



10. Système nerveux

- 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
- 10.2. Antipsychotiques
- 10.3. Antidépresseurs
- 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie
- 10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance
- 10.6. Antiparkinsoniens
- 10.7. Antiépileptiques
- 10.8. Médicaments des états spastiques
- 10.9. Antimigraineux
- 10.10. Inhibiteurs des cholinestérases
- 10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer
- 10.12. Médicaments de la maladie de Huntington
- 10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- 10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Ce chapitre reprend:

- les benzodiazépines
- les médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)
- la mélatonine
- des médicaments à base de plantes.

Positionnement

- Insomnie
 - Voir le guideline WOREL sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*¹ et les *Folia de juin 2019*.
 - Certains problèmes physiques et psychologiques, comme l'hyperthyroïdie et la psychose, peuvent être à l'origine des insomnies et nécessitent une approche causale.¹ Il en va de même pour les troubles du sommeil spécifiques tels que l'apnée obstructive du sommeil (AOS), la narcolepsie, les parasomnies, les troubles du rythme circadien veille-sommeil, le syndrome des jambes sans repos (SJSR) et le syndrome des mouvements périodiques des jambes (MPJS).¹
 - Pour la prise en charge non médicamenteuse, le guideline du WOREL opte pour une approche par paliers, les méthodes utilisées étant choisies en fonction de la nature du problème, des préférences du patient et de l'expertise du médecin.¹
 - Si un hypnotique est prescrit, le guideline du WOREL recommande une consultation de suivi après 1 semaine chez les patients qui présentent une forme aiguë d'insomnie sévère, compte tenu du risque de dépendance, d'accoutumance et des effets indésirables. Chez les patients auxquels aucun somnifère n'a été prescrit, le guideline recommande plutôt une consultation de suivi au bout de 2 à 3 semaines, car il faut prévoir un délai de deux semaines minimum pour pouvoir appliquer convenablement les techniques non médicamenteuses, et un délai de 3 semaines maximum pour surveiller l'observance du traitement et pouvoir corriger à temps la prise en charge.¹
 - Au moment d'initier un traitement somnifère, il est important de prévoir d'emblée une stratégie d'arrêt, en concertation avec le patient.¹
 - Les benzodiazépines et les Z-drugs ont été les plus étudiés.² Le guideline du WOREL recommande une benzodiazépine de type lormétazépam ou une Z-drug, à la dose la plus faible possible et pour la



- durée la plus courte possible (maximum 1 semaine).¹
- Les “Z-drugs” ne présentent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité: tout comme les benzodiazépines, elles exposent à des effets résiduels, une dépendance et un abus.³
 - Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des benzodiazépines et des Z-drugs.⁴ Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées.¹
 - Le guideline du WOREL déconseille le recours à la phytothérapie (valériane, passiflore, etc.) en raison des incertitudes concernant son efficacité, ses effets indésirables et ses effets à long terme. Des études ayant évalué l'extrait de racine de *Valeriana officinalis* (valériane) ne montraient aucun effet ou un effet limité sur la qualité du sommeil.¹ Pour les autres médicaments à base de plantes, les données sont insuffisantes. Il s'agit d'un “usage traditionnel” [voir *Folia d'avril 2011*].³
 - La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil est peu documentée dans des études randomisées.⁴ Son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme n'est pas connu.³
 - En raison de leur effet sédatif, les antidépresseurs tels que la trazodone, la miansérine et la mirtazépine sont utilisés *off-label* pour traiter l'insomnie en dehors du contexte de la dépression. Leur profil d'efficacité et d'innocuité est très peu documenté dans cette indication (voir 10.3).⁴
 - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (voir 12.4.1.) dans l'insomnie est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.³
 - L'utilisation d'antipsychotiques (par exemple la quétiapine [voir *Folia d'octobre 2023*]) dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques n'est pas scientifiquement fondée (voir 10.2).³
 - Troubles anxieux
 - Il existe plusieurs sous-types d'anxiété qui nécessitent des approches spécifiques.⁵ Les traitements non médicamenteux ont une efficacité prouvée dans les troubles anxieux, y compris à long terme.⁵
 - Les médicaments ont une place en cas de graves souffrances ou de dysfonctionnements sévères chez le patient ou en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse.^{5 6 7}
 - Certains antidépresseurs (voir 10.3.), antiépileptiques (voir 10.7.) et antihistaminiques (voir 12.4.1.) ont le traitement des troubles anxieux comme indication dans le RCP.
 - Même si les benzodiazépines ont une action plus rapide sur les symptômes anxieux, les antidépresseurs sont aujourd'hui considérés comme le traitement de première intention des troubles anxieux, en raison des effets indésirables associés aux benzodiazépines et à l'apparition rapide d'une dépendance aux benzodiazépines.^{5 6 7}
 - Si des benzodiazépines sont quand même prescrites, elles doivent l'être à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 2 semaines).^{6 7}
 - La place de la prégabaline, un antiépileptique (voir 10.7.2.3.), dans les formes sévères du trouble anxieux généralisé, est limitée en raison de ses nombreux effets indésirables et du risque d'abus [voir *Folia de décembre 2021*].
 - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (voir 12.4.1.) dans les troubles anxieux est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.⁸
 - Phytothérapie:
 - Concernant *Lavandula angustifolia* (huile de lavande), il existe des preuves limitées d'un effet anxiolytique. Il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme.⁹
 - L'indication thérapeutique de *Rhodiola rosea* est le soulagement des symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage. Il s'agit d'un produit autorisé sur la base d'un “usage traditionnel” [voir *Folia d'avril 2011*], dont l'efficacité n'est pas suffisamment prouvée [voir *Folia d'août 2021*].
 - La passiflore est indiquée, dans le RCP, pour diminuer les symptômes modérés de stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité, et pour faciliter l'endormissement. Il s'agit d'un



médicament autorisé sur la base d'un "usage traditionnel", dont l'efficacité dans l'anxiété n'a pas été suffisamment prouvée.¹⁰

10.1.1. Benzodiazépines

Le nordazépam n'est plus commercialisé depuis décembre 2024.

Tableau 10a. Durée d'action et tableau de conversion des benzodiazépines et "Z-drugs" (version 2021)

Principe actif	Durée d'action	Exemple de dose	Dose équivalente de diazepam	Facteur de conversion
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazépam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UC	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazépate	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazépam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazépam	L	10 mg	10 mg	x 1
loflazépate d'éthyle	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
flurazépam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	C	1 mg	10 mg	x 10
lorazépam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormétazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
nitrazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazépam	C	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazépam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UC	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	C	10 mg	10 mg	x 1
zopiclone	C	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = demi-vie du principe et de ses métabolites actifs

UK = à durée d'action ultracourte (T1/2 < 5 heures)

C = à courte durée d'action (T1/2 5 à 10 heures)

ML = à durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 10 à 20 heures)

L = à longue durée d'action (T1/2 > 20 heures)

Source: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, RCP

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale des troubles du sommeil et de l'anxiété, voir 10.1.
- Les benzodiazépines sont efficaces comme sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques et peu toxiques en cas



de surdosage.

- Pour éviter les effets indésirables, l'apparition rapide d'une dépendance et le risque d'abus il est conseillé de poser une indication stricte et d'opter pour la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.¹
- Il n'existe pas de différences cliniquement significatives entre les différentes benzodiazépines concernant leurs propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques ou myorelaxantes.¹¹
- Des propriétés pharmacocinétiques comme la demi-vie et la formation ou non de métabolites actifs sont susceptibles d'influencer la durée des effets. On subdivise classiquement les benzodiazépines en benzodiazépines à courte durée d'action (demi-vie, T_{1/2}, moins de 10 heures), les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (T_{1/2} 10-20 heures) et les benzodiazépines à longue durée d'action (T_{1/2} > 20 heures); voir Tableau 10a. Dans différentes sources, le même produit est parfois placé dans une catégorie différente et mentionne une autre demi-vie.
- Pour une utilisation comme hypnotique, les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire ou courte ont la pharmacocinétique la plus appropriée, et pour une utilisation comme anxiolytique, les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire ou longue.^{5 6 7} Bien que le flunitrazépam soit une benzodiazépine à courte durée d'action, il ne convient pas comme hypnotique (voir plus loin).
- Les benzodiazépines sont également utilisées dans le cadre d'un sevrage alcoolique aigu afin de réduire le risque de symptômes de sevrage sévères (est mentionné comme indication dans le RCP du diazépam uniquement, voir 10.5.1.).
- Certaines benzodiazépines sont utilisées dans l'épilepsie.
 - Traitement de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées:
 - Voir le guideline du WOREL *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*.
 - En première ligne, le guideline du WOREL recommande le midazolam par voie intramusculaire, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant, l'administration de diazépam sous forme de canule rectale peut être envisagée si le médecin en a l'expérience et si le matériel approprié est disponible [voir Intro.7.2].¹²
 - Le clonazépam, le clobazam et le nitrazépam ont comme indication le traitement d'entretien de l'épilepsie dans le RCP. Les effets indésirables tels que la sédation et la dépendance peuvent poser problème.¹³
 - Les convulsions et l'épilepsie ne sont pas toujours reprises comme indication dans le RCP de ces benzodiazépines. L'indication "état de mal épileptique" n'est mentionnée que dans le RCP du diazépam.
- Le midazolam a aussi comme indication l'utilisation en anesthésie (RCP, voir 18.1.5.). Le midazolam est également utilisé pour la sédation dans le cadre des soins palliatifs (indication non mentionnée dans le RCP).¹⁴
- Le flunitrazépam est un "médicament assimilé aux stupéfiants" (voir Intro.2.11.8.). Le flunitrazépam étant susceptible d'abus dans le contexte d'une dépendance, il convient d'être particulièrement vigilant et prudent avant de le prescrire ou de le délivrer. Le flunitrazépam est parfois utilisé à des fins criminelles ("drogue du viol" ou "date rape drug").¹⁵
- En cas de confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence, une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire, telle que le lorazépam par voie orale (ou le midazolam (ou lorazépam) par voie intramusculaire lorsqu'une administration orale n'est pas possible), est envisagée dans le guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.¹⁵
- Dépression: le bénéfice des benzodiazépines en traitement additif au début d'un traitement antidépresseur doit être mis en balance avec les effets indésirables.¹⁶ Selon le guideline belge Dépression chez l'adulte, l'utilisation temporaire d'une benzodiazépine au moment d'instaurer un antidépresseur "peut être utile dans des cas exceptionnels, par exemple en cas de dépression associée à une anxiété comorbide ou en cas de dépression s'accompagnant d'agitation" [voir Folia de juillet 2018].¹⁷



Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.
- Anesthésie/prémédication (diazépam, lorazépam).

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Pour la plupart des benzodiazépines, l'insuffisance hépatique sévère est mentionnée comme contre-indication dans le RCP.
- Clorazépate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite, diminution du sommeil paradoxal et du sommeil profond.
- Confusion, surtout chez les personnes âgées.
- Effet résiduel pendant la journée (*hangover*) en cas d'utilisation comme hypnotique.
- Réactions paradoxales surtout chez les personnes âgées et les enfants, avec aggravation de l'insomnie, angoisse et même agitation et agressivité.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Les effets thérapeutiques et certains effets indésirables diminuent après 1 à 2 semaines de traitement (tolérance).
- Manifestations de sevrage à l'arrêt: anxiété, insomnie, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, réactions maniaques et autres manifestations psychotiques, rarement convulsions.
- Intoxications aiguës: elles aboutissent rarement à une dépression respiratoire. Une issue fatale n'est généralement pas à craindre sauf en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances à effet déprimeur central, ou en présence d'une pathologie sous-jacente.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Voir *Folia* de septembre 2023.
 - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). L'arrêt brutal d'une benzodiazépine en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).
 - Premier trimestre de la grossesse: les données suggérant un risque accru de malformations congénitales ne sont pas univoques. Des données récentes pourraient signaler un risque légèrement accru d'anomalies congénitales chez l'enfant.
 - Dans quelques études, l'exposition à des benzodiazépines au cours du **premier et deuxième trimestre** est associée à un risque d'accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
 - **Période périnatale: en cas d'utilisation en fin de grossesse: dépression respiratoire, syndrome "floppy-infant" (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (p.ex. irritabilité, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**
 - L'absence de prise en charge d'une forme sévère d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire un hypnotique ou un



anxiolytique à une femme enceinte, nos sources recommandent d'opter pour une molécule bénéficiant d'un long recul d'utilisation, en l'administrant à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible. Un médicament à courte durée d'action est à privilégier dans ce cas-là, car les produits qui restent plus longtemps dans l'organisme peuvent théoriquement s'accumuler chez le fœtus.

