsif abaissé.

Des examens complémentaires plus spécifiques peuvent être discutés en fonction de la clinique et du premier bilan.
* la maladie de Wilson peut aussi être dépistée sur l'IRM, bien que les signes soient un peu moins spécifiques.

BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE :

o Bilan sanguin et urinaire complémentaires (pathologies immunitaires, métaboliques, etc.) par exemple l'homocystéinémie, le génotypage MTHFR**, l'ammoniémie, les anticorps auto-immuns plus spécifiques.

o Ponction lombaire : elle peut être indiquée pour rechercher un trouble métabolique ou inflammatoire spécifique, notamment en cas de pathologies d'apparition suraiguë faisant craindre une encéphalite.

o Caryotype, CGH-array en cas de suspicion de troubles génétiques ou du développement.
Les examens génétiques sont généralement différés, et réalisés si possible après une consultation avec un généticien.
** Méthylènetétrahydrofolate réductase.

POINTS ESSENTIELS :

La première visite doit comprendre les points suivants :
- la recherche de symptômes atypiques ou évocateurs d'une pathologie organique,
- un examen neurologique,
- la recherche de consommations de substances,
- la recherche de comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété, tentatives de suicide, addiction),
- l'évaluation du retentissement fonctionnel (parcours éducatif, professionnel, social, etc.),
- la recherche d'éléments pouvant anticiper la tolérance aux traitements (anamnèse métabolique, cardiaque, allergique, auto-immune, neurologique, etc.).

Focus PEP

- DUP et impact fonctionnel
- « start low, go slow »: monothérapie prudente/tolerance
- PEC ambulatoire sauf dangerosité potentielle ou défaillance entourage
- Risques de rechute: fréquente (50% à 3 ans)/observance/ toxiques++
- Importance de la psychoéducation

Quand hospitaliser ?

- échec du traitement ambulatoire
- symptomatologie trop intense : nécessite une surveillance soignante constante
- troubles du comportement ou risque suicidaire
- l'autonomie du patient est trop dégradée
- polypathologie
- environnement défaillant

Le premier épisode psychotique Guide d'information

ÉDITION RÉVISÉE

Sarah Bromley, erg. agr. (Ont.)
Monica Choi, M.D., FRCPC
Sabiha Faruqui, M. Sc. (erg.)

camh
Centre de toxicomanie et de santé mentale

Le patient est admis le 30 avril 2020 au CHAI pour prise en charge d'un premier épisode délirant

Concernant l'instauration d'un traitement, quelles affirmations sont-elles correctes?

- Un antipsychotique de 2ème génération est indiqué en 1ère intention
- Une benzodiazépine peut être prescrite
- Il est possible transitoirement d'associer 2 antipsychotiques
- Un correcteur antiparkinsonien est à administrer systématiquement
- Il faut prendre en compte les effets indésirables attendus

Le patient est admis le 30 avril 2020 au CHAI pour prise en charge d'un premier épisode délirant

Concernant l'instauration d'un traitement, quelles affirmations sont-elles correctes?

- **Un antipsychotique de 2ème génération est indiqué en 1ère intention**
- **Une benzodiazépine peut être prescrite**
- **Il est possible transitoirement d'associer 2 antipsychotiques**
- Un correcteur antiparkinsonien est à administrer systématiquement
- **Il faut prendre en compte les effets indésirables attendus**

Rôle des antipsychotiques

- **Psychose : en partie liée au** dysfonctionnement de la **dopamine** au niveau cérébral

- **Utilisation de médicaments qui vont bloquer les récepteurs dopaminergiques**,

⇒ antipsychotiques= **antagonistes dopaminergiques**

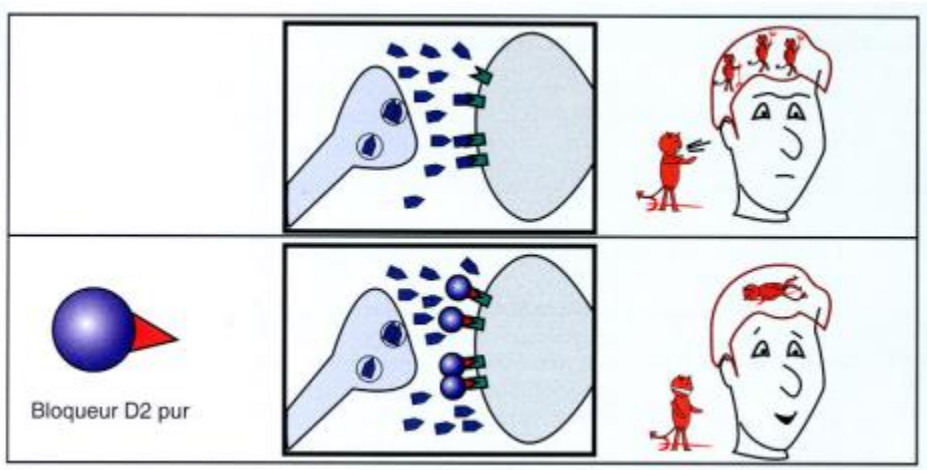
- *Réduction des symptômes de la psychose :*

Positifs = productifs : agitation, hallucinations, délire, pensées incohérentes…
Négatifs = déficitaires : repli affectif et social, inhibition, diminution de l'affect, perte de motivation…

- Mécanisme d'action classique : Blocage des récepteurs D2 post-synaptiques de la voie mésolimbique.

Les antipsychotiques de 1ère génération (typiques=neuroleptiques)

halopéridol HALDOL®
zuclopenthixol CLOPIXOL®
flupentixol FLUANXOL®
loxapine LOXAPAC®
pipothiazine PIPORTIL®
chlorpromazine LARGACTIL®…



Antipsychotiques de 1ère génération : un fort potentiel d'iatrogénicité

- **Absence de sélectivité de neuroleptiques classiques pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique**

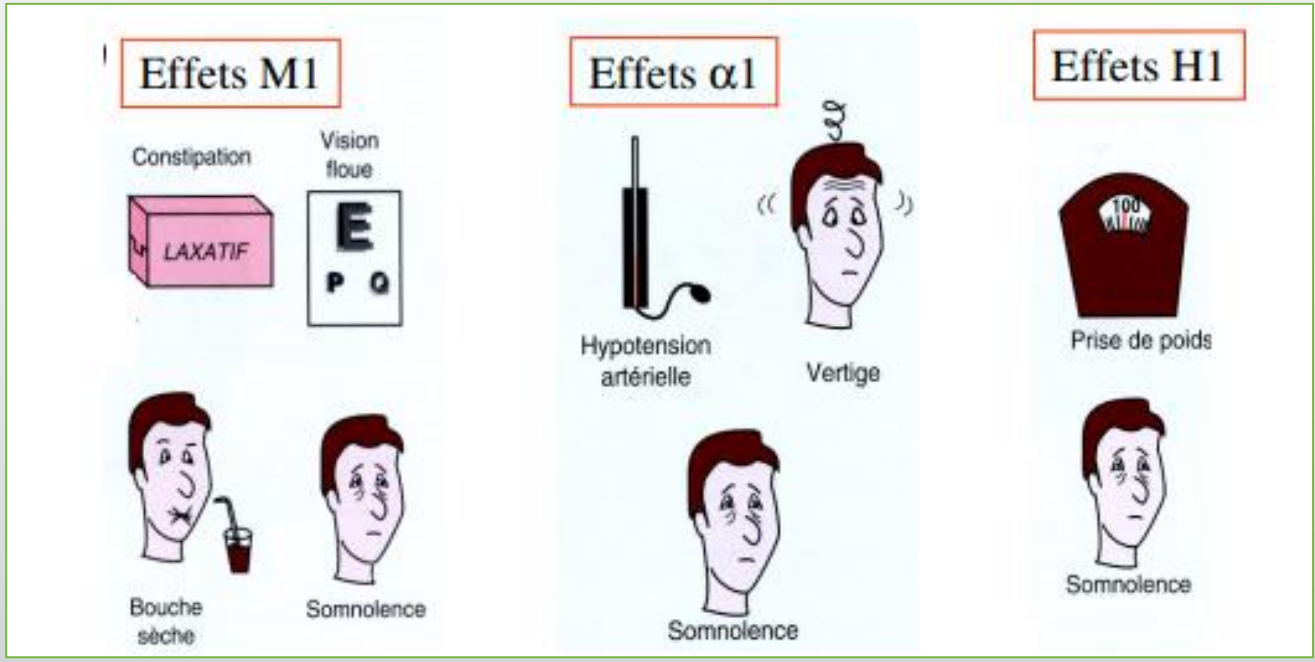
Effets inévitables de blocage simultané des autres voies dopaminergiques

- **Effets secondaires dopaminergiques**

- hyperprolactinémie, troubles hormonaux
- inhibition motrice : pseudo Parkinson (SEP symptômes extrapyramidaux), dyskinésies tardives.
-accentuation des symptômes négatifs= émoussement affectif accentué

- **La plupart des neuroleptiques classiques bloquent:**

- les récepteurs muscariniques M1
- les récepteurs adrénergiques α1
- les récepteurs de l'histamine H1



Antipsychotiques de 1ère génération : un fort potentiel d'iatrogénicité

Les effets indésirable les plus invalidants : les syndromes extrapyramidaux (moteurs)

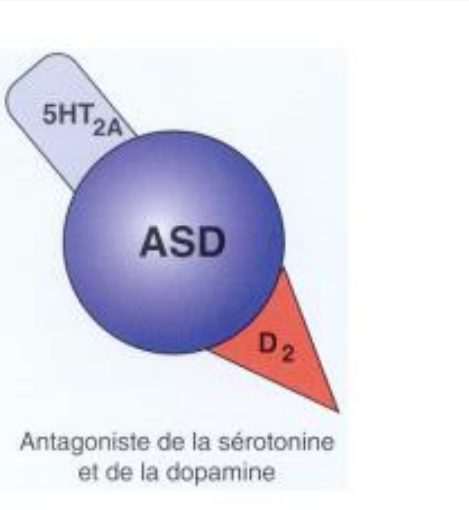
- Facilement identifiés, mais difficile à prédire (variables selon le composé, selon la posologie, selon le patient)

- Les symptômes parkinsoniens disparaissent lors de l'arrêt du traitement ou avec un anti-muscarinique.

- Les dyskinésies tardives ne disparaissent pas toujours lors de l'arrêt du traitement et sont parfois irréversibles.