- **Allaitement:** Les données sur l'utilisation de benzodiazépines à action courte/intermédiaire pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dépression respiratoire, coma et décès en cas d'association d'opioïdes et de benzodiazépines (ou Z-drugs) ou d'autres produits sédatifs (y compris l'alcool) [voir *Folia de janvier 2019*].
- L'alprazolam, le clobazam, le flurazépam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le clonazépam est un substrat du CYP2C8 et CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le diazépam est un substrat du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel (*hangover*) des benzodiazépines peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule [voir *Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple dans le cadre du travail.
- Une sédation excessive et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées ou avec des benzodiazépines à longue durée d'action, chez les personnes âgées (risque d'amnésie antérograde, risque de chute avec fracture de la hanche), en présence d'affections hépatiques et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool. L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort.
- En cas d'administration buccale de midazolam lors de crises convulsives prolongées, la dose doit être administrée lentement entre la gencive et la joue chez un patient en position latérale de sécurité. Il faut être attentif à ce que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, ainsi qu'au risque de pneumonie par aspiration.
- Chez les patients atteints du syndrome d'apnées du sommeil, les symptômes d'apnée peuvent être plus prononcés.
- En cas d'usage des benzodiazépines dans l'épilepsie, voir Positionnement.

Posologie

- Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP.
- Il existe d'importantes différences individuelles en matière de sensibilité aux effets sédatifs des benzodiazépines. Il est dès lors recommandé de toujours débiter par de faibles doses, notamment lorsqu'il y a formation de métabolites actifs comme avec le diazépam et le flurazépam.
- Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, des doses plus faibles sont employées: il s'agit souvent de la moitié de la plus faible dose recommandée.
- **Sevrage progressif des benzodiazépines:**
 - Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, p.ex. à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine.
 - On peut éventuellement passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam (éventuellement en magistrale). Le tableau de conversion ci-après (Tableau 10a.) peut être utilisé à cette fin; ces données sont approximatives.



- Ou on peut opter d'arrêter progressivement le produit qui est utilisé, éventuellement sous forme de préparation magistrale.
- Il n'est pas clair si le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. Par conséquent, en particulier chez les personnes âgées, on optera plutôt pour la diminution progressive du médicament utilisé, en fonction des symptômes cliniques.

10.1.2. Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)

Ces médicaments sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action est analogue. Ils ont une courte durée d'action de 6 à 8 heures et ne forment pas de métabolites actifs.

Positionnement

- Voir dans 10.1., sous "Insomnie".

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl", le zolpidem est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (voir 10.1.1.), y compris de la tolérance et de la dépendance.
- Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme; conduite d'un véhicule, alimentation et actes sexuels pendant le sommeil), amnésie et hallucinations [voir Folia de décembre 2019]. Les parasomnies peuvent déjà apparaître à faible dose.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Voir Folia de septembre 2023
 - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des Z-drugs pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). L'arrêt brutal d'une Z-drug en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).
 - Premier trimestre: il n'y a pas de données suggérant un risque accru de malformations congénitales, mais les études présentent des limites méthodologiques.
 - Dans quelques études, l'exposition à des Z-drugs au cours du **premier et deuxième trimestre** est associée à un risque d'accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
 - **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome 'floppy-infant' (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (entre autres irritabilité, hypertonie, tremblements, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).**
 - L'absence de prise en charge d'une insomnie sévère peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Lorsqu'un traitement est jugé nécessaire pendant la grossesse, nos sources (voir Intro.2.6.) recommandent d'opter pour un produit à courte durée d'action et bénéficiant d'un long recul d'utilisation, à administrer à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible.



- **Allaitement:** les données sur l'utilisation des Z-drugs pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient toutefois de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés de succion).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La zopiclone est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel avec les Z-drugs peuvent être dangereux lors de la conduite de véhicules [voir *Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple au travail.

Posologie

- Comme pour les benzodiazépines, il est recommandé chez les personnes âgées de prescrire ces produits à une dose plus faible, souvent à demi-dose.
- Après un traitement prolongé, la dose doit être arrêtée progressivement, comme c'est le cas pour les benzodiazépines (voir 10.1.1., rubrique "Posologie").

10.1.3. Mélatonine

Positionnement

- En Belgique, quelques médicaments à base de mélatonine sont disponibles, et un assez grand nombre de compléments alimentaires. Seules les préparations à base de mélatonine à action prolongée sont indiquées dans la prise en charge de l'insomnie selon le RCP, et ce uniquement chez les personnes de plus de 55 ans. La mélatonine à courte durée d'action est seulement indiquée dans le décalage horaire selon le RCP.^{18 19}
- La place de la mélatonine à action prolongée dans les troubles du sommeil n'est pas suffisamment étayée par des études randomisées.^{3 4 20} Le guideline du WOREL *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* indique que, sur la base des preuves existantes, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité et les effets indésirables; on ignore quels sont les effets à long terme.³
- Les préparations à libération normale (non modifiée) semblent avoir un effet limité sur les symptômes liés au décalage horaire.¹⁹ Dans l'insomnie causée par le travail de nuit, un bénéfice limité a été constaté sur la durée du sommeil, mais les preuves sont de faible qualité.²¹
- La mélatonine est parfois utilisée chez les enfants souffrant de troubles du sommeil, mais toute utilisation de médicaments à base de mélatonine dans cette indication est une utilisation *off-label* [voir *Folia d'octobre 2022*]. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la mélatonine est peu documenté chez les enfants. Il existe toutefois quelques preuves d'efficacité dans l'autisme et les troubles du sommeil chez l'enfant [voir *Folia d'avril 2021*].
- Il existe très peu de données sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme de la mélatonine.
- La mélatonine est également utilisée sous forme de compléments alimentaires. Il n'existe aucune garantie quant à la qualité de ces compléments, et la dose est souvent inférieure à celle utilisée dans les études.

Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à libération prolongée: insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- Préparation à libération normale: syndrome du décalage horaire chez l'adulte.



Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence excessive, hypertension, douleurs abdominales [voir *Folia d'avril 2019*].
- La mélatonine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques.
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés chez des patients sous mélatonine.
- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la mélatonine pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

10.1.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- Voir 10.1.

Contre-indications

- Lavandula: insuffisance hépatique.
- Rhodiola rosea: insuffisance hépatique et rénale.

Effets indésirables

- Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.
- Lavande et valériane: symptômes gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Les médicaments mentionnés ci-dessous sont à éviter pendant la grossesse étant donné les incertitudes quant à leur innocuité.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

10.2. Antipsychotiques

Pour tous les antipsychotiques, tant leurs propriétés thérapeutiques que leurs effets indésirables peuvent s'expliquer en grande partie par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques.

Les antipsychotiques (neuroleptiques) ont été classés comme suit:

- les phénothiazines et les thioxanthènes
- les butyrophénones et les diphénylpipéridines
- les benzamides
- les antipsychotiques atypiques.

Positionnement

- *Schizophrénie*
 - Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récives [voir *Folia de décembre 2022*]. Le choix de l'antipsychotique



dépend notamment de la réponse individuelle, des effets indésirables, de l'observance du traitement et du coût.^{13 22}

- Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres idées délirantes, hallucinations, confusion au niveau comportemental et cognitif). Des questions subsistent quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs (apathie, isolement), sur le fonctionnement social et sur les troubles cognitifs. La clozapine pourrait avoir un bénéfice en termes de symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie, mais en raison de sa toxicité hématologique et cardiaque, elle a seulement une place dans la schizophrénie réfractaire et sous stricte surveillance médicale.
- Il n'existe pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dits "classiques" des antipsychotiques dits "atypiques" (voir 10.2.4.).²³ L'efficacité et les effets indésirables des antipsychotiques classiques à faible dose sont comparables à ceux des antipsychotiques atypiques à dose standard. Les antipsychotiques atypiques causent moins d'effets extrapyramidaux.^{13 22}
- *Confusion aiguë en dehors du contexte de la démence*
 - Il existe très peu d'études sur la confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence.
 - Voir guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.¹⁵
 - Selon le guideline du WOREL, il faut toujours exclure les causes somatiques, telles que le sevrage, l'hypoglycémie, l'hypoxie, un AVC, les infections du système nerveux central ou les intoxications. Avant d'initier un traitement médicamenteux, il est important d'appliquer d'abord les mesures non médicamenteuses (par exemple les techniques de désescalade).¹⁵
 - En cas d'agitation sans signes de psychose, le guideline du WOREL recommande une benzodiazépine (voir 10.1.1.). Les benzodiazépines ont probablement un meilleur profil de sécurité que l'halopéridol.¹⁵
 - En cas de suspicion de psychose, il faut envisager un antipsychotique par voie orale selon le guideline du WOREL. En cas d'agitation sévère mettant en danger le patient ou les autres, le guideline du WOREL recommande l'administration intramusculaire d'halopéridol ou d'une benzodiazépine.¹⁵
 - En ce qui concerne le recours aux antipsychotiques dans le délire, les données disponibles sont limitées et de faible qualité, et ne montrent aucun effet sur les symptômes ou la mortalité.²⁴
- *Troubles du comportement dans la démence:*
 - En présence de troubles du comportement dans la démence, il convient de rechercher d'abord le facteur déclenchant, souvent un facteur réversible tel que la constipation, une infection, la médication concomitante.²⁵
 - Dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence, les antipsychotiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable, même en présence d'une composante psychotique.²⁶ Leur efficacité est très limitée. Chez les patients atteints de démence, un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mort subite a été constaté avec les différentes classes d'antipsychotiques.²⁷ Si ces médicaments sont quand même utilisés, la durée du traitement doit être la plus courte possible et la dose la plus faible possible, et il convient d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement [voir Folia de mai 2020].²⁸ En cas d'amélioration des troubles du comportement, il convient d'arrêter progressivement l'antipsychotique.²⁹ Certaines données indiquent qu'un sevrage progressif des antipsychotiques peut être réalisé avec succès chez les personnes atteintes de démence après un usage prolongé (≥4 mois) pour des troubles du comportement.³⁰
- *Confusion aiguë et psychose associées à la maladie de Parkinson:* l'utilisation d'antipsychotiques n'est pas suffisamment étayée, à l'exception peut-être de la clozapine et de la quétiapine, et il existe un risque d'aggravation du parkinsonisme [voir Folia d'avril 2021].^{31 32} En cas d'apparition de symptômes psychotiques, le traitement antiparkinsonien sera réévalué et éventuellement ajusté.²⁹ La clozapine a fait l'objet de plusieurs études dans cette population et a comme indication la psychose associée à la maladie de Parkinson dans le RCP. La prise de clozapine nécessite un contrôle régulier de la formule sanguine et de l'ECG (voir 10.2.4.).³²



- *Sevrage éthylique aigu: (voir 10.5.1).*
- *Troubles bipolaires: voir 10.3.8.*
- *Dépression:* en traitement adjuvant de la dépression, les antipsychotiques sont seulement documentés dans le cadre de la dépression résistante en deuxième ligne³³ ou des troubles bipolaires.³⁴ L'ajout d'antipsychotiques est associé à une augmentation des effets indésirables et le rapport bénéfice/risque en cas d'utilisation prolongée est incertain (voir 10.3.)³⁵. Pour la plupart des antipsychotiques, la dépression (unipolaire) n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- *Insomnie:* l'utilisation d'antipsychotiques dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques est une utilisation *off-label* et n'est pas scientifiquement fondée.³
- *Troubles de la personnalité:* l'utilisation d'antipsychotiques est peu fondée (indication non mentionnée dans les RCP).³⁶ Il n'existe aucune preuve que les antipsychotiques améliorent les symptômes de base du trouble de la personnalité borderline [voir *Folia de novembre 2023*].
- Certains antipsychotiques ont également pour indication dans le RCP la chorée de Huntington (halopéridol et tiapride) ou le syndrome de Gilles de la Tourette (halopéridol).

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie et autres syndromes psychotiques comportant hallucinations, délire et agitation psychomotrice.
- Agressivité et agitation sévère, p.ex. dans la démence (seulement pour la rispéridone et l'halopéridol), dépendance à l'alcool et retard mental.
- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires.

Contre-indications

- Troubles de la conscience, coma.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*), en particulier en cas d'usage parentéral et à doses élevées, surtout pour les antipsychotiques suivants: dropéridol, lévomépromazine, pimozide, sertindole, sulpiride et doses élevées d'halopéridol.

Effets indésirables

- Sédation accrue, hypotension orthostatique, chutes et troubles sexuels (fréquent: perte de libido, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation; rare: priapisme) [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme; ces symptômes sont dose-dépendants.
 - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Symptômes extrapyramidaux: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
 - Mesures en cas de symptômes précoces: arrêt du traitement ou réduction de la posologie, ou éventuellement prise unique ou momentanée d'un anticholinergique. L'acathisie est souvent peu influencée par la prise d'un anticholinergique. L'utilisation chronique d'anticholinergiques pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. En Belgique, on ne dispose pas d'anticholinergique à usage parentéral dans la dystonie aiguë.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique.
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements orofaciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif: surtout avec la clozapine.
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise



chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine (voir rubrique "Précautions particulières").

- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).
- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozone et la rispéridone (voir Intro.6.2.3.).
- **Risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité chez les personnes âgées atteintes de démence** (voir la rubrique "Positionnement").
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **Risque de mort subite cardiaque: probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT.** Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropréridol, la lévomépromazine, le pimozone, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque (pour ces facteurs de risque, voir Intro.6.2.2.).
- **Syndrome malin des antipsychotiques** (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques) (voir Intro.6.2.5.).
- **En cas d'usage parentéral: dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale.** Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.
- Premier trimestre: certains antipsychotiques (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine) bénéficient d'un long recul d'utilisation, sans effet tératogène avéré. Les données sur les autres médicaments ne sont pas suffisantes pour en évaluer les risques.
- Troisième trimestre et période d'allaitement: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprokinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions (voir Intro.6.2.8.).
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.



- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Administration et posologie

- En raison du risque d'effets indésirables graves, il est préférable de garder la dose aussi faible que possible, et la durée de traitement aussi courte que possible, en particulier chez les personnes âgées. Chez les patients atteints de schizophrénie, il existe toutefois des données en faveur d'un traitement antipsychotique à long terme en prévention de récurrences [voir *Folia de décembre 2022*].
- La posologie est donnée ici à titre indicatif et doit être adaptée individuellement, en se basant sur la réponse clinique, l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et le degré de sédation.
- Chez les personnes âgées, il est souvent plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP.
- Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.
- Des symptômes de sevrage ont été décrits lors de l'arrêt brutal des antipsychotiques (notamment troubles gastro-intestinaux, agitation, anxiété, dyskinésie, acathisie), mais on ne dispose pas de preuves de bonne qualité à ce sujet. Il paraît prudent d'arrêter le traitement de manière progressive.
- L'administration intramusculaire de préparations dépôt (signalées au niveau des spécialités par la mention "à libération prolongée") peut favoriser l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique. Mais une telle administration ne favorise pas un suivi régulier, et la présence prolongée de la préparation dépôt dans l'organisme peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables graves [voir *Folia de mars 2013*, *Folia de novembre 2018* et *Folia d'août 2022*].

10.2.1. Phénothiazines et thioxanthènes

Les phénothiazines et les thioxanthènes se ressemblent fort d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique. La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Positionnement

- Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir 10.2.

Contre-indications

- Voir 10.2.
- Tumeurs dépendantes de la prolactine.
- Ceux des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Voir 10.2.; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
- Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestatique ou dermatose allergique.
- Pigmentation cutanée et photosensibilité.
- Effets anticholinergiques plus marqués pour les phénothiazines (voir *Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.2.

Interactions

- Voir 10.2.



10.2.1.1. Phénothiazines

10.2.1.2. Thioxanthènes

10.2.1.3. Clotiapine

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

Positionnement

- Cette association fixe d'un antidépresseur et d'un antipsychotique a pour indication la dépression. Elle est souvent utilisée *off label* comme sédatif ou en cas de plaintes somatiques sans explication médicale. Le mélitracène (un antidépresseur tricyclique) est sous-dosé comme antidépresseur. L'association a un rapport bénéfice/risque défavorable, compte tenu des effets indésirables (surtout sédation et dystonies aiguës et tardives) et des interactions des deux composants.

10.2.2. Butyrophénones et diphénylpipéridines

Positionnement

- Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Voir 10.2.

Contre-indications

- Voir 10.2.

Effets indésirables

- Voir 10.2.; ces médicaments entraînent moins de sédation et d'hypotension orthostatique que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

- Voir 10.2.

Interactions

- Voir 10.2.
- L'halopéridol est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le pimozide et le dropéridol sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); le dropéridol est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

10.2.2.1. Butyrophénones

10.2.2.2. Diphénylpipéridines

10.2.3. Benzamides

Positionnement

- Voir 10.2.
- Le sulpiride à faible dose est utilisé dans la dépression et l'anxiété (indications figurant dans le RCP) et



les symptômes somatiques sans explication médicale (indication ne figurant pas dans le RCP), mais ces utilisations sont très peu documentées.³⁷ À forte dose, le sulpiride est indiqué dans la schizophrénie selon le RCP, mais cette utilisation est peu étayée.³⁸

- L'amisulpride, apparenté au sulpiride, a seulement pour indication la schizophrénie dans le RCP.³⁹
- Le tiapride a comme indication spécifique dans le RCP les états d'agitation psychomotrice lors d'un sevrage alcoolique, une indication qui repose sur des données restreintes (*voir 10.5.1.*).⁴⁰ L'utilisation du tiapride dans la chorée de Huntington est à peine documentée.⁴¹
- Le métoclopramide, une benzamide, n'exerce pas d'effet antipsychotique mais présente toutefois certains effets indésirables des antipsychotiques; il est repris avec les antiémétiques (*voir 3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- *Voir 10.2.*

Contre-indications

- *Voir 10.2.*
- Tumeurs dépendantes de la prolactine.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; surtout des effets extrapyramidaux et endocriniens (hyperprolactinémie avec gynécomastie et aménorrhée).

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

- *Voir 10.2.*

Interactions

- *Voir 10.2.*
- L'amisulpride est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

10.2.4. Antipsychotiques atypiques

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- L'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques "atypiques". L'amisulpride (*voir 10.2.3.*) est également souvent repris dans ce groupe. Les antipsychotiques atypiques ne forment pas un groupe homogène, ni en ce qui concerne leur profil pharmacologique, leur efficacité ou leurs effets indésirables.
- La clozapine a seulement une place chez les patients dont les autres traitements antipsychotiques ont échoué, ou en cas de confusion aiguë associée à la maladie de Parkinson. Le traitement doit être suivi de près en raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques. Si la clozapine est réintroduite trop brusquement après une période d'interruption, des effets indésirables cardiaques ou neurologiques peuvent survenir [*voir Folia de septembre 2022*].
- La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque [*voir Folia de janvier 2015*].
- Le sertindole expose à un risque plus élevé d'allongement de l'intervalle QT que les autres antipsychotiques.
- Certains antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés, le plus souvent *off label*, en cas d'agitation et d'agressivité dans le cadre d'une démence (*voir 10.2.*). Il n'est pas prouvé, dans des études bien conçues, qu'ils soient plus efficaces ou plus sûrs que les antipsychotiques classiques.
- Pour l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, les épisodes maniaques des troubles



bipolaires sont également mentionnés comme indication dans le RCP, sur la base d'études cliniques (*voir Folia de février 2014*); pour l'asénapine, c'est la seule indication dans le RCP (*voir 10.3.8*). L'aripiprazole est également utilisée comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences d'épisodes maniaques.⁴²

Indications (synthèse du RCP)

- *Voir 10.2.*

Contre-indications

- *Voir 10.2.*
- Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): également cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, épilepsie non contrôlée; insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique aiguë, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Olanzapine sous forme de préparation dépôt (mentionnée au niveau de la spécialité comme "à libération prolongée"): aussi cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension; insuffisance rénale sévère (RCP).
- Sertindole: insuffisance hépatique sévère (RCP); hypokaliémie ou hypomagnésémie; insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmies ou bradycardie; allongement de l'intervalle QT.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*
- Effets indésirables métaboliques très fréquents: prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie; hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques.
- Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, hyperphagie boulimique).
- Cariprazine: aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques.
- **Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite): de plus, agranulocytose**; effets anticholinergiques (*Intro.6.2.3*).
- La clozapine (et rarement la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone): myocardite (**au cours des premières semaines de traitement**) et cardiomyopathie.
- Olanzapine à libération prolongée: réaction après injection avec sédation (allant d'une sédation légère au coma), délires, symptômes extrapyramidaux, discours incohérent, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions. Une surveillance est recommandée pendant 3 heures après l'injection [*voir Folia november 2018*].
- Quétiapine et clozapine: aussi colite ischémique.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Interactions

- *Voir 10.2.*
- Clozapine: risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse; risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool.
- L'asénapine est un substrat du CYP1A2, et un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- La clozapine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- L'olanzapine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- La palipéridone est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3*).



- La rispéridone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine et l'ECG avant et pendant le traitement.
- Sertindole: une surveillance ECG est nécessaire avant et pendant le traitement.

10.3. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont subdivisés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur mode d'action. La sélectivité de leur mécanisme d'action n'est cependant jamais complète. Ces médicaments ont souvent également d'autres indications que la dépression.

Dans ce chapitre, on utilise la classification suivante.

- Les inhibiteurs de recapture sélectifs.
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.
- Les inhibiteurs de recapture non sélectifs.
 - Les antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés.
 - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
 - Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.
- Les inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO).
- Les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs.
- La vortioxétine.
- L'eskétamine.
- Le millepertuis.
- Les médicaments des troubles bipolaires.

Positionnement

- *Dépression*
 - Voir le guideline belge *La dépression chez l'adulte* et les *Folia de juillet 2018* pour plus de détails.
 - Évaluation de la dépression et place des antidépresseurs
 - Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (évaluation du poids de la souffrance éprouvée, l'influence sur le fonctionnement et le risque suicidaire). Il est également important d'exclure une dépression psychotique, ou un épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire.⁴³
 - En cas de dépression légère (à modérée), le guideline belge recommande d'éviter la prescription systématique d'antidépresseurs, en raison du rapport coût-bénéfice défavorable, et d'envisager des mesures non médicamenteuses, telles que des conseils sur le mode de vie et un soutien psychologique.⁴³
 - En cas de dépression (modérée à) sévère, le traitement combiné d'un antidépresseur et d'une psychothérapie s'est avéré efficace dans les études cliniques.⁴³
 - Choix de l'antidépresseur
 - Dans les populations en première ligne, la plupart des études ont été réalisées avec un ISRS ou un ATC. Les autres antidépresseurs (notamment les IRSN, la bupropione, les inhibiteurs des monoamine-oxydases) ne sont pas considérés comme des options de première ligne par le guideline belge.⁴³
 - Il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action des antidépresseurs donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Il n'est par exemple pas prouvé que, dans la dépression, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) diffère de celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le choix sera



déterminé essentiellement par la comorbidité, les traitements antidépresseurs antérieurs, les contre-indications, les effets indésirables, les interactions avec d'autres médicaments, le coût du traitement et la préférence du patient.^{43 44} En cas de surdosage, les ATC sont potentiellement létaux en raison de troubles irréversibles de la conduction cardiaque.^{43 44}

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est indiqué dans les symptômes dépressifs légers à modérés selon le RCP. Son utilisation dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayée et il existe des interactions avec d'autres médicaments. Le millepertuis est déconseillé dans le guideline belge.⁴³
- Évaluation et arrêt du traitement antidépresseur
 - Les patients peuvent présenter une amélioration dès les deux premières semaines, mais parfois l'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste qu'après cinq à huit semaines.⁴⁴ Une réponse positive au traitement dans les deux premières semaines semble un facteur prédictif du succès du traitement antidépresseur.⁴⁴
 - Le risque de rechute étant plus élevé si les antidépresseurs sont arrêtés directement après l'amélioration des symptômes, une phase de consolidation suffisamment longue est prévue. En cas de bonne réponse au traitement initial, le guideline belge recommande de poursuivre le traitement antidépresseur pendant au moins 6 mois pour éviter une rechute. Ceci est expliqué au patient dès le début du traitement. Si le patient est disposé à combiner le traitement d'entretien avec une psychothérapie, cette option est à privilégier. Si le patient refuse le traitement combiné, il est possible d'opter soit pour une psychothérapie soit un traitement médicamenteux, en concertation avec le patient. Les différentes options semblent avoir, à long terme, une efficacité comparable, mais le traitement combiné réduit le risque de rechute en cas de dépression sévère.⁴³
 - Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante ou en l'absence de réponse, le guideline belge conseille de demander l'avis d'un psychiatre.⁴³
 - Il y a un biais important au niveau des publications qui induit une surestimation de l'effet des antidépresseurs.⁴³
 - L'arrêt brutal d'un antidépresseur expose à un risque élevé de symptômes de sevrage. Il est préférable d'en informer le patient dès l'initiation du traitement médicamenteux (voir la rubrique "Administration et posologie" et Folia de janvier 2024).
- Enfants et adolescents
 - Chez les enfants et les adolescents dépressifs, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante. En particulier au début du traitement, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté [voir Folia de novembre 2015].⁴⁵ L'effet des antidépresseurs sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental n'est pas suffisamment documenté. La plupart des données sur l'usage d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine.⁴⁵ La fluoxétine est le seul antidépresseur indiqué dans la dépression chez l'enfant et l'adolescent selon le RCP.
 - Des données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adultes dépressifs, en particulier au début du traitement. L'augmentation d'idées suicidaires ne peut être exclu pour aucun antidépresseur. D'un autre côté, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication à l'usage d'antidépresseurs. En cas de surdosage, les ATC sont potentiellement létaux.
- Selon le guideline belge, l'instauration d'un antipsychotique n'a pas de place dans le traitement en première ligne de la dépression, en raison des questions importantes qui subsistent sur le rapport bénéfice/risque.¹⁷
- Dépression avec comorbidité
 - Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée⁴² (voir 10.3.8.). Les antidépresseurs peuvent déclencher un épisode maniaque



lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le contexte d'un trouble bipolaire. Ce risque semble plus élevé avec les ATC et la venlafaxine.¹³

- Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant de dépression, l'utilité des antidépresseurs n'est pas suffisamment prouvée.⁴³ Il est important de distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif, mais le diagnostic n'est pas simple. Le *guideline pluridisciplinaire du WOREL relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches* recommande une évaluation en deuxième ou troisième ligne.⁴⁶
- Dans la dépression liée à la maladie de Parkinson, la place des antidépresseurs est incertaine en raison du manque d'études contrôlées. Il existe quelques données positives avec les ATC, les ISRS et les IRSN, mais ces données restent très limitées.⁴⁷
- *Autres indications documentées (figurant généralement parmi les indications du RCP)*
 - Troubles obsessionnels compulsifs: les ATC, les IMAO, les ISRS et la clomipramine ont une efficacité prouvée.
 - Trouble panique (formes sévères): les ATC, les IMAO, les ISRS et la venlafaxine ont une efficacité prouvée.^{48 49 50}
 - Trouble anxieux généralisé (formes sévères) : les ISRS et les IRSN ont une efficacité prouvée.⁴⁸
 - Phobie sociale (formes sévères): les ISRS, la mirtazapine, la venlafaxine et les inhibiteurs réversibles de la MAO-A ont une efficacité prouvée.
 - Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec les ISRS et la venlafaxine, comparable à l'approche psychothérapeutique.⁵¹
 - Boulimie nerveuse: la fluoxétine est le seul antidépresseur pour lequel la boulimie est mentionnée comme indication dans le RCP, en complément d'une psychothérapie. C'est le médicament le plus étudié.⁵²
 - Prévention de la migraine: l'amitriptyline a une efficacité prouvée (voir 10.9.2); l'utilisation d'ISRS et de la venlafaxine n'est pas étayée.⁵³
 - Douleurs neuropathiques et autres douleurs chroniques: en particulier pour la duloxétine, il existe des preuves d'efficacité à court terme; le profil d'efficacité ou d'innocuité à long terme n'est pas suffisamment bien documenté [voir Folia de février 2024] (voir 8.1.).
 - Éjaculation précoce: la dapoxétine (indication mentionnée dans le RCP, voir 7.4.) et les autres ISRS utilisés (off-label) ont un rapport bénéfice/risque douteux [voir Folia de janvier 2022].
 - Enurésie nocturne: indication mentionnée dans le RCP de l'imipramine et de l'amitriptyline, chez les enfants à partir de 6 ans après exclusion de causes organiques et après échec des autres mesures. Les ATC ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans cette indication.⁵⁴
- *Autres pathologies (ne figurant pas parmi les indications du RCP)*
 - Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone, la miansérine, la mirtazapine) n'est pas suffisamment étayée. Leur profil d'efficacité et de sécurité (notamment le risque d'un effet résiduel ou "hangover") est à peine documenté dans cette indication.² En raison du manque de preuves scientifiques et de leurs effets indésirables, l'utilisation d'antidépresseurs à effet sédatif est déconseillée dans le guideline WOREL sur la prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne [voir Folia de juin 2019].¹
 - Troubles de la personnalité: l'utilisation d'antidépresseurs dans les troubles de la personnalité sans dépression associée est à peine documentée.^{55 56}
 - Syndrome prémenstruel sévère: les ISRS ont une efficacité prouvée.⁵⁷ La venlafaxine⁵⁷ et la clomipramine⁵⁸ ont également une efficacité prouvée.
 - Symptômes de la ménopause: certains ISRS et la venlafaxine ont un effet modeste sur les bouffées de chaleur. Cet effet doit être évalué par rapport aux effets indésirables potentiels.
 - Pour faciliter le sevrage tabagique, la bupropione (syn. amfébutamone) et la nortriptyline sont utilisées (voir 10.5.2.).
 - Incontinence d'effort chez la femme: compte tenu de son effet limité et de ses effets indésirables



fréquents, la duloxétine a un rapport bénéfice/risque défavorable (voir 7.1.).

Effets indésirables

- Les effets indésirables spécifiques aux sous-classes sont discutés dans les rubriques qui les concernent.
- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme), qui persistent parfois très longtemps après l'arrêt d'un ISRS ou d'un IRSN [voir *Folia de mars 2020*].
- Tremblements et sudation excessive.
- Manifestations de sevrage avec p.ex. des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs (voir 10.3.).
- Effets anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine.
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC et apparentés, les ISRS et la bupropione (voir *Intro.6.2.8.*).
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS.
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les IRSN, voir *Folia de juin 2016*).
- Risque accru d'agressivité et d'idées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement: celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS (voir la rubrique "Positionnement").
- Risque accru de chutes.
- **En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque léthal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter une dépression sévère pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. L'interruption brutale du traitement doit certainement être évitée. Cependant, **il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse.**
- **Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur.** La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS fluoxétine, citalopram et sertraline, les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline, et la duloxétine. **Un risque légèrement accru de malformations cardiaques ne peut être exclu avec la paroxétine ou avec d'autres ISRS.**
- Un risque accru d'accouchement prématuré ne peut être exclu avec les ISRS et les IRSN.
- Des signaux d'un risque accru d'hémorragie du post-partum ont été détectés suite à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN en fin de grossesse.
- Des signaux d'un risque accru d'hypertension gravidique et/ou de pré-éclampsie ont été détectés suite à l'utilisation d'antidépresseurs, en particulier l'utilisation d'IRSN au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Les signaux d'un risque accru d'anomalies cardiaques lié à l'utilisation de bupropione au cours du premier trimestre n'ont pas été confirmés dans des études à plus grande échelle.
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère peu de temps avant l'accouchement:
 - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine, mirtazapine);
 - effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.
- En général, les antidépresseurs ont un passage limité dans le lait maternel. Il est conseillé de surveiller le nourrisson pour détecter d'éventuels effets, tels que sommeil perturbé, somnolence, irritabilité.
- Les données d'utilisation des ISRS pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La paroxétine et



la sertraline bénéficient d'un long recul d'utilisation et leurs concentrations plasmatiques chez le nourrisson sont très faibles.

- Les données d'utilisation des antidépresseurs tricycliques pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La nortriptyline, l'imipramine et la dosulépine bénéficient du plus long recul d'utilisation.
- Duloxétine, mirtazapine, trazadone et venlafaxine: les données d'utilisation de ces produits pendant l'allaitement sont généralement rassurantes.
- Agomélatine, eskétamine, miansérine, IMAO, millepertuis et vortioxétine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*). En particulier l'association d'un IMAO avec un ISRS doit être évitée.
- Sédation accrue en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone), avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru d'hyponatémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, la carbamazépine.
- **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques pouvant être fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs.** D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur; en cas d'arrêt de la fluoxétine, il est préférable d'attendre 5 semaines (étant donné que la norfluoxétine, le métabolite actif de la fluoxétine, a une durée de demi-vie de plus de 7 jours).

Administration et posologie

- La posologie doit être déterminée individuellement.
- Dans la dépression, il est recommandé de débiter avec une faible dose, et si nécessaire, de l'augmenter après quelques semaines en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.
- En ce qui concerne la meilleure façon d'administrer la dose journalière des antidépresseurs, en une prise le soir ou en plusieurs prises journalières, il n'existe pas de données probantes. L'administration le soir est souvent préférable pour éviter un effet sédatif gênant pendant la journée avec l'amitriptyline, l'imipramine, la fluvoxamine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et la trazodone. En revanche, les antidépresseurs non sédatifs sont administrés de préférence en journée vu qu'ils peuvent provoquer une insomnie.
- Après disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 6 mois après un premier épisode. En cas de dépression sévère et récidivante, un traitement d'entretien de longue durée est parfois proposé.
- Environ la moitié des personnes qui diminuent progressivement les antidépresseurs présentent des symptômes de sevrage. Ces symptômes sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois.
- L'arrêt progressif du traitement réduit le risque de symptômes de sevrage. Des symptômes de sevrage sévères peuvent nécessiter la reprise de l'antidépresseur ou une réaugmentation de la dose, avant de reprendre un schéma de sevrage plus progressif [*voir Folia de janvier 2024*].
- Lors du passage d'un antidépresseur à un autre, il faut tenir compte de la demi-vie des deux médicaments; ceci exige un suivi strict des symptômes de sevrage éventuels.



- En cas d'administration parentérale d'un antidépresseur, l'effet thérapeutique n'apparaît pas plus rapidement que lors de l'administration par voie orale.
- Pour les médicaments repris ci-dessous, la posologie mentionnée est celle pour la dépression, sur base du RCP. Il s'agit de la posologie la plus couramment utilisée en première ligne. La dose initiale ("start") et la dose journalière maximale sont mentionnées entre parenthèses.
- Dans les RCP, une plus faible dose journalière est généralement mentionnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, et pour les personnes âgées. Voir RCP à ce sujet.

10.3.1. Inhibiteurs de recapture sélectifs

Ces médicaments inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS) ou de la noradrénaline (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline).

10.3.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Positionnement

- Voir 10.3.
- Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les ISRS disponibles.
- La dapoxétine, un ISRS utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce, est reprise en 7.4.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").
- Citalopram et escitalopram: autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Sur le site Web "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl", la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont considérées comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements.
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline [voir Folia d'octobre 2021].
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [voir Folia mars 2020].
- Comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) [voir Folia juin 2020].
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (voir Intro.6.2.4.).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal [voir Folia avril 2005].
- Paroxétine: aussi effets anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Citalopram et escitalopram: aussi **allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.); maculopathie.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3..
- **Suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.**
- **Surtout avec la paroxétine: suspicion d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.**
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [voir Folia de mai 2020].**



Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Risque accru des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques.
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- Paroxétine: aussi risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques.
- Citalopram et escitalopram: aussi risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments avec un risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Les ISRS sont des substrats et des inhibiteurs des isoenzymes CYP (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); ils diffèrent entre eux quant à leur effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP, mais la signification clinique de certaines de ces interactions n'est pas claire.
 - Le citalopram, l'escitalopram et la sertraline sont des substrats du CYP2C19 et des inhibiteurs du CYP2D6; le citalopram et la sertraline sont de plus des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
 - La fluoxétine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
 - La fluvoxamine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
 - La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp.

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

La réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. L'atomoxétine, un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est discutée en 10.4.

Positionnement

- Voir 10.3.
- L'efficacité de la réboxétine est très contestée.¹⁷

Contre-indications

- Association d'inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, administration et posologie

- Voir 10.3.
- La réboxétine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

10.3.2. Inhibiteurs de recapture non sélectifs

10.3.2.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés

Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables, p.ex. les effets anticholinergiques, antihistaminiques et α_1 -bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une



structure tricyclique.

Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique “Interactions”).
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies cardiaques, troubles de la conduction cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- L'amitriptyline, la dosulépine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Prise de poids.
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées; en cas de surdosage, des troubles du rythme (p.ex. torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir.
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline) (voir Intro.6.2.3.).
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs de ce groupe sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés.
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p.ex. comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés.
- L'amitriptyline et la clomipramine sont des substrats du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); l'amitriptyline est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La nortriptyline est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) et de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Ces antidépresseurs inhibent à des degrés variables la recapture aussi bien de la noradrénaline que de la sérotonine. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques et apparentés, ils interagissent très peu avec d'autres récepteurs et n'ont pas d'effets anticholinergiques.

La spécialité de duloxétine avec comme indication l'incontinence d'effort (Yentreve®) n'est plus commercialisée depuis avril 2025 (voir 7.1.2.).



Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique “Interactions”).
- Duloxétine: aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).
- Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée. Sur le site Web “*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*”, la venlafaxine est considérée comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal.
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Troubles sexuels persistants, même après l’arrêt des ISRS [voir *Folia de mars 2020*].
- Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.
- Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés); abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance (voir *Folia de février 2020*).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.
- **Risque accru d’hémorragie de délivrance en cas d’utilisation en fin de grossesse** [voir *Folia de mai 2020*].

Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d’hémorragie en cas d’association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l’acide acétylsalicylique.
- Risque accru d’hyponatrémie lors de l’association avec des diurétiques.
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La venlafaxine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. La bupropione est aussi utilisée (sous le nom de spécialité Zyban®) pour faciliter l’arrêt du tabagisme (voir 10.5.2.2.).

Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique “Interactions”).
- Antécédents de convulsions, boulimie nerveuse ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage brusque à l’alcool ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).



Effets indésirables

- Voir 10.3. et 10.5.2.2.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- La bupropione peut renforcer les effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.3. Inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO)

Positionnement

- Voir 10.3.
- La phénelzine, un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B, n'est plus disponible sous forme de spécialité mais peut être prescrite en préparation magistrale. La phénelzine étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.¹⁷
- Le moclobémide est un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A. Le moclobémide étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.¹⁷
- Certains inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés dans la maladie de Parkinson (voir 10.6.4.) et ne sont pas utilisés comme antidépresseurs.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (voir 10.3., rubrique "Interactions") et de dextrométhorphan.
- Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
- Moclobémide: aussi galactorrhée.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- **Crises hypertensives graves pouvant être fatales, avec la phénelzine, et dans une moindre mesure, avec le moclobémide, en cas de prise d'aliments ou de boissons riches en tyramine (fromages et vins par exemple) ou de sympathicomimétiques (y compris les stimulants centraux, la lévodopa, le néfopam), ou en cas d'anesthésie générale.**
- Le moclobémide est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).



Précautions particulières

- Moclobémide: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

10.3.4. Antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs

Les médicaments de ce groupe agissent principalement sur des neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, ...). La miansérine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques. La trazodone est un antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques et inhibe aussi la recapture de la sérotonine. La mirtazapine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H_1 postsynaptiques. L'agomélatine est un agoniste au niveau des récepteurs de la mélatonine et un antagoniste au niveau de certains récepteurs de la sérotonine.