Antipsychotiques de 2ème génération : un meilleur profil de tolérance

■Les antipsychotiques de 2ème génération (dits atypiques)



- Intérêt des neuroleptiques atypiques :

– traitement des symptômes positifs
– traitement des symptômes négatifs (avec souvent amélioration de l'humeur)
– peu d'effets extrapyramidaux

- Mais certains effets indésirables persistent (ou sont même très sévères) :

Sédation, troubles endocriniens, crises épileptiques, prise de poids

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

A privilégier lors d'un premier épisode chez un jeune patient (Aripiprazole++)

Principes de prise en charge médicamenteuse d'un premier épisode psychotique

- *Introduction d'un antipsychotique atypique (de seconde génération)*

pilier fondamental de la prise en charge

- *Association transitoire d'un antipsychotique à visée anxiolytique*

utile en cas d'agressivité ou d'angoisse majeure ou en situation d'urgence.
La prescription doit rester limitée dans le temps pour **revenir à une monothérapie**, dès que possible.

- *Adjonction transitoire d'une benzodiazépines*

Utile pour éviter l'escalade trop rapide des doses d'antipsychotiques,

- *Respect du principe start low, go slow*

- *Utilisation d'un correcteur du syndrome parkinsonien des neuroleptiques (tropatepine, bipéridène,trihexyphenidyle). uniquement en si besoin*

Cas Clinique 1 : Prise en charge médicamenteuse initiale

S	I	CI	N	P	Libellé	
					ARIPIPRAZOLE 10 mg, cpr orodispersible 1 comprimé, Matin, Voie orale, pendant 3 Mois *** Respect de la planification médicale ***	Antipsychotique 2ème génération
					CYAMEMAZINE (TERCIAN) 25 mg cp 1 comprimé Matin, 1 comprimé Midi, 2 comprimé Nuit, Voie orale, pendant 3 Mois	Neuroleptique en systématique Et en si besoin
					CYAMEMAZINE (TERCIAN) 25 mg cp 1 comprimé, si besoin, Voie orale, pendant 1 Mois; si angoisses, Max par 24h: 3 comprimé	
					DIAZEPAM 5 mg cpr 1 comprimé, Matin, Midi, Soir, Voie orale, pendant 1 Mois *** Respect de la planification médicale ***	Benzodiazépine en systématique Et en si besoin
					DIAZEPAM 5 mg cpr 1 comprimé, si besoin, Voie orale, pendant 1 Mois; si angoisse, Max par 24h: 3 comprimé	
					TROPATEPINE (LEPTICUR) 10 mg cp 1 comprimé, si besoin, Voie orale, pendant 3 Mois; si dyskinésies, Max par 24h: 1 comprimé	Correcteur SEP en si besoin

La posologie de l'aripiprazole est majorée à 15mg/jour 1 semaine après l'entrée le 08/05/2020.
Une évaluation de la prise en charge est réalisée le 13/05/2020.
Des traits délirants sont encore présents.
Quelle sont selon vous les conduites à tenir possibles?

- Envisager un switch vers une autre molécule
- Poursuite du traitement de fond actuel
- Majorer transitoirement l'antipyschotique de 1ère génération
- Ajouter un autre antipsychotique de seconde génération à la prescription
- Rechercher la consommation de cannabis

La posologie de l'aripiprazole est majorée à 15mg/jour 1 semaine après l'entrée le 08/05/2020.
Une évaluation de la prise en charge est réalisée le 13/05/2020.
Des traits délirants sont encore présents.
Quelles sont selon vous les conduites à tenir possibles?

- Envisager un switch vers une autre molécule
- **Poursuite du traitement de fond actuel**
- **Majorer transitoirement l'antipyschotique de 1ère génération**
- Ajouter un autre antipsychotique de seconde génération à la prescription
- **Rechercher la consommation de cannabis**

Conduite et suivi du traitement

- débuter à faible dose et l'augmenter progressivement, en fonction de la réponse.
- Le délai pour estimer la réponse est variable selon les recommandations.
- Classiquement estimé de 4 à 8 semaines,

réponse à 2 semaines à dose efficace serait corrélée à la réponse à long terme.

- Ensuite, un changement de traitement au profit d'un autre antipsychotique atypique doit être discuté

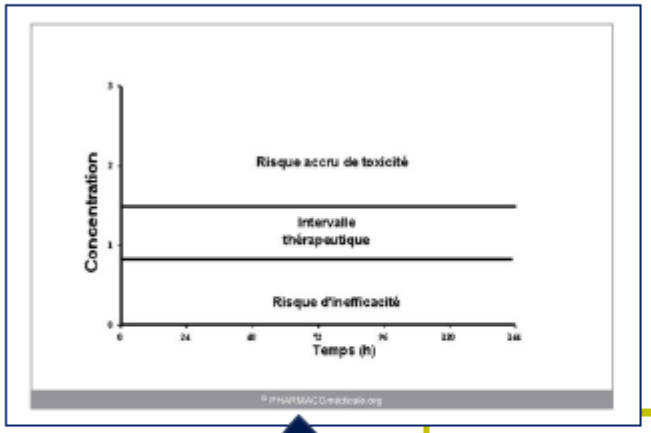
Demi-vie d'absorption & d'élimination

Centre Hospitalier Alpes-Isère

« L'état stationnaire »

Etat stationnaire (*steady state*) atteint après 4 à 5 demi-vies du médicament

(4 à 5 demi-vies du médicament pour atteindre 95 à 97% de la concentration moyenne du plateau)



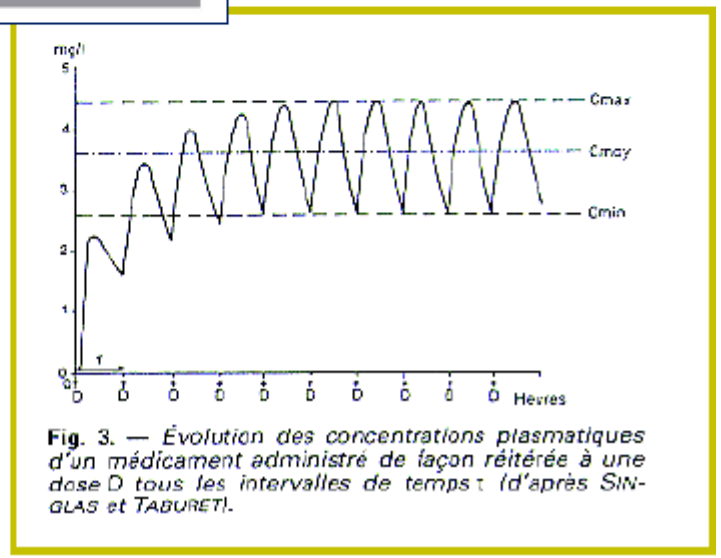


Fig. 3. — *Évolution des concentrations plasmatiques d'un médicament administré de façon réitérée à une dose D tous les intervalles de temps τ (d'après* SINGLAS *et* TABURET*).*

https://pharmacomedicale.org

Antipsychotiques	½ vie	SS théorique
Rispéridone /palipéridone, Halopéridol	→ 24h	5jrs
Quétiapine/norQ	→ 12h	5jrs (LP)
Olanzapine	33,8h	7jrs
Aripiprazole	**75h**	**16jrs**
Loxapine	**8h**	**2jrs**
Cyamémazine	**10-72h**	**2jrs mini**
Chlorpromazine	30-672h	6jrs mini

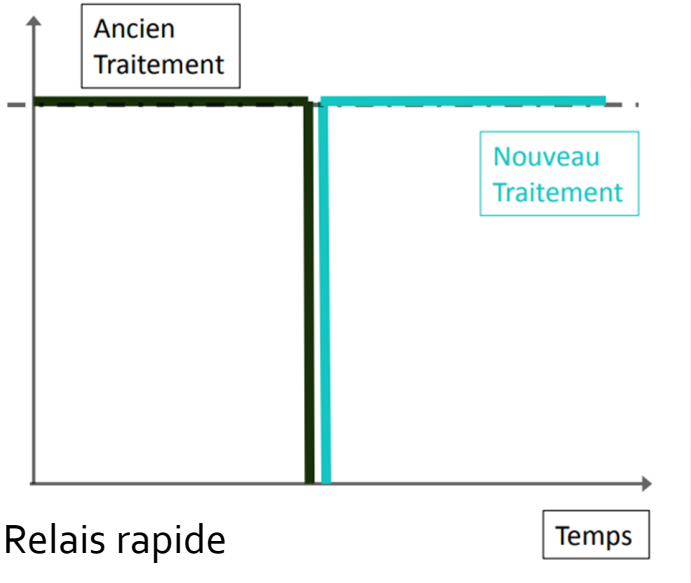
Concernant les affirmations en lien avec la réalisation d'un switch d'antipychotique quelles sont celles qui sont vraies?

- Switch en cas de réponse imparfaite, insatisfaisante
- Switch en cas de problème de tolérance
- Il faut privilégier des relais rapides
- Le seul risque est le risque de sevrage

Concernant les affirmations en lien avec la réalisation d'un switch d'antipychotique quelles sont celles qui sont vraies?

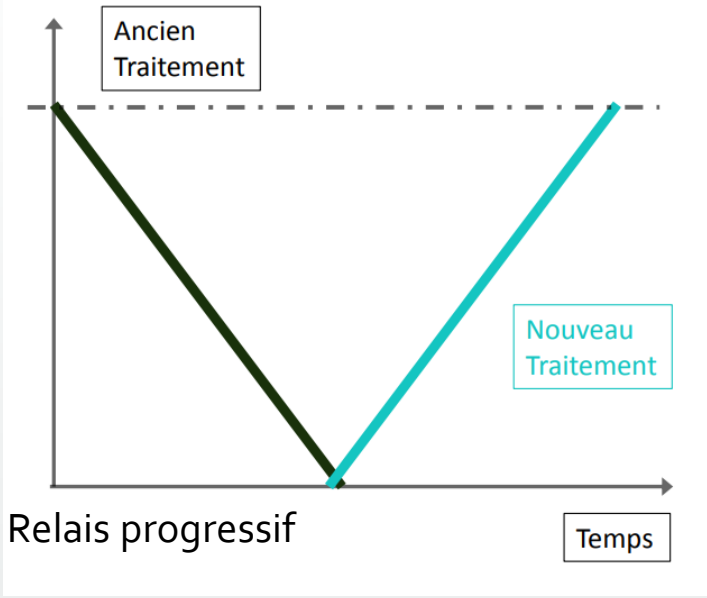
- **Switch en cas de réponse imparfaite, insatisfaisante**
- **Switch en cas de problème de tolérance**
- Il faut privilégier des relais rapides
- Le seul risque est le risque de sevrage

Modalités des relais d'antipsychotiques



Relais rapide

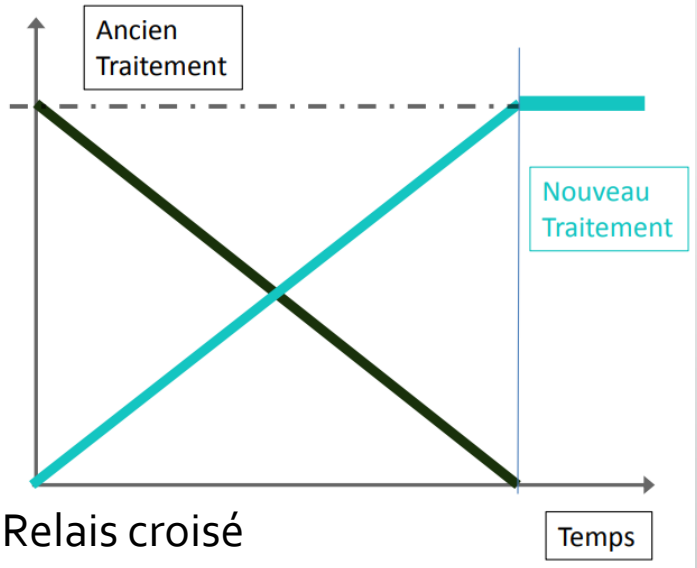
Prendre en compte :
- les affinités/récepteurs
- la pharmacocinétique



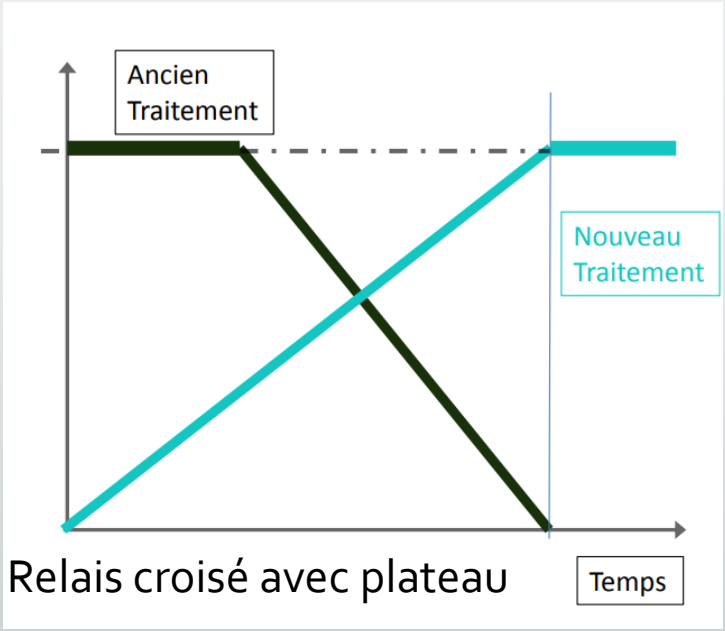
Relais progressif

Risques :

- fenêtre thérapeutique
- blocage
- sevrage
- interactions pharmacodynamiques



Relais croisé



Relais croisé avec plateau

Collège Méditerranéen de Psychiatrie

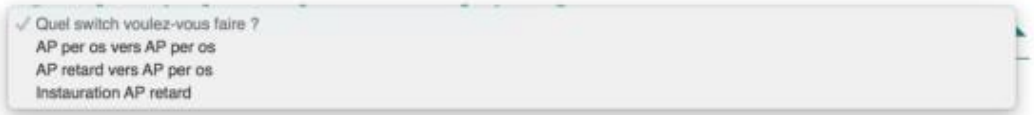
LE SWITCH DE TRAITEMENT

Cet outil en ligne est mis en place pour guider les professionnels de la santé lors du passage d'un antipsychotique à un autre.

Quelles que soient les raisons pour lesquelles vous décidez un changement de traitement antipsychotique (effets secondaires ou manque d'efficacité), LE SWITCH s'utilise de la façon suivante :

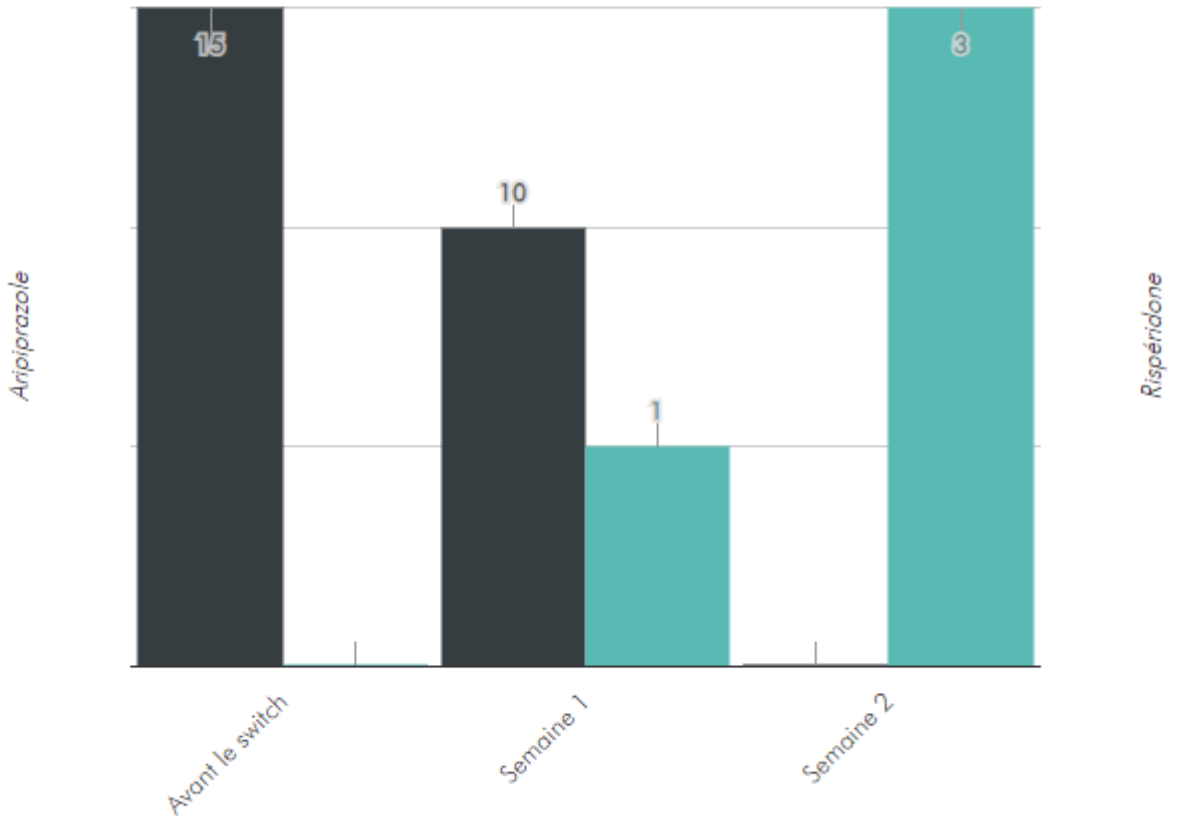
- Sélectionner quel type de switch vous voulez faire (concerne les antipsychotiques per os ou d'action prolongée)
- Puis :
  1. Sélectionner le nom de l'antipsychotique de départ
  2. Sélectionner la dose actuelle de celui-ci
  3. Sélectionner le nom de l'antipsychotique à introduire
- L'application fournira :
  1. La posologie souhaitée du nouvel antipsychotique
  2. Les modalités chronologiques du relais
  3. Les éventuels effets de sevrage ou de rebond lors de ce relais
  4. Un schéma récapitulatif des affinités de ces deux molécules sur les récepteurs impliqués

Switch :



LE SWITCH : **Aripiprazole - 15 mg/jour** VERS **Rispéridone - 3 mg/jour**

http://cmpsy-switch.com/Le-Switch, | Copier l'URL du switch | Envoyer par email



PÉRIODE	ARIPIPRAZOLE	RISPÉRIDONE
Avant le switch	15 mg/jour	-
Semaine 1	10 mg/jour	1 mg/jour
Semaine 2	-	3 mg/jour

LES RISQUES

Pour ce relais, compte tenu du mécanisme d'action de l'Aripiprazole et de sa longue demi- vie d'élimination (76 heures), il n'existe pas de risque de sevrage.

En revanche, en cas d'augmentation trop rapide de la Rispéridone et compte tenu des affinités de cette molécule, il existe un risque de blocages :

- Dopaminergique (sédation, symptômes extra pyramidaux, akathisie).
- Adrénergique (hypotension orthostatique, vertige, tachycardie).

C'est pour cela que, à ces doses, il est préférable de faire ce relais sur 1 semaine.

En pratique, le switch est réalisé sur 36h avec instauration de la risperidone le 13/05/2020 au soir (2mg matin et soir) et arrêt de l'aripiprazole le 15/05/2020 au matin

Concernant la risperidone, quelles affirmations sont-elles vraies?

- profil d'action atypique quelque soit la dose
- possède un métabolite actif
- bon profil de tolérance vis-à-vis du risque d'hyperprolactinémie
- relativement peu sédative
- bon profil de tolérance vis-à-vis du risque de syndrome extra-pyramidal à faible dose

En pratique, le switch est réalisé sur 36h avec instauration de la risperidone le 13/05/2020 au soir (2mg matin et soir) et arrêt de l'aripiprazole le 15/05/2020 au matin

Concernant la risperidone, quelles affirmations sont-elles vraies?

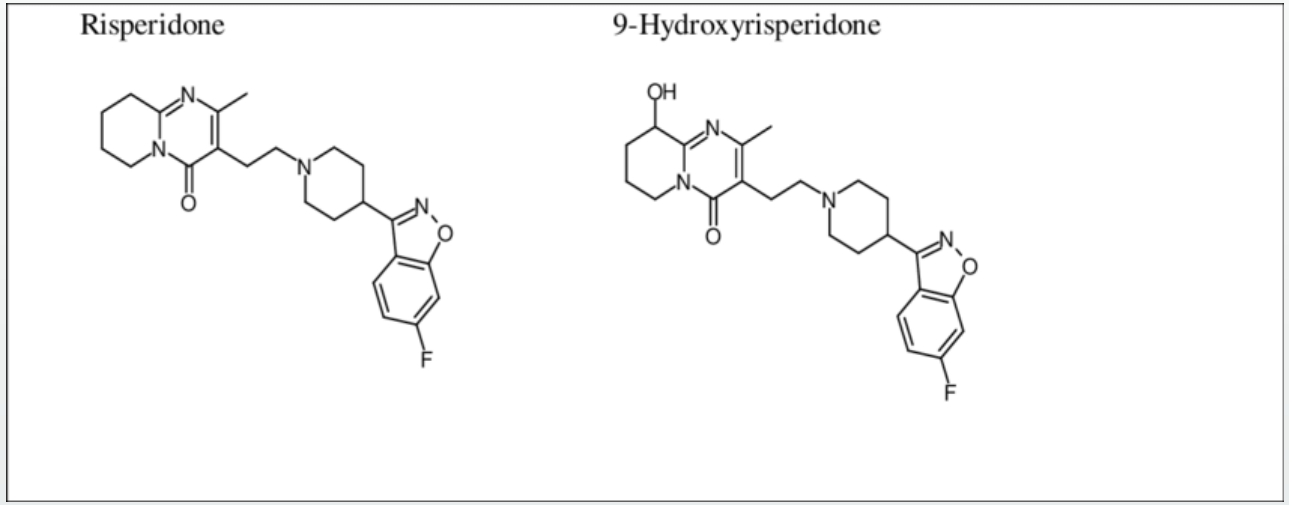
- profil d'action atypique quelque soit la dose
- **possède un métabolite actif**
- bon profil de tolérance vis-à-vis du risque d'hyperprolactinémie
- **relativement peu sédative**
- **bon profil de tolérance vis-à-vis du risque de syndrome extra-pyramidal à faible dose**

Profil de tolérance risperidone

le moins atypique des atypiques

- **Atypicité dose-dépendante**

≤ 4mg/j = profil atypique / ≥ 4 mg/j = profil classique



- Dyskinésies à forte doses
- Troubles endocriniens (augmente la prolactine)
- Prise de poids modérée
- Peu sédatif (pas H1)

- Très efficace (positifs et négatifs).