Positionnement

- Voir 10.3.
- Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine n'est pas clair: l'efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et des effets indésirables graves peuvent survenir [voir *Folia de janvier 2016*]. L'agomélatine est déconseillée dans le guideline belge sur la dépression chez l'adulte.¹⁷
- La trazodone est utilisée (généralement à faibles doses) dans les troubles du sommeil en raison de ses propriétés sédatives. Les troubles du sommeil ne figurent pas parmi les indications du RCP. Son profil d'innocuité en tant que sédatif est très peu documenté. Selon le guideline belge sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*, son utilisation dans l'insomnie est à éviter.¹⁷

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").
- Agomélatine: taux de transaminases 3 fois plus élevés que les taux normaux; insuffisance hépatique (RCP).
- Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Miansérine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression mais il peut se prolonger pendant la journée. La dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir.
- Trazodone, mirtazapine: priapisme [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).
- Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique, lithiases vésiculaires [voir *Folia de mai 2019*].

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- L'agomélatine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La miansérine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La trazodone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).



Précautions particulières

- Agomélatine: un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers (voir rubrique "Contre-indications" et Folia de mai 2014); la prudence s'impose en cas d'usage chez les patients présentant une dépendance à l'alcool.
- Miansérine et mirtazapine: en cas d'apparition de fièvre, mal de gorge etc., il faut envisager la possibilité d'une agranulocytose.

Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.5. Vortioxétine

La vortioxétine module l'activité des récepteurs de la sérotonine et l'activité d'autres neurotransmetteurs (dopamine, la noradrénaline), et inhibe le transporteur de la sérotonine. Elle exerce surtout une activité sérotoninergique.

Positionnement

- Voir 10.3.
- Aucune étude ne prouve la supériorité de la vortioxétine par rapport aux autres antidépresseurs. Des études comparatives directes avec les ISRS sont nécessaires pour mieux évaluer la place de la vortioxétine. Il n'existe pas d'études à long terme.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhée, constipation: fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, rêves anormaux, vertiges...): très fréquent.
- Prurit: fréquent.
- Angioedème, urticaire.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (voir Intro.6.2.4.).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (p.ex. du système gastro-intestinal).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse** [voir Folia de mai 2020].

Interactions

- Voir 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des antithrombotiques, des AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant une activité sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- La vortioxétine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.



Administration et posologie

- Voir 10.3.

10.3.6. Eskétamine

Positionnement

- Voir 10.3. et Folia de juillet 2021.
- L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine, un anesthésique (uniquement administré par voie parentérale). La kétamine par voie intraveineuse est également utilisée *off-label* dans la dépression résistante, mais le rapport bénéfice/risque de cette utilisation reste peu clair.⁴⁴
- Dans le RCP, l'eskétamine a pour indications le traitement des épisodes dépressifs dits résistants ou le traitement aigu et à court terme d'un épisode dépressif constituant une urgence psychiatrique; toujours en association à un ISRS ou un IRSN.⁵⁹
- Les études disponibles étant toutes de courte durée, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'eskétamine à plus long terme. Des études comparatives sont également nécessaires, pour évaluer l'eskétamine par rapport aux autres traitements utilisés dans ces situations cliniques difficiles.⁵⁹
- L'hypothèse selon laquelle l'eskétamine réduirait les comportements suicidaires n'a pas été confirmée.⁶⁰
- Compte tenu des nombreux effets indésirables, parfois graves, de l'eskétamine, le rapport risque/bénéfice reste à clarifier.⁵⁹
- L'eskétamine est un médicament "assimilé aux stupéfiants"(voir Intro.2.11.8.).

Indications (synthèse du RCP)

- Le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères résistants, c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs.
- Le traitement aigu à court terme d'un épisode dépressif modéré à sévère, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Contre-indications

- Maladie vasculaire anévrysmale, malformations artérioveineuses, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire récent.

Effets indésirables

- Dépendance et abus.
- Affections psychiatriques: syndrome de dissociation.
- Affections du système nerveux: étourdissements, somnolence (des cas de sédation profonde ont été rapportés), vertiges, maux de tête, dysgueusie, hypoesthésie.
- Nausées et vomissements; sécheresse et inconfort nasal, irritation de la gorge.
- Troubles des voies urinaires (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite).
- Augmentation importante de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante n'est pas suffisamment documentée. Des études chez l'animal ont mis en évidence une neurotoxicité. L'eskétamine est donc déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central; en cas d'utilisation concomitante de tramadol à



fortes doses: risque de dépression respiratoire.

- En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
- En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
- L'eskétamine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes du CYP (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'eskétamine intranasale peut uniquement être prescrite par un psychiatre. Elle est destinée à être auto-administrée par le patient, dans un cadre clinique approprié, sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Les patients doivent être suivis (troubles de la conscience et hypertension) pendant au moins deux heures après l'administration, et ne peuvent pas conduire ou utiliser de machine avant le lendemain.

10.3.7. Millepertuis

Le mécanisme d'action suggéré pour le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une inhibition de la recapture de la sérotonine, et dans une moindre mesure une inhibition des monoamine oxydases.

Positionnement

- Voir 10.3.
- Dans la dépression légère à modérée, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) serait aussi efficace que les ISRS à court terme.³³ Le millepertuis a globalement peu d'effets indésirables, mais peut induire des interactions potentiellement graves.³³ Son efficacité dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas prouvée.^{61 62} Le guideline belge *Dépression chez l'adulte* déconseille son utilisation dans la dépression sévère en raison des incertitudes quant à son efficacité, au principe actif, la posologie, les effets indésirables et les interactions avec d'autres médicaments.⁴³

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique "Interactions").

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Anorgasmie.
- Photosensibilisation.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- Le millepertuis est un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [voir *Folia octobre 2005*].
- Une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des mesures envisageables pour éviter l'interaction].



Précautions particulières

- Les spécialités mentionnées ici sont enregistrées comme médicaments. Pour les préparations vendues comme compléments alimentaires (non reprises dans le Répertoire), il n'existe aucune garantie quant à leur qualité, et la dose qui est mentionnée dans le document d'information est souvent plus faible que celle utilisée dans les études. Même à ces faibles doses, une induction enzymatique est possible.

10.3.8. Médicaments des troubles bipolaires

Positionnement

- Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaque-dépressifs, consistent en la survenue d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques en alternance, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des épisodes sont variables. Il existe parfois une nette prépondérance pour un type d'épisodes thymiques en particulier, p.ex. des épisodes dépressifs.
- En cas d'*épisode maniaque*, le lithium, les antipsychotiques (*voir 10.2.*) et l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*) sont les médicaments les mieux documentés. Lorsqu'un traitement d'entretien est prévu, le lithium est la molécule dont l'efficacité sur les récurrences d'épisodes maniaques a été la mieux documentée. Un antipsychotique est utilisé en cas d'épisode maniaque sévère associé à une hyperactivité motrice et des symptômes psychotiques. L'effet du lithium se manifeste lentement (2 à 3 semaines) de sorte qu'on y associe parfois un antipsychotique pour surmonter la phase aiguë [*voir Folia de février 2014*]. L'acide valproïque/valproate est contre-indiqué chez la femme enceinte. En cas d'agitation et d'insomnie, une benzodiazépine (*voir 10.1.*) peut être associée durant une courte période, mais les benzodiazépines n'ont pas d'effet sur les principaux symptômes de manie [*voir Folia de février 2014*].⁶³
- En cas d'*épisode dépressif*, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques [*voir Folia de février 2014*]. Les antidépresseurs, en particulier les antidépresseurs tricycliques et les IRSN, peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le trouble bipolaire.⁶⁴ En cas d'un épisode dépressif sévère, un ISRS peut être associé au lithium ou à l'antipsychotique.⁶³
- Un *traitement chronique régulateur de l'humeur* est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus.⁶⁵ Seul le lithium a été associé à une diminution du taux de suicides chez les patients atteints de troubles bipolaires.⁶⁵ Autres options thérapeutiques: les antipsychotiques (*voir 10.2.*) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*), la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la lamotrigine (*voir 10.7.1.2.*) dans la prévention des épisodes dépressifs. Les antidépresseurs peuvent provoquer un accès (hypo)maniaque s'ils ne sont pas administrés en association avec un médicament thymorégulateur.^{63 66}

10.3.8.1. Sels de lithium

Les sels de lithium sont classés ici parmi les antidépresseurs, mais ils sont généralement définis comme "stabilisateurs de l'humeur" ou "thymorégulateurs".

Positionnement

- *Voir 10.3.8.*

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde récent.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).



Effets indésirables

- **Le lithium est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Les signes d'intoxication sont entre autres des tremblements sévères, des vertiges, des fasciculations, des myoclonies, des convulsions, de la confusion, de la stupeur allant jusqu'au coma. Après une intoxication, la sensibilité aux effets indésirables neurologiques est plus prononcée. Des séquelles neurologiques sont possibles.
- Nausées, diarrhée, sédation, tremblements fins: fréquents, surtout 2 à 4 heures après la prise, le plus souvent transitoires.
- Baisse de la fonction rénale.
- Polyurie, soif, rarement diabète insipide néphrogénique.
- Modifications électrocardiographiques, troubles du rythme cardiaque, ataxie, dysarthrie, convulsions et désorientation, surtout lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 1 mmol/l.
- Goitre et/ou hypothyroïdie.
- Hyperparathyroïdie et hypercalcémie.
- Prise de poids.
- Lésions cutanées: acné, psoriasis, alopecie.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter un trouble bipolaire pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes chez la mère et chez l'enfant.
- **Forte suspicion d'effets tératogènes (surtout des malformations cardiaques) dus au lithium; il est donc préférable d'éviter l'utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse et si nécessaire: maintenir les concentrations plasmatiques aussi faibles et constantes que possible. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né. Lors de l'utilisation de lithium pendant la grossesse, une surveillance supplémentaire est requise.**
- **L'utilisation de lithium est à déconseiller pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité (p.ex. syndrome malin des antipsychotiques) en cas d'association avec des antipsychotiques.
- Augmentation de la lithémie avec risque accru d'effets indésirables en cas de prise d'AINS, d'IECA ou de sartans et en cas de déplétion sodée (suite à la prise de diurétiques, à un régime pauvre en sel, à des vomissements ou de la diarrhée).

Précautions particulières

- Avant d'instaurer un traitement au lithium, une évaluation de la fonction rénale et thyroïdienne est nécessaire, ainsi qu'un ECG.
- La lithémie doit être évaluée une semaine après l'initiation du traitement, après des ajustements de dose ou en cas de maladie intermittente (par exemple infection grave ou problème rénal).
- Il est souhaitable d'évaluer au moins tous les six mois la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne et l'ionogramme (Na, K, Ca).
- Un régime pauvre en sel et une déshydratation doivent être évités.
- Le lithium doit, si possible, être diminué progressivement (risque accru de déclencher un nouvel épisode maniaque ou dépressif en cas d'arrêt brutal).
- Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse, il est conseillé de recourir à des méthodes de contraception efficaces en cas de traitement au lithium, en tenant compte des interactions possibles.

Posologie

- La posologie doit être adaptée individuellement, étant donné les grandes variations interindividuelles en



ce qui concerne la cinétique du lithium et la sensibilité au lithium qui augmente avec l'âge.

- L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la lithémie qui est mesurée environ 12 heures après la dernière prise. Une lithémie entre 0,6 et 0,8 mmol/l est souhaitable pour le traitement d'entretien; des concentrations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.
- En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent.

10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

Ce chapitre reprend:

- les médicaments utilisés dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou TDAH)
- les médicaments utilisés dans la narcolepsie.

Positionnement

- TDAH
 - Selon le trajet de soins TDA/H, le diagnostic du TDAH et l'instauration d'un traitement impliquent une évaluation spécifique par un médecin spécialiste ou une équipe spécialisée.⁶⁷
 - Chez les enfants **à partir de 6 ans** qui présentent une **forme sévère** de TDAH, la mise en place d'un traitement médicamenteux dès le début de la prise en charge, en association avec des interventions psychosociales et éducatives, offre les meilleures chances de succès, selon le trajet de soins TDA/H. Chez les enfants **de moins de 6 ans**, les traitements médicamenteux sont peu documentés; selon le trajet de soins TDA/H, un traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans ce groupe d'âge. Les indications figurant dans le RCP ne s'appliquent d'ailleurs qu'aux enfants âgés de 6 ans et plus.⁶⁷
 - L'utilité d'un traitement, souvent à vie, de patients adultes atteints de TDAH avec des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas été suffisamment démontrées, peut être questionnée.⁶⁸ Notamment en raison de la dépendance que peuvent créer la plupart des médicaments.
 - Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) a été le plus étudié chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic formel de TDAH, et bénéficie du plus long recul d'utilisation.⁶⁹ Il n'est pas clair dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertaine compte tenu des limites méthodologiques des études [voir *Folia de février 2016*]. Le méthylphénidate est aussi utilisé (pour certaines spécialités *off-label*) chez les adultes avec TDAH, mais le rapport bénéfice/risque dans ce groupe n'est pas toujours favorable.⁷⁰
 - L'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adulte, selon le RCP.^{71 72} L'effet de l'atomoxétine ne se fait ressentir qu'après quelques semaines. Par rapport aux stimulants, l'efficacité est plus limitée et le profil de sécurité est moins favorable.⁷¹
 - La lisdexamfétamine (une prodrogue de la dexamphétamine) est commercialisée pour une utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. La lisdexamfétamine est également indiquée, selon le RCP, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance. Compte tenu de ses nombreux effets indésirables et des données limitées, le rapport bénéfice/risque est douteux [voir *Folia de mai 2022*]. La dexamphétamine est parfois prescrite sous forme de préparation magistrale; elle figure sur la liste des stupéfiants et substances psychotropes.
 - La guanfacine (un agoniste des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adolescent, de 6 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (RCP). Vu les incertitudes concernant l'efficacité et les nombreux effets indésirables, le rapport bénéfice/risque est douteux [voir *Folia de*



février 2017].

- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments restent limitées. On ne dispose que de très peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses.
- Narcolepsie
 - Dans le RCP, il est précisé que seul un spécialiste en troubles du sommeil peut initier le traitement de la narcolepsie. Le méthylphénidate, le modafinil et le pitolisant ont un effet positif sur la somnolence et la vigilance diurnes⁷³; le sommeil n'est cependant pas normalisé.
 - L'oxybate a des propriétés pharmacologiques complexes, et son usage est réservé aux cas de narcolepsie avec cataplexie; il améliore le sommeil profond durant la nuit.⁷³
 - Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des différents médicaments entre eux.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: TDAH (enfants et, dans certains RCP, adultes) et narcolepsie.
- Atomoxétine: TDAH (enfants et adultes).
- Guanfacine: TDAH (enfants, en cas d'échec ou d'intolérance aux psychostimulants).
- Lisdexamfétamine: TDAH (enfants, en cas d'échec du méthylphénidate; adultes).
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes).
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie (adultes et (dans certains RCP) enfants).
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes et enfants).

Contre-indications

- Méthylphénidate: (antécédents de) troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, dépression sévère, tendances suicidaires, troubles anorexiques, psychose ou troubles bipolaires, hyperthyroïdie.
- Atomoxétine: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Lisdexamfétamine: hypertension modérée à sévère, maladie cardiovasculaire, traitement concomitant par IMAO, hyperthyroïdie, glaucome, états d'agitation.
- Modafinil: grossesse, hypertension modérée à sévère, arythmies.
- Oxybate: dépression sévère; traitement aux opiacés ou aux barbituriques.
- Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Stimulants et atomoxétine: des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires, retard de croissance pendant le traitement, sans influence sur la taille finale.
- Méthylphénidate: aussi insomnie fréquente; retard de croissance pendant le traitement, généralement sans influence sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
- Méthylphénidate et atomoxétine: palpitations, augmentation de la pression artérielle, priapisme (rare) [*voir Folia d'octobre 2021*]. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Guanfacine: aussi sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle



QT, prise de poids.

- Lisdexamfétamine: aussi diminution d'appétit et perte de poids, vertiges, somnolence, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, fièvre, dyspnée, rash, retard de croissance pendant le traitement. Des cas de mort subite ont été décrits.
- Modafinil: aussi syndrome de Stevens-Johnson.
- Oxybate: aussi nausées et vomissements; troubles du sommeil et dépression respiratoire (entre autres apnées du sommeil), troubles neurologiques (céphalées, vertiges) et psychiatriques (notamment risque d'abus, psychose); énurésie.
- Pitolisant: aussi nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
 - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)**: un risque légèrement accru de malformations cardiaques n'est pas exclu. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
 - **Le modafinil est déconseillé pendant la grossesse en raison de la possibilité d'un risque accru d'anomalies congénitales (cardiaques) et de retard de croissance.**
 - En ce qui concerne l'**atomoxétine**, et surtout en ce qui concerne la **guanfacine, l'oxybate et le pitolisant**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels. L'utilisation d'oxybate au moment de l'accouchement peut provoquer une somnolence chez le nouveau-né.
- **Allaitement**
 - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)** n'ont pas été associées à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période d'allaitement, il faut être attentif à l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.
 - En ce qui concerne le **modafinil, l'atomoxétine, la guanfacine, l'oxybate et le pitolisant**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels. En cas d'utilisation d'oxybate pendant la période l'allaitement, il faut être attentif à l'apparition de somnolence chez l'enfant.

Interactions

- Atomoxétine et méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à des inhibiteurs des MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8*).
- Méthylphénidate: sédation accrue en cas d'association avec l'alcool.
- Guanfacine: risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2*); sédation accrue en cas d'association avec d'autres sédatifs ou avec l'alcool; la guanfacine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3*).
- Lisdexamfétamine: risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments avec effets sérotoninergiques tels que les ISRS, IRSN (à propos du syndrome sérotoninergique, *voir Intro.6.2.4*); potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes; diminution de l'effet des antihypertenseurs; modification du temps d'élimination en cas de prise de médicaments modifiant le pH urinaire; sédation accrue en cas d'association avec l'alcool.
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3*).
- Le modafinil est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3*). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la



contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

- Oxybate: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- Pitolisant: diminution possible de son efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H₁; risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*); le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents.
- Guanfacine: prudence chez les patients avec des antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladie cardio-vasculaire.
- Lisdexamfétamine: risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou de détournement à des fins non thérapeutiques. Une réduction de dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou détournement à des fins non thérapeutiques.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Ce chapitre reprend:

- Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)
- Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)
- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

10.5.1. Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)

Positionnement

- Sevrage éthylique
 - En cas d'arrêt soudain de prise d'alcool, des symptômes de sevrage sont possibles.⁷⁴
 - Les symptômes de sevrage légers à modérés disparaissent souvent spontanément, sans devoir recourir à un traitement médicamenteux.⁷⁵ Certaines sources proposent d'utiliser un questionnaire afin d'aider à la décision de recourir ou non à des médicaments en fonction des symptômes [voir *Folia de mars 2016*].
 - Le diazépam (voir 10.1.1.) a comme indication dans le RCP la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage, et permet de réduire le risque de délire et d'éviter l'apparition de convulsions.⁷⁵ L'efficacité des benzodiazépines ne semble pas supérieure à la gabapentine ou carbamazépine.
 - Le tiapride, un antipsychotique de la classe des benzamides (voir 10.2.3.), a comme indication dans le RCP le traitement à court terme des états d'agitation et d'agressivité chez le patient éthylique, une indication qui repose sur des données restreintes.⁴⁰ L'efficacité du tiapride ne semble pas supérieure aux benzodiazépines. Certaines sources recommandent l'ajout d'halopéridol ou d'olanzapine si la benzodiazépine est inefficace chez les patients en sevrage présentant des symptômes psychotiques.



- La thiamine (vitamine B₁) a comme indication dans le RCP la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke (voir 14.2.2.1.). Son administration est à envisager en cas de sevrage.⁷⁵
- Prévention des rechutes
 - La prévention de rechutes consiste à prévenir un retour à l'alcoolodépendance. La stratégie de prévention peut viser aussi bien l'abstinence que la réduction de la consommation d'alcool.⁷⁶
 - La prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée, et ne se justifient qu'en association à une prise en charge psychosociale.⁷⁵
 - L'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone ont comme indication dans le RCP la prise en charge de certains aspects de la dépendance à l'alcool. Le baclofène, la gabapentine et le topiramate sont aussi utilisés, mais *off-label*.^{75 77} Une revue systématique récente propose l'acamprosate et la naltrexone comme traitement de première ligne pour diminuer la consommation d'alcool.⁷⁸
 - L'acamprosate, un médicament qui cible les récepteurs GABA et NMDA, a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool et sur le maintien d'une consommation contrôlée d'alcool. Son association à la naltrexone n'augmente pas son efficacité.⁷⁹
 - La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (voir 10.5.3.), a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool.⁸⁰ Son association à l'acamprosate n'augmente pas son efficacité.
 - Le nalméfène [voir *Folia de juin 2014*], un antagoniste des récepteurs opioïdes apparenté à la naltrexone, n'a qu'une efficacité limitée pour réduire la consommation d'alcool des patients non abstinents. Ses effets indésirables sont nombreux.⁸¹
 - Le disulfirame n'est plus commercialisée comme spécialité en Belgique depuis mars 2023, mais il peut être prescrit en magistrale [voir *Folia de juin 2023*]. Il est utilisé comme thérapie dissuasive chez des patients motivés et bien suivis, dans le but d'atteindre l'abstinence totale. En cas de consommation d'alcool, il provoque un effet recherché dit antabuse. Son profil d'efficacité et d'innocuité est peu documenté.
 - Le baclofène (un analogue du GABA, voir 10.8.) est utilisé *off-label*. Son utilisation est controversée dans le cadre de l'abstinence d'alcool et de son maintien. La balance bénéfice-risque est défavorable quand la dose dépasse 80mg/jour.⁸²
 - La gabapentine est utilisé *off-label* dans la prévention des rechutes. Les personnes qui ont des symptômes de sevrage semblent mieux répondre à la gabapentine. Son efficacité est discutée. La gabapentine peut donner lieu à une addiction [voir *Folia de février 2020*].
 - Le topiramate (un antiépileptique, voir 10.7.1.4.) est utilisé *off-label* dans l'alcoolodépendance. Son efficacité a été démontrée comme traitement d'initiation à l'abstinence (chez une personne consommant toujours activement de l'alcool). Seules les personnes homozygotes pour le gène codant pour la protéine kainate présenteraient une réduction du nombre de jours de consommation excessive d'alcool.⁸⁰ Des études à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la dose et la durée optimales.

Indications (synthèse du RCP)

- Acamprosate et disulfirame: alcoolodépendance, pour le maintien de l'abstinence d'alcool.
- Nalméfène: alcoolodépendance, pour la réduction de la consommation d'alcool.
- Naltrexone: dépendance à l'alcool (et aux opioïdes), pour le maintien de l'abstinence d'alcool.

Contre-indications

- Acamprosate: insuffisance rénale (RCP).
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire, insuffisance hépatique (RCP).
- Nalméfène: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).



- Acamprosate, disulfirame et nalméfène: sur le site Web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", l'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Acamprosate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée), impuissance et perte de la libido.
- Disulfirame: troubles du goût, rash, céphalées, somnolence, hépatotoxicité, convulsions, polyneuropathies. En cas d'ingestion d'alcool pendant le traitement par le disulfirame: bouffées de chaleur, céphalées, parfois collapse cardiovasculaire pouvant être fatale; ces réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de disulfirame.
- Nalméfène: insomnie, céphalées, vertiges, nausées, palpitations, spasmes musculaires; rarement hallucinations, confusion.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rare: hallucinations.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse.** L'alcool constitue un risque majeur pour l'enfant à naître (risque de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale). Les données sont insuffisantes pour déterminer le risque de l'acamprosate, du disulfirame, du nalméfène et de la naltrexone chez l'enfant à naître. Il est préférable d'arrêter l'alcool sans la prise de ces médicaments. **Le disulfirame peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale si la femme enceinte consomme de l'alcool pendant le traitement.**
- **Allaitement.** En cas de dépendance à l'alcool, l'allaitement n'est pas recommandé. La naltrexone n'est que partiellement excrétée dans le lait maternel. Des données sur l'acamprosate, le disulfirame et le nalméfène manquent.

Interactions

- Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K; risque de réactions psychotiques en cas d'utilisation simultanée de métronidazole (jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame) ; risque de troubles du comportement et de la coordination en cas d'utilisation simultanée d'isoniazide. Le disulfirame est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Nalméfène: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage et de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.

10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)

Positionnement

- La substitution nicotinique, la bupropione (voir 10.3.2.3.), la nortriptyline (voir 10.3.2.1.) et la varénicline (indisponible depuis juin 2021) sont utilisées pour faciliter la diminution et l'arrêt du tabagisme.⁸³
- L'efficacité de la varénicline est supérieure à celle de la bupropione et à celle du traitement de substitution nicotinique.^{83 84 85}
- L'expérience est la plus grande avec les substituts de nicotine; et leur profil d'innocuité est favorable. La combinaison de deux formes de substitut de nicotine (par exemple le patch avec une autre forme) a une meilleure efficacité qu'une forme unique.⁸⁶
- La bupropione semble être aussi efficace qu'une forme unique de substitut de nicotine, et moins efficace que la combinaison de deux formes de substitut de nicotine.^{86 87 85} La compliance pour la bupropione peut être affectée en raison de ses effets indésirables (voir 10.5.2.2.).
- Certains guidelines proposent la nortriptyline comme traitement de 2^{ème} ligne pour l'arrêt du tabagisme (après la bupropione) avec ou sans dépression associée, vu le nombre des effets indésirables plus élevé.⁸³
- L'association de bupropione à une substitution nicotinique est plus efficace que la bupropione seule⁸⁸, et pas plus efficace que la substitution nicotinique seule.⁸⁹ L'association de nortriptyline à une substitution



nicotinique n'est pas plus efficace que la substitution nicotinique seule.⁹⁰ L'association de varénicline à une substitution nicotinique n'est pas plus efficace que la varénicline seule.⁹¹

- Dans la grande majorité des études, les participants sont des fumeurs (> 20 cigarettes/jour) motivés qui reçoivent également un soutien comportemental. Chez les patients motivés pour un sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'offre aucun avantage.^{92 93}

Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de juillet 2016*
- Le tabagisme est nocif pour la grossesse et pour l'enfant à naître.
- Les mesures non médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique sont certainement à privilégier, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse.
- Les *substituts nicotiniques* sont l'option la plus sûre, les préparations à libération discontinue (gomme à mâcher, comprimés à sucer, spray buccal, solution pour inhalation) étant à privilégier.
- Varénicline: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Bupropione: les données sur l'utilisation pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse sont rassurantes. Les signaux d'un risque accru d'anomalies cardiaques lié à l'utilisation de bupropione au cours du premier trimestre n'ont pas été confirmés dans des études à plus grande échelle. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou sur l'enfant.
- L'utilisation de l'e-cigarette pendant la grossesse et la période d'allaitement est déconseillée en raison du manque de données sur la composition et la sécurité d'utilisation.
- Il est préférable de ne pas allaiter pendant 2 à 3 heures après l'utilisation de chewing-gum, de comprimés, de spray ou d'inhalateur contenant de la nicotine.