- Usages : schizophrénie, patients âgés (troubles du comportement et démences), enfant

- Métabolite actif = palipéridone (Xeplion®), rôle du CYP2D6, élimination rénale

Cas Clinique 1 : Evolution de la prise en charge

Le 22/05 : *« Evolution favorable sur le plan clinique,*
il reconnaît les bénéfices du traitement,
notamment autour des idées de persécution qu'il avait pu manifester au début de la prise en charge.
Traitement par RISPERIDONE bien toléré »

Ordonnance de sortie du 26/05/2020

- **RISPERIDONE 4 mg cpr orodispersible**

1 comprimé, Soir, Voie orale, pendant 1 Mois

- **TROPATEPINE (LEPTICUR) 10 mg cp**

1 comprimé, si besoin, Voie orale, pendant 1 Mois
si dyskinésies, Max par 24h: 1 comprimé

- **CYAMEMAZINE (TERCIAN) 25 mg cp**

1 comprimé, si besoin, Voie orale, pendant 1 Mois
si angoisses, Max par 24h: 3 comprimé

Concernant le suivi post-hospitalisation de ce patient, quelles affirmations sont vraies?

- Périmètre de suivi limité au Centre Médico-psychologique de secteur
- Les effets indésirables sont une cause de non compliance aux soins
- Inclure si possible un suivi addictologique
- L'évaluation du risque suicidaire est essentielle

Concernant le suivi post-hospitalisation de ce patient, quelles affirmations sont vraies?

- Périmètre de suivi limité au Centre Médico-psychologique de secteur
- **Les effets indésirables sont une cause de non compliance aux soins**
- **Inclure si possible un suivi addictologique**
- **L'évaluation du risque suicidaire est essentielle**

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (code F20)

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). **Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3** :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (c.-à-d., **réduction de l'expression émotionnelle, aboulie**)

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou en cas de survenue dans l'enfance, ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent aux critères A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Accompagnement sanitaire

- les centres médico-psychologiques (CMP) de secteur: proposent des consultations de suivi pluriprofessionnelles (psychiatre, infirmier, psychologue, travailleur social) à proximité du lieu de vie du patient. Soins libres/sous contrainte (programme de soins).
- Les centres d'activité thérapeutique à temps partiel (CATTP) offrent des prises en charge à la demi-journée.
- Concernant l'hospitalisation, celle-ci peut être complète, séquentielle (1 semaine par mois par exemple) ou à la journée (hôpital de jour, HDJ). Des équipes mobiles peuvent proposer des visites à domicile rapprochées en cas d'urgence, voir même des hospitalisations à domicile (HAD).

Aides medico-sociales

- Aides médico-sociales, conditionnées par notification MDA (AAH): SAVS, SAMSAH, ESAT
- Lieux de vie: FAM, MAS
- Aides sociales: mesures de protection des biens/ des personnes (juge des tutelles), CCAS, CHRS

Objectifs de soins

- **Rémission fonctionnelle** :

Stabilité clinique et des troubles associés (humeur/suicide)

- **Prévention des rechutes** via:

- Tolerance /EI / observance

- Gestion des **comorbidités** (addicto)

- **Insertion psycho-sociale**:

- accompagnement medico-social

- réhabilitation

Tableau 3. Effets secondaires des antipsychotiques
(d'après Franck, Fromager et Thibaut, 2015 et Hasan et al. 2012).

	Halopéridol	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Palipéridone	Quetiapine	Rispéridone
Akathisie	+++	(+)	++	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Syndrome parkinsonien	+++	+	+	0	(+)	++	(+)	++
Dyskinésie tardive	+++	(+)	(+)	0 ?	(+)	(+)	(+)	(+)
Épilepsie	+	(+)	(+)	++	+	(+)	?	(+)
Prise de poids	+ (<1,5 kg)	+	(+)	+++	+++ (> 3 kg)	++	++	++
Hyperglycémie	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++
Dyslipidémie	(+)	(+)	(+)	+++	+++	+	++	+
Hyperprolactinémie	+++	+++	0	+	++	+++	(+)	+++
Constipation	+	++	0	+++	++	++	+	++
Hypotension artérielle	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	(+)	0/(+)	(+)	0/(+)
Sédation	+	0/(+)	0	+++	+/++	+	++	+
Syndrome malin	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

0 : aucun risque ; (+) : rare, équivalence à un placebo ; + : peu fréquent (< 1 %) ; + + : Fréquent (< 10 %) ; + + + : très fréquent (> 10 %) ; ? : manque de données.

Syndrome malin des neuroleptiques

- **Facteurs de risque**: à tout moment mais + introduction (8-15j), augmentation de posologie, switch, déshydratation, grand âge (blocage rec Dopa)
- Incidence 0,02% - Evolution fatale dans 10 à 20 % des cas
- **Diagnostic**: **toute fièvre inexpliquée sous ATP!**
- 1) Altération de la conscience avec état délirant, catatonie et mutisme, qui peut évoluer rapidement vers le coma
- 2) Rigidité musculaire généralisée en « tuyau de plomb » avec phénomène de la roue dentée
- 3) Hyperthermie (≥ 39°C) due au blocage des récepteurs dopaminergiques puis à la rhabdomyolyse (élévation des CPK et IRA)
- 4) Dysautonomie (tachycardie, tension artérielle labile, tachypnée, rarement troubles du rythme) due à une diminution de la régulation du système nerveux sympathique par la dopamine
- **Mesures d'urgence:**
- **Arrêter les neuroleptiques** en cause mais si possible aussi tout autre médicament psychotrope en cours (lithium, médicaments serotoninergiques et anticholinergiques).
- Soutien symptomatique, réhydratation intraveineuse, Refroidir le corps , Corriger les troubles électrolytiques, Ventiler, prévenir thromboses et troubles du rythme, Myorelaxants

Intervention Elsa sur le suivi post-hospitalisation

Centre Hospitalier Alpes-Isère

Cas Clinique 1 : Devenir du patient en post-hospitalisation

- **Rendez-vous en CMP le 19/06/2020 :**

« Ce jour, bon contact, verbalise facilement.
Bonne critique des éléments délirants et de la désorganisation de la pensée au cours de l'épisode.
A bien compris l'intérêt du traitement, même si cette contrainte lui pèse un peu. Humeur neutre. Pas d'angoisse. Renouvellement ordonnance, QSP2 mois. »

- **Absence aux rendez-vous suivants**

- **Le 01/02/2021 : Réhospitalisation au CHAI** adressé en SDT des urgences pour idées délirantes et agitation dans un contexte de rupture de suivi et de traitement.

Lors de cette seconde hospitalisation, un traitement de fond par olanzapine est mis en place à la posologie de 10mg/jour.
Cette molécule est connue pour être à risque de syndrome métabolique.
Concernant le syndrome métabolique et les Antipsychotiques de type 2, quelles affirmations sont-elles vraies?

- La mesure du tour de taille est un critère utilisé pour le caractériser
- La risperidone est plus à risque de syndrome métabolique que la clozapine ou l'olanzapine
- En d'anomalies métaboliques importantes avec les AP2, le changement de molécule est impératif
- A l'évaluation initiale, il faut réaliser une anamnèse familiale des facteurs de risques
- C'est un sujet pertinent pour la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique

Lors de cette seconde hospitalisation, un traitement de fond par olanzapine est mis en place à la posologie de 10mg/jour.
Cette molécule est connue pour être à risque de syndrome métabolique.
Concernant le syndrome métabolique et les Antipsychotiques de type 2, quelles affirmations sont-elles vraies?

- **La mesure du tour de taille est un critère utilisé pour le caractériser**
- La risperidone est plus à risque de syndrome métabolique que la clozapine ou l'olanzapine
- En d'anomalies métaboliques importantes avec les AP2, le changement de molécule est impératif
- **A l'évaluation initiale, il faut réaliser une anamnèse familiale des facteurs de risques**
- **C'est un sujet pertinent pour la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique**

Origine, définition et conséquences du syndrome métabolique sous antipsychotiques

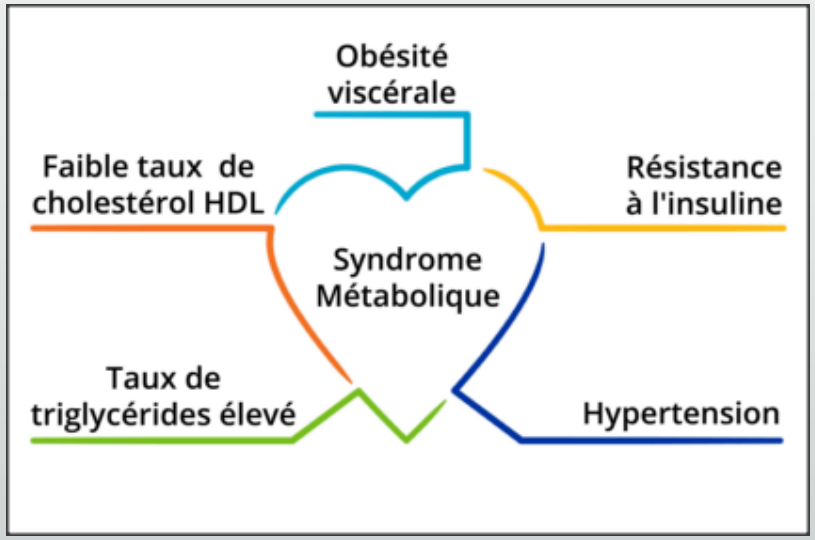
- 41 % des personnes souffrant de schizophrénies sont atteintes de syndrome métabolique

Origine plurifactorielle : augmentation de l'appétit=> prise de poids, métabolisme du glucose

- **Le syndrome métabolique est défini par la co-existence d'une obésité abdominale (périmètre > 94cm pour les hommes et 80cm pour les femmes) avec 2 autres facteurs parmi :**

- Glycémie à jeun≥5,5mmol/l ou traitement antidiabétique
- HTA≥ 130/85 mm Hg ou traitement en cours
-Triglycérides>1,7mmol/l ou traitement en cours
-HDL<0,9mmol/l pour les hommes ou 1mmol/l pour les femmes

- La clozapine et l'olanzapine sont les antipsychotiques les plus à risque de syndrome métabolique



Evaluation et suivi du syndrome métabolique sous antipsychotiques

- Évaluation initiale

Anamnèse personnelle et familiale : obésité, diabète, dyslipidémie,
autres facteurs de risque (poids, taille, IMC, tour de taille, tension artérielle, glycémie à jeun)

- Informer le patient et ses proches, les conseiller sur les mesures hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique régulière, contrôle du tabagisme),

- Place d'un programme d'éducation thérapeutique

- Organiser le suivi clinique en lien avec le médecin traitant

- Si anomalies importantes ou mesures d'hygiène de vie non efficaces :

- considérer le changement en évaluant la balance bénéfice/risque,
- adapter la prise en charge médicamenteuse des troubles métaboliques

Recommandations de suivi du syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques

	ECG (b)	Périmètre abdominal	Évaluation d'une anomalie lipidique	Poids et IMC	Glycémie à jeun	Pression artérielle	Histoire personnelle / familiale
T0	X	X	X	X	X	X	X
SEMAINE 4	X	X		X			
SEMAINE 8				X			
SEMAINE 12			X	X	X	X	
TOUS LES 3 MOIS				X			
TOUS LES ANS	X	X	X		X	X	X

Importance du décloisonnement psychiatrie et médecine somatique

Colloque Grenoblois de pratiques thérapeutiques

Cas Clinique 2

La patiente…*aux urgences*

- Femme de 39 ans, psychotique chronique. Première hospitalisation en 2016. Plusieurs hospitalisations en psychiatrie, patiente habituellement suivie en CMP mais en rupture de soin.
- Elle arrive aux urgences pour état d'hypovigilance suite à prise massive d'alcool. Etat incurique.
- Passage en réanimation pour coma hypo osmolaire, hyponatrémie.
- Suite de sa prise en charge: transfert au CHAI pour réintégration en unité d'hospitalisation complète de psychiatrie à la demande d'un tiers.

La patiente…*au CHAI*

ATCD: Episodes délirants à thématique hypochondriaque, persécutoire, culpabilités. Anxiété. Passages à l'acte suicidaire.

ARRIVEE DANS LE SERVICE

Au niveau psychiatrique on retrouve:
Désorganisation de la pensée,
Trouble de l'attention et de la concentration,
Idées à contenu dépressif
Anxiété

Au niveau somatique on retrouve:
Altération des fonctions hépatiques par éthylisme chronique (TGO 188 UI/L, TGP 183 UI/L, phosphatases alcalines 139 UI/L, gamma GT 603 UI/L)
Pas d'autre anomalie biologique

Diagnostic: Décompensation d'une psychose chronique

Un peu d'historique ….de traitement

- 2016: Olanzapine 20 mg/j
- 2017: + mirtazapine 15mg/j
- 2018 switch vers haloperidol 20mg/j

+ fluoxétine puis + lithium en potentialisateur

- Paroxétine 20 mg/jour 2 mois puis
- Olanzapine orale puis IM ZYPADHERA ® 300 mg/mois
- 2020 switch vers quétiapine: 800 mg
- 2020 switch vers aripiprazole per os puis forme IM ABILIFY ® 300mg/mois
- 2021 switch vers risperidone per os puis forme IM XEPLION ®100 mg/mois

Période émaillée de crises et ruptures de traitement régulières.

antipsychotique atypique ou seconde génération
antipsychotique typique ou première génération
Antidépresseur
Thymorégulateur

Question wooclap

L'historique nous permet de qualifier la pathologie en psychose résistance. Pourquoi?

- Inefficacité du lithium
- Inefficacité d'un traitement par neuroleptique injectable
- Inefficacité de 2 antipsychotiques de classes différentes
- Inefficacité de l'halopéridol

Question wooclap

L'historique nous permet de qualifier la pathologie en psychose résistance. Pourquoi?

- Inefficacité du lithium
- Inefficacité d'un traitement par neuroleptique injectable
- Inefficacité de 2 antipsychotiques de classes différentes
- Inefficacité de l'halopéridol

Psychose résistante

- Inefficacité de 2 traitements antipsychotiques de classes différentes
- Traitements devant être bien conduits, à dose et durée suffisante

Question Wooclap: Surveillance et suivi biologique

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est ou sont demandé(s) pour la mise sous halopéridol?

- Un ECG
- Une NFS hebdomadaire
- Un bilan hépatique mensuel

Question Wooclap: Surveillance et suivi biologique

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est ou sont demandé(s) pour la mise sous halopéridol?

- Un ECG
- Une NFS hebdomadaire
- Un bilan hépatique mensuel

Surveillance et suivi biologique

Hépatique et NFS : à l'instauration puis une fois par an

Faire un ECG avec calcul du QTc car risque allongement du QT.

Concerne de nombreux AP, à un degré variable.

Attention au cumul

Médicaments allongeant l'espace QT (protocole CHAI)

Niveau de recommandation	Médicaments psychiatriques	Médicaments somatiques	Action pharmaceutique
① **Contre-indication absolue**	**Citalopram** **Escitalopram** **(Halopéridol)** **Hydroxyzine**	**Dompéridone** **Pipéraquine**	**Refus pharmaceutique** si association entre eux ou avec toute molécule du tableau
② **Contre-indication**		**Amiodarone** Disopyramide Drodénarone Erythromycine IV Hydroquinidine Méquitazine Mizolastine Quinidine Sotalol Spiramycine IV Torémifène Vandenatib Vincamine IV	**Refus pharmaceutique** si association entre eux **Note pharmaceutique** si association avec 2 molécules du niveau ③ ou ④

Niveau de recommandation	Médicaments psychiatriques	Médicaments somatiques	Action pharmaceutique
③ **Association déconseillée**	**Amisulpride** **Chlorpromazine** **Cyamémazine** **Flupentixol** **Fluphenazine** **Levomepromazine** **Pimozide** **Pipampérone** **Pipotiazine** **Tiapride** **Zuclopenthixol**	Chloroquine Dropéridol Halofantrine Hydroxychloroquine Luméfantrine Pentamidine Sulpiride **Methadone**	**Note pharmaceutique si association de 3 molécules ou si facteurs de risque associés**
④ **Précaution d'emploi**		Anagrelide Azithromycine **Ciprofloxacine** **Clarithromycine** **Donépezil** **Flecaïnide** **Fluconazole** **Lévofloxacine** Norfloxacine Ondasetron Papavérine Procaïnamide **Roxithromycine** β-bloquants dans l'insuffisance cardiaque Bradycardisants Hypokaliémiants	

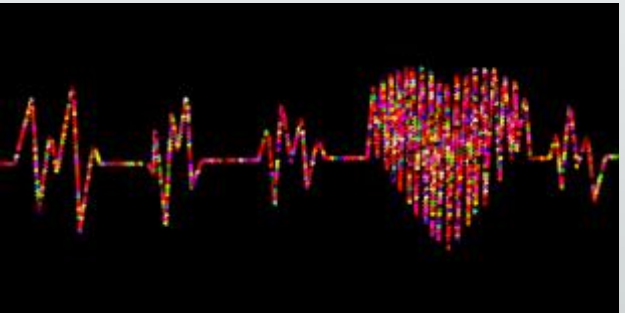
Les risques torsadogènes et leur gestion

Risque torsadogène :

- **ECG avant et après mise sous traitement torsadogène**, puis si augmentation de dose ou nouvelle association.

Facteurs de risque:

- hypokaliémie (car allonge le QT) attention donc à certains diurétiques, aux corticoides, au QT long congénital….
- Cumul de torsadogènes et pas uniquement des psychotropes! (2 maximum et pas les CI: domperidone, citalopram/escitalopram, hydroxyzine, …)



l'intervalle QTc est considéré comme allongé si:

> **à 450 ms pour un homme et 460 ms pour une femme**.
>500 ms est hautement anormal (arrêt du traitement en cause à prévoir)
Ou si le QTc s'allonge de plus de 60 ms après introduction de l'AP

Neuroleptique en IM

Dans l'historique de traitement on remarque plusieurs spécialités notées en intramusculaire (IM) administrées une fois par mois: ZYPADHERA ®, ABILIFY ®, XEPLION ®. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles vous semblent justes:

- Ce sont des antipsychotiques à action prolongée
- Ils sont indiqués dans le traitement de la crise psychotique
- Ils sont indiqués en traitement de fond en relai de la forme per os, après que le traitement soit stabilisé sous forme orale
- Ils sont indiqués en traitement de fond et peuvent être initiés directement sans passage par la forme orale
- Ils sont formellement contre-indiqués en cas de prise de traitement anticoagulant
- En cas de prise de traitement anticoagulant, ils peuvent être utilisés mais il faut faire l'injection en sous-cutanée

Réponses

- Ce sont des antipsychotiques à action prolongée
- Ils sont indiqués dans le traitement de la crise psychotique
- Ils sont indiqués en traitement de fond en relai de la forme per os, après que le traitement soit stabilisé sous forme orale
- Ils sont indiqués en traitement de fond et peuvent être initiés directement sans passage par la forme orale
- Ils sont formellement contre-indiqués en cas de prise de traitement anticoagulant
- En cas de prise de traitement anticoagulant, ils peuvent être utilisés mais il faut faire l'injection en sous-cutanée

Un peu d'historique ….de traitement

- 2016: Olanzapine 20 mg/j
- 2017: ajout de mirtazapine 15mg/j
- 2018 switch vers haloperidol 20mg/j
- Puis ajout fluoxétine puis lithium en potentialisateur

antipsychotique atypique ou seconde génération
antipsychotique typique ou première génération
Antidépresseur
Thymorégulateur

Virage maniaque: trouble de la personnalité? **Arrêt des AP**

- Paroxétine 20 mg/jour 2 mois puis
- Olanzapine per os puis IM ZYPADHERA ® 300 mg/mois
- 2020 switch vers quétiapine: 800 mg
- 2020 switch vers aripiprazole per os puis forme IM ABILIFY ® 300mg/mois
- 2021 switch vers risperidone per os puis forme IM XEPLION ®100 mg/mois

Période émaillée de crises et ruptures de traitement régulières.