10.5.2.1. Substitution nicotinique

Positionnement

- Voir 10.5.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

- Troubles cardio-vasculaires récents ou instables.

Effets indésirables

- Irritation au niveau du site d'administration (muqueuses, peau).
- Hoquet, nausées en cas d'administration orale.
- Vertiges, céphalées et palpitations, surtout en cas de surdosage.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.5.2.

Précautions particulières

- Il est de plus en plus fréquent, en cas de diminution assistée du tabagisme, de commencer un traitement de substitution avant l'arrêt du tabagisme ou d'associer différentes formes de substitution nicotinique. La poursuite du tabagisme pendant le traitement ou l'association de différentes formes d'administration de



nicotine peut provoquer une intoxication à la nicotine: nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse.

- Ces dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée.

Posologie

- Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

10.5.2.2. Bupropione

La bupropione (syn. amfébutamone) est disponible comme médicament pour faciliter l'arrêt du tabagisme et comme antidépresseur (sous le nom de spécialité Wellbutrin®, voir 10.3.2.3.); elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Positionnement

- Voir 10.5.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

- Antécédents de convulsions, boulimie ou *anorexia nervosa*.
- Tumeur au niveau du système nerveux central.
- Sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Troubles bipolaires, schizophrénie.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.2.) et ceux des stimulants centraux (voir 10.4.).
- Insomnie (fréquent), convulsions (rare).
- Priapisme [voir *Folia d'octobre 2021*].
- Fièvre.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Hypertension.
- Dépression.
- Réactions allergiques parfois graves (dont angioedème).

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont rassurantes. Les signaux d'un risque accru d'anomalies cardiaques lié à l'utilisation de bupropione au cours du premier trimestre n'ont pas été confirmés dans des études à plus grande échelle. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (voir 10.3.).
- Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou sur l'enfant.

Interactions

- Effets indésirables graves tels qu'une hypertension et des crises hyperpyrétiques pouvant être fatales en



cas d'association à des inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs).

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres substances pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- La bupropione peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Débuter le traitement tant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours de la deuxième semaine de traitement.
- Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises successives.
- Si aucun effet n'a été constaté après 7 semaines, le traitement doit être interrompu.
- Il est parfois recommandé par prudence d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose.

10.5.2.3. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Elle est indisponible depuis juin 2021.

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Effets indésirables

- Nausées, troubles du comportement alimentaire.
- Céphalées, troubles du sommeil.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Rêves anormaux, insomnie.
- Les signaux d'un risque de troubles neuropsychiatriques sévères (dépression et idées suicidaires) et d'accidents cardio-vasculaires n'ont pas été confirmés [*voir Folia de juin 2016 et Folia de juin 2017*].

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- L'arrêt brutal de varénicline doit être évité (risque de rechute, irritabilité, dépression, insomnie).

Interactions

- La varénicline peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.

Administration et posologie

- Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter de fumer après 1 à 2 semaines de traitement.
- La durée du traitement est de 12 semaines, et peut être prolongée de 12 semaines.



10.5.3. Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

Positionnement

- Les interventions psychosociales associées au traitement médicamenteux sont la pierre angulaire de la prévention des rechutes.⁹⁴ Le traitement médicamenteux au long cours est à privilégier pour prévenir les rechutes.⁹⁵
- La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques, peut être indiquée en milieu spécialisé dans la dépendance aux opioïdes après une phase initiale de désintoxication, afin de stabiliser la situation.⁹⁶ Elle a aussi comme indication la prévention des rechutes dans le cadre de la dépendance à l'alcool (voir 10.5.1.). L'association naltrexone + bupropione a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à des mesures hygiéno-diététiques (voir 20.2.3.).
- Traitement de substitution
 - Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opioïdes par un usage contrôlé de méthadone (en préparation magistrale en Belgique, voir rubrique "posologie méthadone") ou de buprénorphine (par voie sublinguale, associée ou non à la naloxone; par voie sous-cutanée, sous forme de préparation dépôt). L'objectif est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale de la personne souffrant d'une dépendance aux opioïdes.⁹⁷ La substitution demande une supervision par des personnes compétentes dans la problématique de la toxicomanie.⁹⁷
 - Dans l'association fixe buprénorphine + naloxone, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale. La naloxone n'atteint pas la circulation générale, suite à l'effet de premier passage hépatique, sauf en cas de saturation du système enzymatique hépatique lors de l'utilisation de doses (trop) élevées. En cas d'usage abusif de cette association, par administration intraveineuse de comprimés écrasés, la naloxone inhibera l'effet de la buprénorphine et provoquera des symptômes de sevrage, l'effet de premier passage étant contourné.
- En cas de surdosage aigu aux opioïdes, la naloxone est utilisée (voir 20.1.1.8.).

Indications (synthèse du RCP)

- Buprénorphine ou association buprénorphine + naloxone: dépendance aux opioïdes.
- Naltrexone: dépendance (à l'alcool et) aux opioïdes.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (voir 8.3.).
- Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes. Sur le site Web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", la naltrexone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Méthadone et buprénorphine: ceux des opioïdes (voir 8.3.).
- **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes.** Pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, voir Intro.6.2.2..
- Méthadone: surdoses parfois mortelles.
- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): réactions au site d'injection.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rarement hallucinations.
- Naloxone: fréquent à très fréquent: vertiges, céphalées, tachycardie, nausées, hypotension, hypertension; peu fréquent: arythmie; très rare: fibrillation, arrêt cardiaque, convulsions.
- Apparition de manifestations de sevrage en cas d'administration d'un agoniste partiel (buprénorphine)



tandis que l'agoniste pur (héroïne, méthadone) exerce encore une activité.

- Dépression respiratoire: plus grave avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
 - L'utilisation chronique d'opioïdes chez la mère entraîne un risque de dépression respiratoire et des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes, un traitement de substitution par buprénorphine chez la femme enceinte entraînerait moins de risques néonataux par rapport à un traitement de substitution par méthadone [voir *Folia de juin 2023*]. Un risque de malformation congénitale existe pour la méthadone et la buprénorphine.
 - Naloxone et naltrexone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement:**
 - L'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement doit se faire avec prudence. Une diminution de la respiration, une somnolence, une constipation, une absence de prise de poids et une mauvaise tétée peuvent se rencontrer chez l'enfant allaité.
 - Buprénorphine et naloxone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
 - Méthadone et naltrexone: les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible, ou, dans le cas de la méthadone, la quantité ingérée via le lait semble être bien tolérée par l'enfant. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou l'enfant.

Interactions

- Méthadone et buprénorphine: les interactions des opioïdes (voir 8.3.).
- **Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT** (voir Intro.6.2.2.).
- Naltrexone: risque de manifestations graves de sevrage si des opioïdes sont encore utilisés ou ont été utilisés dans la semaine précédant l'instauration du traitement.
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La naloxone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): **en cas d'injection intravasculaire, il y a un risque de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'événements thromboemboliques.** Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.
- Buprénorphine sublinguale et méthadone sirop: emballage sécurisé pour les enfants.

10.6. Antiparkinsoniens

Les médicaments suivants sont discutés:

- la lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase
- les agonistes dopaminergiques
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (inhibiteurs de la COMT)
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (inhibiteurs de la MAO-B)
- les anticholinergiques
- les associations.



Positionnement

- Les médicaments antiparkinsoniens disponibles exercent un effet symptomatique et peuvent améliorer la qualité de vie des patients.⁹⁸ Aucun médicament ne modifie le processus neurodégénératif sous-jacent.⁹⁹
- Le traitement implique des approches pharmacologiques (généralement des préparations de lévodopa prescrites avec ou sans autres médicaments) et non pharmacologiques (comme les thérapies physiques, l'ergothérapie et l'orthophonie).⁹⁸
- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial chez le patient âgé de plus de 60 ans. Son action est plus rapide que celle des agonistes dopaminergiques. À long terme, l'apparition des dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques. Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.^{100 99}
- Des preuves solides soutiennent l'utilisation de la lévodopa et des agonistes de la dopamine pour les symptômes moteurs à tous les stades de la maladie.⁹⁸
- Pour limiter les complications motrices dues à la lévodopa, il est possible de fractionner davantage la dose quotidienne de lévodopa, ou d'y ajouter un traitement adjuvant (*add-on*) comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT, ce qui permet de réduire la dose de lévodopa.⁹⁸
- L'utilisation de préparations à base de lévodopa à libération prolongée ne retarde pas l'apparition de complications motrices; elles ont une pharmacocinétique aléatoire, elles peuvent être utilisées le soir afin d'éviter l'akinésie nocturne.
- L'apomorphine en injection sous-cutanée, ou la lévodopa (+ carbidopa) en gel directement administré par sonde dans le duodénum, sont utiles chez les patients à des stades plus évolués de la maladie.
- Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson sont surtout actifs contre les tremblements. Il n'est cependant pas démontré que leur efficacité sur les tremblements soit supérieure à celle de la lévodopa. L'effet positif sur les tremblements doit être mis en balance avec les effets négatifs sur la cognition et d'autres effets indésirables, en particulier chez les patients âgés.
- L'amantadine est utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa.⁹⁸ Elle n'est plus disponible en Belgique, mais elle peut être importée de pays voisins. Sa balance bénéfice risque est défavorable chez les personnes âgées en raison de ses effets indésirables, dont les hallucinations, l'agitation et la psychose.^{98 101}
- Des problèmes psychiques surviennent souvent au cours de la maladie, tels que des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs principalement. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration.¹⁰²
- Dans le cas d'une psychose, la clozapine est le médicament avec le plus de preuves. En cas de contre-indication, la quétiapine est une alternative utilisée; son efficacité est nettement moins documentée, elle est bien tolérée et non associée à une détérioration motrice. Les autres antipsychotiques sont contre-indiqués vu le risque d'aggravation des symptômes moteurs.¹⁰³
- Pour la dépression, il y existe peu de données positives; une efficacité a été démontrée pour certains ATC (p.ex. la nortriptyline), ISRS (p.ex. le citalopram et la paroxétine), et IRSN (p.ex. la venlafaxine).¹⁰³
- Pour les troubles cognitifs, des approches non-médicamenteuses, comme une activité physique ou une activité sociale, peuvent avoir un effet positif sur le déclin.⁹⁸

10.6.1. Lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase

La lévodopa est un précurseur de la dopamine. La lévodopa est toujours associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique afin de diminuer les effets indésirables périphériques de la dopamine (troubles gastro-intestinaux, plus rarement troubles du rythme cardiaque).

La foslévodopa et foscarbidopa sont des prodrogues qui sont converties in vivo en lévodopa et carbidopa.



Positionnement

- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial chez le patient âgé de plus de 60 ans. Son action est plus rapide que celle des agonistes dopaminergiques. À long terme, l'apparition des dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques. Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.
- La lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa) est utilisée soit en monothérapie au stade précoce de la maladie de Parkinson, soit en association à d'autres antiparkinsoniens, et ce pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.
- La lévodopa + carbidopa existe aussi en préparation à administrer par sonde duodénale. La foslévodopa + foscarnidopa est administrée par perfusion sous-cutanée continue.
- L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et le délai avant une amélioration est parfois long.

Contre-indications

- Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères, accident vasculaire cérébral aigu.
- Psychose.
- Glaucome à angle fermé.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- (fos)lévodopa: association avec les IMAO non sélectifs et les IMAO-A sélectifs.

Effets indésirables

- Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, diarrhée, hypotension orthostatique.
- Chez les patients âgés en particulier: troubles psychiques comme l'agitation, confusion, dépression; somnolence et endormissements soudains.
- Troubles du contrôle des impulsions avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité; beaucoup plus rarement qu'avec les agonistes dopaminergiques [voir Folia de mars 2019].
- Après plusieurs années de traitement par la lévodopa: diminution progressive de la durée d'action ("*wearing-off*" ou "aggravation de fin de dose"), et apparition de dyskinésies (mouvements involontaires anormaux) et d'épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet ("*phénomène on-off*").
- Effets indésirables tardifs plus rares: hallucinations, insomnie, cauchemars, psychose, délire; polyneuropathie.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir Intro.6.2.5.).
- Foslévodopa et foscarnidopa: réaction et douleur au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- **Allaitement:** la lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de repas riches en protéines.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (voir 10.6.3.) et les inhibiteurs de la MAO-B (voir 10.6.4.), nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Crises hypertensives en cas d'association à des inhibiteurs de la MAO non sélectifs.
- Renforcement des effets de la (fos)lévodopa en cas d'association avec les IMAO-A sélectifs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.



- Hypotension orthostatique excessive en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.
- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de prise de préparation à base de fer; un intervalle entre la prise des deux substances est recommandé.