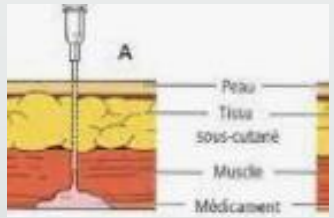
APAP: antipsychotiques à action prolongée

Existence de formes injectables en **IM profonde** pour les antipsychotiques:

- **meilleure adhésion** du patient à son traitement
- **Prolongation et contrôle** optimal de l'absorption de la substance active
- Fonctionnent par libération lente du médicament à partir de la zone d'injection

Il est nécessaire de stabiliser le traitement sous forme orale au préalable (sauf zuclopenthixol parfois instauré en ASP).

Zone d'injection: attention: bien respecter l'AMM (deltoide, fessier…) si non respect, risque de sur ou sous dosage car la diffusion dépend de la taille du muscle (ainsi que le volume pouvant être injecté).

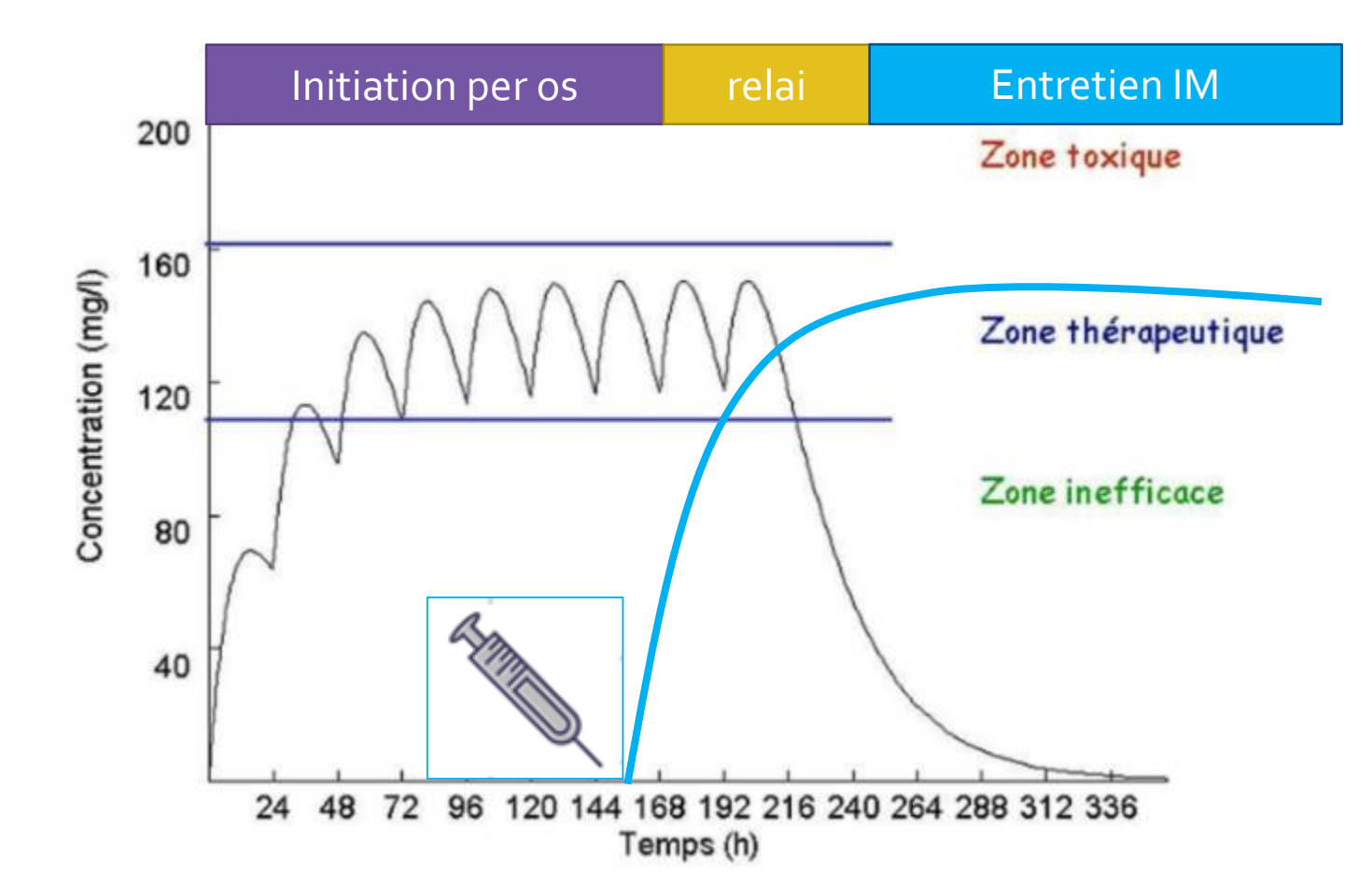


Taille de l'aiguille: pour les patients en surpoids ou très maigres, adapter l'aiguille: une injection en SC peut **mener à une inefficacité du traitement** ou une réaction locale.

En cas de **traitement anticoagulant**, l'injection IM n'est pas contre indiquée mais bénéfice/risque à évaluer.

Document OMEDIT de gestion des IM chez les sujets sous anticoagulant pour calculer le meilleur moment d'injection.

Les APAP (ou NAP) : un peu de pharmacocinétique (mais pas trop)



Phase 1 : administration per os et accumulation jusqu'à un état d'équilibre avec l'élimination.

Atteinte de l'efficacité clinique optimum: relai vers dose IM équivalente c'est la phase 2 (avec ou sans maintien d'une prise per os jusqu'a 15 jours selon la molécule).

Phase 3 d'entretien avec injection des IM uniquement

Retour à notre patiente: évolution du traitement lors de l'hospitalisation

Son traitement d'entrée

Patiente suivi en CMP avec une injection de Xeplion ® 100 mg mensuelle mais arrêt des injections par refus de la patiente depuis 4 mois. Loxapine solution buvable 25 mg par prise si besoin , 50 mg maximum par 24h

Traitement mis en place à l'arrivée dans le service de psychiatrie

- Loxapine solution buvable 25 mg par prise si besoin , 50 mg maximum par 24h
- Oxazepam 25 mg matin/midi/soir + 50 mg si besoin maximum à 150 mg par 24h
- Risperidone 2mg matin et soir
- Vitamine B1/B6 et phosphoneuro matin, midi, soir
- Amphotéricine en bain de bouche (5ml 3 fois/24h)

Adaptation du traitement dans le service

	ANTIPSYCHOTIQUES			BENZODIAZEPINES	CORRECTEURS	EVOLUTION CLINIQUE
20-sept	risperidone 2-0-2 mg		loxapine SB 25mg (max 50 mg)	oxazepam 25-25-25 + 50 mg SB		Discour délirant, désorganisation de la pensée, dépression, Pas de prise de conscience de la pathologie psychiatrique.
20-oct	risperidone 0-0-2 mg	olanzapine 10-0-0 mg		oxazepam 25-0-25 mg		
29-oct		olanzapine 15-0-0 mg				
03-nov		olanzapine 20-0-0 mg				
09-nov	clozapine 12,5-0-0 mg	olanzapine 15-0-0 mg				
12-nov	clozapine 25-0-25mg	olanzapine 10-0-0 mg			Tropatepine si dyskinésie	
16-nov	clozapine 25-0-50 mg	olanzapine 5-0-0 mg				Présentation plus soignée. Plus apaisée.
20-nov	clozapine 25-0-75 mg			oxazepam 10 mg SB (max 30 mg par 24h)		Ebauche de critique sur sa pathologie, évolution positive.
24-nov	clozapine 25-0-100 mg					Meilleure prise de conscience. Absence d'idée suicidaires.
03-déc	clozapine 50-0-100 mg					Somnolence le matin. Adaptation de la posologie de clozapine.
09-déc	clozapine 25-0-100 mg					
19-déc	clozapine 0-0-125 mg					Amélioration clinique franche.
05-janv						L'adhésion aux soins reste fragile, suivi CMP et IDE libéral pour préparation des piluliers.

Sortie de la patiente sous clozapine 125mg le soir et oxazepam 10 mg si besoin maximum 30 mg par 24h

Focus sur la clozapine

Question: quelle(s) affirmation sont vraies

- La clozapine est réservée aux patients parkinsoniens nécessitant un antipsychotique
- C'est un antipsychotique « atypique »
- Très efficace, elle est utilisée en première intention si la psychose est très envahissante
- Elle peut provoquer une neutropénie (PNN < 1500 /mm3 voir une agranulocytose)
- Vieille molécule elle a fait son « come back » en 1991

Focus sur la clozapine

- Elle est le seul AP à avoir l'AMM pour les patients parkinsoniens **mais elle n'est pas réservée aux patients parkinsoniens**
- Oui, elle fait parti des neuroleptiques dit **atypiques**
- C'est un antipsychotique très efficace mais ses effets indésirables graves sur les lignées sanguines (notamment neutropénie, leucopénie) elle est indiquée en traitement de fond dans la psychose résistante**: échec de 2 lignes traitements par des AP de classes différentes bien conduite (ou si contre-indication qui ne permet plus d'autre choix).**

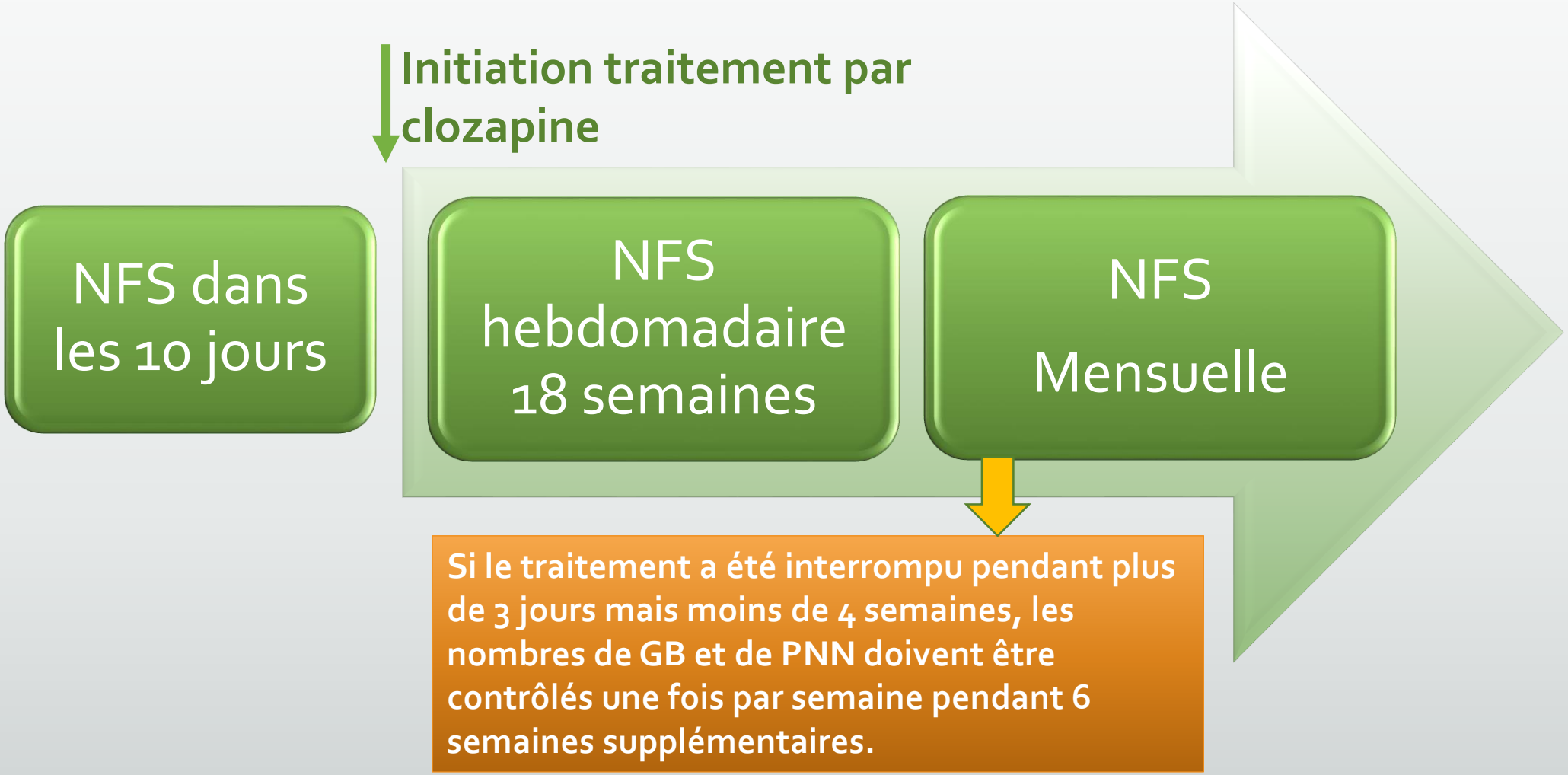
Ici échec de plusieurs ligne d'AP, ce qui explique le choix d'un switch vers la clozapine.

Surveillance biologique spécifique à la clozapine

Elle peut provoquer une neutropénie (PNN < 1500 /mm3 voir une agranulocytose)

- L'atteinte des lignées sanguines : effet secondaire que l'on retrouve à fréquence variable pour l'ensemble des AP (a vérifier lors d'une baisse d'une ou plusieurs lignées sanguine suite à la prescription d'un AP).
- **La clozapine est associée à un risque fort de neutropénie** (risque estimé à 3 %) et agranulocytose (risque estimé à 0,7 %). Première mise sur le marché en 1971 en France, rapidement retiré du marché suite à cet effet indésirable.
- Elle est à nouveau autorisée en 1991 sous condition du respect d'un protocole de surveillance hématologique.

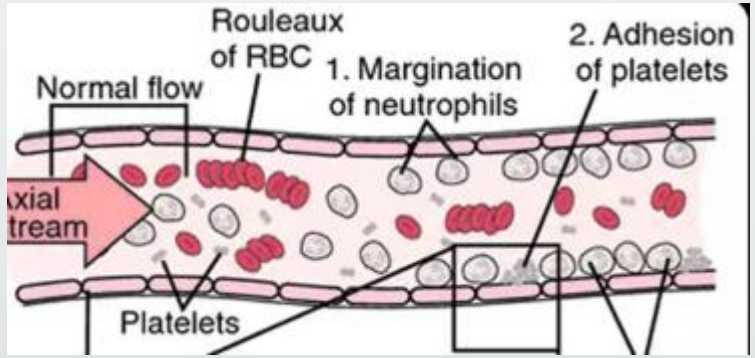
Surveillance biologique spécifique à la clozapine (AMM)



Surveillance biologique spécifique à la clozapine (AMM)

- L'AMM « L'arrêt immédiat de ce médicament est impératif si le nombre de GB baisse à moins de 3000/mm3 (3 x 10 puissance 9/litre) ou le nombre absolu de PNN à moins de 1500/mm3 (1,5 x 10 puissance 9/litre) à quelque moment que ce soit durant un traitement par ce médicament. Les patients chez lesquels la clozapine a été arrêté suite à une baisse soit en GB soit en PNN ne devront jamais être réexposés à la clozapine »
- Les pièges:
  - Patient ayant un taux naturellement bas
  - **Margination des neutrophiles**

(prélèvement à faire en post prandial ou test de démargination)



Les règles de prescription spécifiques à la clozapine

- Règles de prescription et délivrance: Prescription **initiale hospitalière** annuelle réservée aux **spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie**. Renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie.
- Le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles.
- Carnet de suivi clozapine.

PRUDENCE:

- Eviter le cumul avec d'autres cytotoxiques des lignées sanguines.
- Faire une NFS en cas d'infection.

	ANTIPSYCHOTIQUES		
20-sept	risperidone 2-0-2 mg		loxapine SB 25mg (max 50 mg)
20-oct	risperidone 0-0-2 mg	olanzapine 10-0-0 mg	
29-oct		olanzapine 15-0-0 mg	
03-nov		olanzapine 20-0-0 mg	
09-nov	clozapine 12,5-0-0 mg	olanzapine 15-0-0 mg	
12-nov	clozapine 25-0-25mg	olanzapine 10-0-0 mg	
16-nov	clozapine 25-0-50 mg	olanzapine 5-0-0 mg	
20-nov	clozapine 25-0-75 mg		
24-nov	clozapine 25-0-100 mg		
03-déc	clozapine 50-0-100 mg		
09-déc	clozapine 25-0-100 mg		
19-déc	clozapine 0-0-125 mg		
05-janv			

Période d'instauration et adaptation du traitement par clozapine.

Sortie de la patiente sous clozapine 125mg le soir et oxazepam 10 mg si besoin maximum 30 mg par 24h

Adaptation du traitement dans le service
Question Wooclap

Centre Hospitalier Alpes-Isère

Que pensez vous du protocole de mise en place de la clozapine chez la patiente:

- C'est un peu long, non?
- La clozapine nécessite une instauration très progressive
- Il fallait arrêter l'olanzapine et mettre la clozapine directement à 100 mg le lendemain pour être plus efficace
- La posologie de clozapine est trop faible
- Il fallait conserver les deux prises par 24h pour la clozapine

Adaptation du traitement dans le service suite
Question Wooclap

Que pensez vous du protocole de mise en place de la clozapine chez la patiente:

- C'est un peu long, non?
- La clozapine nécessite une instauration très progressive
- Il fallait arrêter l'olanzapine et mettre la clozapine directement à 100 mg le lendemain pour être plus efficace
- La posologie de clozapine est trop faible
- Il fallait conserver les deux prises par 24h pour la clozapine

L'instauration progressive, le switch…

- Importance de faire des switchs progressifs **quand la clinique le permet** (différences d'affinités pour les récepteurs selon les AP, pouvant provoquer un symptôme de sevrage).
- Ici, il y a peu de risque car affinités proches

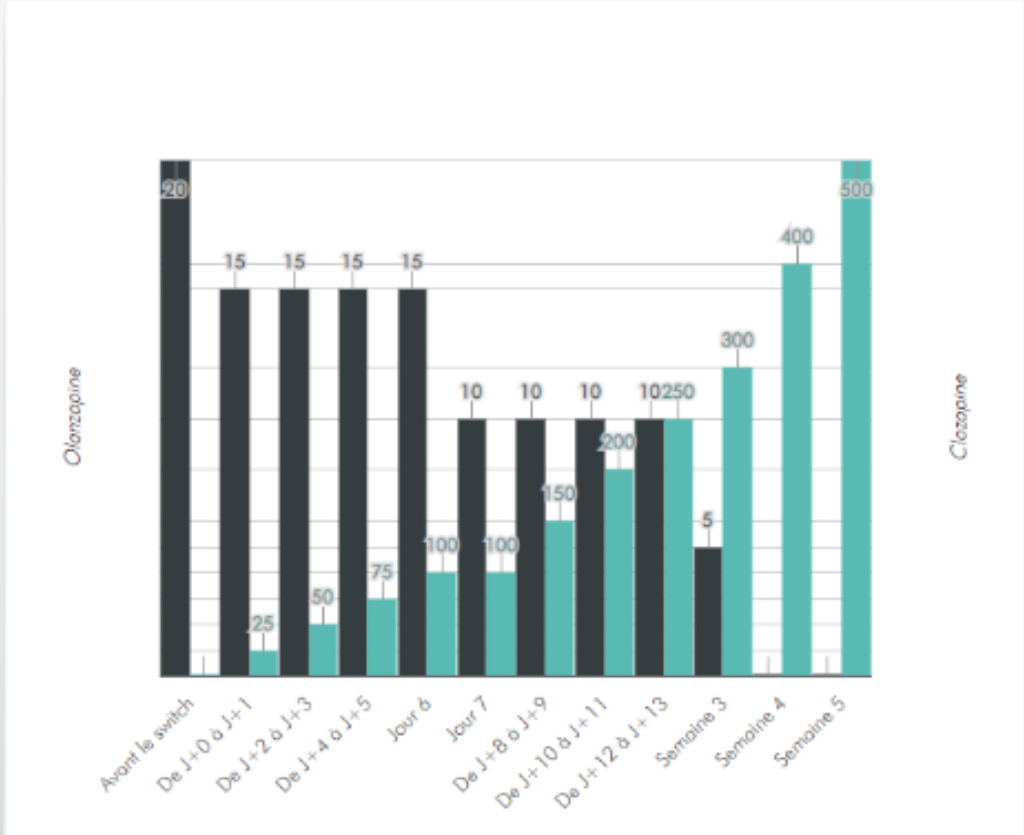
  entre olanzapine et clozapine

  mais l'instauration de la clozapine

  doit être progressive
- Précaution valable pour les AP

  et d'autres psychotropes

Sites d'aide au switch: CMPSY, psychiatrienet…



L'instauration progressive: la posologie

Notion valable pour l'ensemble des AP (sauf en aigue pour l'agitation), et particulièrement importante pour la clozapine.

- Instauration progressive de la clozapine: impératif pour limiter les risques d'effets secondaire notamment **hématologiques, épilepsie** (proconvulsivant). **Amélioration de la tolérance**.

Posologie:

- Clozapine 1 prise par jour ok jusqu'à 200 mg au delà il faut fractionner en 2 prises/24h
- Posologie usuelle entre 200 et 400 mg, le switch donne une dose théorique à 500 mg **mais forte variabilité interindividuelle!!!**

Pas d'excès de vitesse et s'arrêter à la posologie minimale efficace cliniquement.

OU L'ON PARLE DE DOSAGE SANGUIN….

08/12/2022 : efficacité clinique, plainte de sédation. Un vérification de la concentration sanguine en clozapine est programmée.

<u>Information sur le plan de prise:</u>
Clozapine:
7h30 : 50 mg
18h30: 100 mg

Résultat d'analyse:

Clozapine dans le plasma #(CL-SM/SM) :		
Concentration résiduelle	**822,0**	µg/L
Desméthylclozapine dans le plasma #(CL-SM/SM) :		
Concentration	**356,9**	µg/L

<u>Heure du prélèvement sanguin</u> pour dosage biologique: **10h00**

Zone de concentration plasmatique résiduelle recommandée de clozapine :
350-600 µg/L
La concentration ne devant pas dépasser *1000 µg/L*

Question wooclap DOSAGE SANGUIN

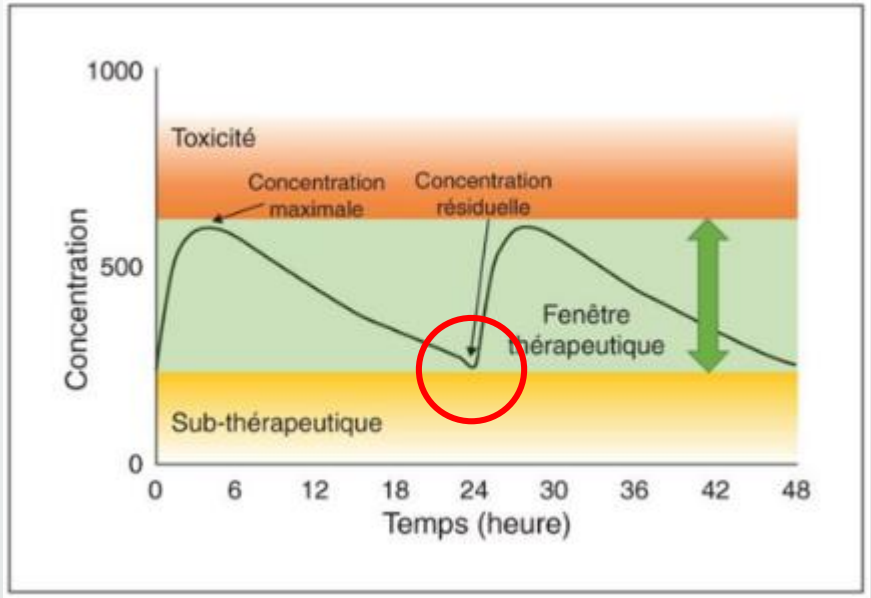
Suite au résultat de ce dosage pensez vous que c'est un surdosage et qu'il faut baisser la posologie?

Vote OUI ou NON

OU L'ON PARLE DE DOSAGE SANGUIN….

Réponse: NON

- **Il n'est pas possible d'interpréter ce résultat** car le prélèvement est fait 2h30 après une prise de clozapine donc vers le pic de concentration plasmatique, or les valeurs de références sont en concentration résiduelle.
- Pour évaluer si la concentration résiduelle est dans l'intervalle thérapeutique recommandé il faut **prélever juste avant la prochaine prise de médicament.**
- Si changement de posologie attendre que la concentration plasmatique soit à l'équilibre pour faire un prélèvement (environs 5 jours pour la clozapine).



OU L'ON PARLE DE DOSAGE SANGUIN….

15/12/2022 : 6 jours après la baisse à 125 mg car sédation, un nouveau prélèvement est programmé

<u>Information sur le plan de prise:</u>

Clozapine:

7h30 : 25 mg

18h30: 100 mg

<u>Heure du prélèvement sanguin</u> pour dosage biologique: **7h30**

Résultat d'analyse:

Clozapine dans le plasma #(CL-SM/SM) :		
Concentration résiduelle	**517,3**	µg/L
Desméthylclozapine dans le plasma #(CL-SM/SM) :		
Concentration	**208,0**	µg/L

Zone de concentration plasmatique résiduelle recommandée de clozapine : ***350-600 µg/L***

La concentration ne devant pas dépasser *1000 µg/L*

Concentration résiduelle conforme, **et surtout: la clinique montre une efficacité du traitement et une bonne tolérance** en dehors d'une fatigue dans la journée: la dose est donc rassemblée sur une seule prise du soir.

Dosage biologique des psychotropes

- POURQUOI? Pour comprendre l'inefficacité d'un traitement, la présence d'effets secondaires, permettre un ajustement de la posologie (notamment en cas d'interactions médicamenteuses..), rechercher un surdosage….
- L'INTERPRETATION : ne peut se faire **qu'en ayant les informations précises** des heures réelles de prélèvement et de prise du traitement pour se comparer au bon référentiel et **les informations cliniques**.

Imaginons…

Question wooclap : Notre patiente de retour à domicile, veut arrêter de fumer et vient demander un conseil pharmaceutique.

<u>Votre reflexe:</u>

- Aucun problème c'est bon pour la santé, et vous avez donné la bonne équivalence en patch et gomme de nicotine le sevrage tabagique n'aura pas d'impact.
- C'est bon pour la santé, vous préparez la bonne équivalence en patch et gomme de nicotine et l'orientez vers son psychiatre pour réajuster son traitement.

Imaginons…

Question wooclap : Notre patiente de retour à domicile, veut arrêter de fumer et vient demander un conseil pharmaceutique.

Votre reflexe:

- Aucun problème c'est bon pour la santé, et vous avez donné la bonne équivalence en patch et gomme de nicotine le sevrage tabagique n'aura pas d'impact.
- C'est bon pour la santé, vous préparez la bonne équivalence en patch et gomme de nicotine et l'orientez vers son psychiatre pour réajuster son traitement.

Imaginons…

- La clozapine est métabolisée notamment par le **CYP 1A2.** Les composants de la fumée de cigarette (hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et du cannabis) et non par la nicotine ou le delta-9 tetrahydrocannabinol sont **inducteurs du 1A2** accélérant le métabolisme de la clozapine (L'olanzapine est également impactée).
- La substitution nicotinique ou le vapotage n'empêcherons pas le risque de surdosage lié au tabac.
- Arrêter de fumer induit donc un risque de surdosage puisque l'élimination de la clozapine ne sera plus « boostée » par le tabac (Impact : jusqu'à 40 % de la dose).

Dans ce cas l'arrêt du tabac doit être accompagné par le spécialiste qui réalisera un dosage de la clozapine pour ajuster le traitement.

- La caféine à forte dose a également un effet inducteur du 1A2

! Certains autre psychotropes sont inhibiteurs du 1A2 (fluvoxamine, fluoxétine…).

Il y a également des interactions multiples entre les psychotropes (cf tableau des cytochrome P 450 HUG, DDI prédictor…)

Vous éviterez bien encore quelques effets indésirables?

- Note dans le dossier le 10 novembre par le médecin « surveillance de la constipation et de l'hypersalivation »:

03-nov		**olanzapine 20-0-0 mg**	**loxapine SB 25mg (max 50 mg)**	**oxazepam 25-0-25 mg**
09-nov	**clozapine 12,5-0-0 mg**	**olanzapine 15-0-0 mg**		
12-nov	**clozapine 25-0-25mg**	**olanzapine 10-0-0 mg**		
16-nov	**clozapine 25-0-50 mg**	**olanzapine 5-0-0 mg**		

Question wooclap

Pour quel médicament le médecin met il en place cette surveillance clinique de l'hypersialorrhée et de la constipation?

- Olanzapine
- Clozapine
- Loxapine
- Oxazepam

Question wooclap

Pour quel médicament le médecin met il en place cette surveillance clinique de l'hypersialorrhée et de la constipation?

- Olanzapine
- Clozapine
- Loxapine
- Oxazepam

Vous éviterez bien encore quelques effets indésirables? Effets anticholinergiques

Pour cette combinaison de 2 effets indésirables c'est plutôt ***la clozapine***

- Elle est **anticholinergique** (ou atropinique) et peut provoquer constipation parfois jusqu'à l'occlusion, sècheresse oculaire, buccale, rétention urinaire. **Effet non spécifique de la clozapine et d'intensité variable selon les AP.**
- Mais du coup l'hypersalivation? Effet paradoxal plutôt spécifique de la clozapine (M_4).
- Ces effets anticholinergiques nécessitent souvent **des conseils hygiéno-diététiques et l'ajout de traitements correcteurs**: laxatifs, larmes artificiels, traitement correcteur de l'hypersialorrhée (hors AMM/ Scopolamine patch, atropine en usage local au niveau buccal) ou de l'hyposialorrhée (ANETHOLTRITHIONE, substituts salivaires).

Vous éviterez bien encore quelques effets indésirables? Effets anticholinergiques

Centre Hospitalier Alpes-Isère

Effet anticholinergique (ou antimuscarinique) en psychiatrie:

- **impact périphérique** (inhibition des sécrétions, constipation, rétention d'urine, accélération du rythme cardiaque)
- **impact cognitif**: confusion, agitation, hallucination, désorientation, troubles mnésiques… A suivre de près chez le sujet âgé beaucoup plus sensible à ces effets.

Les coupables?

Nombreux psychotropes, correcteurs Antiparkinsoniens, antispasmodiques anticholinergiques, scopolamine patch….

RISQUE CUMULATIF

Vous éviterez bien encore quelques effets indésirables? Effets anticholinergiques

Comment gérer? Utilisation des échelles de calcul de score (Coefficient d'Imprégnation Anticholinergique, Anticholinergic Cognitive Burden….) pour les sujets âgés ou en cas de signe clinique ou pour réadapter le traitement (Exemple calculateur OMEDIT Loire).

Médicaments (DCI)	Score CIA	Classe thérapeutiqu	Score ACB	Classe thérapeutique
loxapine	2	Antihistaminique	2	Antihistaminique
clozapine	3	Antipsychotique	3	Antipsychotique
olanzapine	2	Antipsychotique	3	Antipsychotique
oxazepam	1	Anxiolytique	#N/A	#N/A
tropatepine	3	Antiparkinsonien	#N/A	#N/A

Charge anticholinergique totale de la prescription selon CIA	Charge anticholinergique totale de la prescription selon ACB
11	8
Imprégnation anticholinergique considérée élevée si score ≥ 5.	Impact cognitif global considéré significatif si score ≥ 4.