Précautions particulières

- La prudence s'impose lors d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'affections coronariennes; chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert chronique; et dans une moindre mesure chez les diabétiques (dérégulation de la glycémie).
- L'arrêt brutal du traitement est à éviter en raison du risque de syndrome malin des antipsychotiques.
- Une augmentation progressive de la dose est recommandée, surtout chez les personnes âgées.
- Une coloration brun noir des urines pendant le traitement est possible en raison des métabolites de la lévodopa.
- Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les patients parkinsoniens, mais aucune relation causale avec des médicaments n'a pu être établie.
- La prise de fer peut diminuer l'absorption de la lévodopa. Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre les deux prises [voir Folia décembre 2023].
- Pour améliorer l'efficacité de la lévodopa, sa prise semble préférable à distance des repas riches en protéines. Pour éviter les nausées liées à la lévodopa, sa prise pendant ou après les repas paraît le mieux.

Posologie

per os:

Débuter par 50 à 100 mg de lévodopa 3 x p.j., à augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 400 à 800 mg p.j. en au moins 3 prises (max. 1,6 g p.j.).

Les comprimés contenant la lévodopa sont à prendre à heures précises en raison de leur pharmacocinétique. Ceci ne concerne pas la forme retard.

10.6.2. Agonistes dopaminergiques

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot; l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine ne sont pas des dérivés de l'ergot.

Positionnement

- Voir 10.6.
- Les agonistes dopaminergiques agissent moins vite sur les symptômes moteurs que la lévodopa. À long terme, l'apparition des dystonies et dyskinésies est moins fréquente avec les agonistes dopaminergiques. Ils sont utilisés pour le traitement de maladies de Parkinson à début précoce ("*young or early onset Parkinson's disease*"). Il faut tenir compte d'effets indésirables fréquents.⁹⁸
- L'utilisation de la bromocriptine est limitée vu sa balance bénéfices risques défavorable liée aux nombreux effets indésirables (voir la rubrique "*Effets indésirables*").¹⁰⁴
- L'apomorphine est parfois utilisée par voie sous-cutanée pendant des périodes prolongées ou fréquentes d'akinésie réfractaire au traitement (périodes "*off*"). Elle est administrée en injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée.⁹⁸
- Le pramipexole, la rotigotine et le ropinirole sont parfois utilisés dans le *restless legs syndrome* ou syndrome des jambes sans repos [voir Folia de février 2015].¹⁰⁵
- La bromocriptine est également utilisée en prévention ou pour l'inhibition de la lactation pour des raisons médicales [voir 6.8].

Contre-indications

- Apomorphine: dépression respiratoire; démence; troubles psychomoteurs; insuffisance hépatique (RCP).



- Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardiovasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.
- Ropinirol: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Effets similaires aux effets indésirables de la lévodopa: hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.
- Hallucinations et autres réactions psychotiques.
- Somnolence et endormissement soudain; influence négative possible sur l'aptitude à conduire.
- Troubles du contrôle des impulsions (fréquent) [voir *Folia de mars 2019*]: boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité.
- Oedème des membres inférieurs.
- Risque de syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intro.6.2.5*).
- Bromocriptine: spasmes vasculaires, et réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée.
- Rotigotine: réactions cutanées fréquentes avec les systèmes transdermiques.
- Si le traitement est donné dans le cadre du syndrome des jambes sans repos: phénomènes d'augmentation (apparition des symptômes plus précocement dans la journée, extension des symptômes au torse et aux bras, apparition plus rapide des symptômes au repos).

Grossesse et allaitement

- Les agonistes dopaminergiques inhibent la sécrétion de prolactine, et peuvent dès lors inhiber la lactation (voir 6.8. et *Folia de novembre 2014*).

Interactions

- Diminution de l'effet des agonistes dopaminergiques en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex. les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.
- La bromocriptine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

Précautions particulières

- Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine; à répéter régulièrement par la suite.
- Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de maladie de Raynaud.
- Bromocriptine: un suivi rapproché s'impose également en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Pramipexole et ropinirole: prudence chez les patients présentant des troubles psychiques ou une affection cardio-vasculaire sévère.
- Les dispositifs transdermiques à base de rotigotine contiennent de l'aluminium. En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

10.6.3. Inhibiteurs de la COMT

Lentacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action. La tolcapone n'est plus commercialisée depuis mai 2020.

Positionnement

- Voir 10.6.



- Les inhibiteurs de la COMT n'exercent pas d'effet antiparkinsonien; ils n'ont un intérêt qu'en association avec la lévodopa pour diminuer l'akinésie de fin de dose, mais au risque de majorer les dyskinésies.^{106 107}

Contre-indications

- Phéochromocytome.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Augmentation des effets dopaminergiques (dyskinésies, nausées, anorexie, troubles du sommeil) en cas d'association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit parfois être réduite.
- Troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée (colite lymphocytaire).
- Hypotension orthostatique.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt ou de réduction brutale de la dose (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Élévation des enzymes hépatiques (rare).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'informations pour l'allaitement).

Interactions

- Diminution possible de l'absorption de l'entacapone en cas d'utilisation concomitante de fer.

Précautions particulières

- Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.

10.6.4. Inhibiteurs de la MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline inhibent la monoamine oxydase B (MAO-B), en grande partie responsable de la dégradation centrale de la dopamine.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- La sélégiline et la rasagiline ont comme indication dans la maladie de Parkinson soit en monothérapie pour postposer l'utilisation de lévodopa, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.⁹⁸
- Le safinamide a comme indication dans le RCP le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa. Il n'est pas prouvé actuellement que le safinamide a une plus-value par rapport aux autres traitements dans la maladie de Parkinson [*voir Folia de mai 2016*].^{98 108}

Contre-indications

- Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO.
- Rasagiline: rétinopathie.
- Sélégiline: traitement concomitant avec des SSRI, SNRI, antidépresseurs tricycliques et sympathicomimétiques; présence d'ulcère gastro-duodéal.
- Rasagiline et safinamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Accentuation des effets indésirables de la lévodopa, avec exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une



diminution de la posologie de la lévodopa améliore ces effets secondaires.

- Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.
- Hypotension.
- Précordialgies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Myopathie.
- Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.
- Troubles mictionnels.
- Rasagiline: aussi leucopénie, conjonctivite.
- Safinamide: aussi cataracte et autres troubles oculaires.
- Sélégiline: aussi bradycardie; légère augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (pas d'informations). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Interactions

- Crises hypertensives en cas de prise d'aliments riches en tyramine et de sympathicomimétiques (rare).
- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à des médicaments à effet sérotoninergique, surtout les ISRS (voir Intro.6.2.4.).
- La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'hypertension, d'arythmie ou d'angine de poitrine, ainsi que chez les patients psychotiques et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.
- Mieux vaut éviter de prendre ces médicaments le soir.

10.6.5. Anticholinergiques

Seuls les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson et dans les dystonies aiguës médicamenteuses sont repris ici. D'autres anticholinergiques sont décrits en 1.8.4.1. (*atropine*), 3.2. (*spasmolytiques*) et 7.1. (*médicaments de l'instabilité vésicale*).

Positionnement

- Voir 10.6.
- Les anticholinergiques à action centrale ont comme indication dans le RCP le traitement des tremblements de la maladie de Parkinson, et le traitement des symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. Ils sont utilisés seuls dans les formes légères, et associés à la lévodopa dans les formes graves.⁹⁸
- Les anticholinergiques sont aussi utilisés, par voie intramusculaire ou intraveineuse, dans le traitement des dystonies aiguës induites par des antipsychotiques ou des substances apparentées telles que le métoclopramide et l'alizapride.¹⁰⁹ Actuellement, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est disponible en Belgique.
- La balance bénéfices risques des anticholinergiques pris de manière systématique et prolongée est défavorable en raison de l'apparition ou de l'aggravation de dyskinésies tardives (voir 10.2., rubrique "Effets indésirables").

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).



Effets indésirables

- Les effets indésirables anticholinergiques classiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations selon la molécule). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- Un usage abusif d'anticholinergiques dû à leurs propriétés hallucinogènes et euphorisantes à doses élevées a été décrit.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques.

10.6.6. Associations

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- L'association à base de lévodopa, carbidopa et entacapone peut être utilisée dans la maladie de Parkinson en cas de complications motrices liées à l'utilisation chronique de lévodopa.⁹⁸

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux des constituants.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Posologie

- La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (*voir 10.6.1.*).

10.7. Antiépileptiques

Les antiépileptiques (aussi appelés médicaments anticonvulsivants) peuvent être classés en fonction de différents critères. Une classification appropriée d'un point de vue clinique est celle basée sur le spectre d'activité.

- Antiépileptiques avec un large spectre d'activité, efficaces dans plusieurs types de crises:
 - l'acide valproïque et le valproate
 - la lamotrigine
 - le lévétiracétam et le brivaracétam
 - le topiramate
 - le pérampandol
 - le zonisamide.
- Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, par exemple efficaces dans les crises focales ou dans les crises tonico-cloniques sans myoclonies et sans absences:
 - la carbamazépine et l'oxcarbazépine
 - la gabapentine
 - la prégabaline
 - le phénobarbital et la primidone



- la phénytoïne
- la tiagabine
- le lacosamide
- Le cénobamate.
- Antiépileptiques à usage limité:
 - l'éthosuximide
 - le felbamate
 - le rufinamide
 - le stiripentol
 - la vigabatrine
 - certaines benzodiazépines (*voir 10.1.1.*).

Positionnement

- *Epilepsie*
 - La décision de débuter un traitement antiépileptique, tout comme la décision d'y mettre fin, est individualisée selon la fréquence des crises, leur intensité, ou le risque de lésions associées aux crises. Les médicaments antiépileptiques réduisent le risque de récurrence des crises, avec peu ou pas d'effet sur le processus épileptogène.¹¹⁰
 - Certaines benzodiazépines ont comme indication dans le RCP le traitement des crises convulsives tonico-cloniques prolongées ou répétées (*voir 10.1.1. et Folia de septembre 2015*).
 - Chez bon nombre de patients ayant présenté pour la première fois une crise épileptique, l'expectative semble justifiée: le fait de ne pas instaurer immédiatement un traitement antiépileptique chronique ne semble pas influencer négativement l'évolution de l'épilepsie à long terme.¹¹¹ Un traitement antiépileptique chronique est cependant presque toujours indiqué dès que le diagnostic d'épilepsie a été établi.¹¹¹
 - En principe, on débute le traitement antiépileptique de préférence par une monothérapie avec adaptation de la posologie, éventuellement en se basant sur les concentrations plasmatiques (dans le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital, de la lamotrigine et de la phénytoïne). Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera nécessaire.^{112 113}
 - Chez la femme en âge de procréer, le choix de l'antiépileptique doit tenir compte du risque de tératogénicité de certains antiépileptiques (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement" et Folia d'avril 2023*).
 - Le traitement antiépileptique des patients âgés est compliqué par les comorbidités et les autres médicaments. Chez les personnes âgées, outre le contrôle des crises, les effets indésirables et l'impact sur la qualité de vie sont des critères d'évaluation importants.¹¹⁴
 - L'Epidiolex contient du cannabidiol naturel (CBD) et est utilisé pour le traitement de certaines formes d'épilepsie réfractaire. Il est autorisé en Europe mais n'est pas disponible en Belgique. Il peut être importé selon la réglementation belge [*voir Folia de décembre 2019*]. Des preuves concernant son efficacité et son profil de sécurité lors d'une utilisation à long terme manquent.
- *Autres indications*
 - Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, gabapentine, prégabaline (*voir 8.1.*).
 - Prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool: gabapentine et topiramate (*off-label, voir 10.5.1.*).
 - Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (*voir 10.3.8.*).
 - Traitement préventif de la migraine: acide valproïque, valproate, topiramate (*voir 10.9.2.*).
 - Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte; les antidépresseurs sont les médicaments de première intention (*voir 10.3.*).
 - Surpoids: topiramate (*off-label, voir 10.7.1.4.*).



Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Troubles hématologiques, troubles électrolytiques, troubles hépatiques, atteintes ostéo-articulaires et, surtout chez les personnes âgées, troubles cognitifs: fréquent.
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques.
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome) avec certains antiépileptiques, tels que la vigabatrine, le zonisamide, et le topiramate.
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndrome (Syndrome DRESS, voir Intro.6.2.6.), avec la carbamazépine et oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine, et rapporté avec le pérampnel, le rufinamide et le cénobamate.
- Troubles du métabolisme thyroïdien pour certains antiépileptiques comme la phénytoïne, la carbamazépine et le topiramate.
- Augmentation du risque de maladie de parkinson avec certains antiépileptiques.¹¹⁵

Grossesse et allaitement

- **Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité.** Dans bon nombre de cas d'épilepsie, ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque des crises épileptiques sur le fœtus. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure l'épilepsie elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible. Chez les femmes non-épileptiques avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception [voir Folia avril 2023].
- **L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative.** Il est associé à un risque **plus important** de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) **par rapport aux autres antiépileptiques** [voir Folia de décembre 2014 et Folia de mars 2015] et provoque des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (voir 10.7.1.1.) [voir Folia d'avril 2023].
- Avec la **carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne, le topiramate et le zonisamide**, il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales.¹¹⁶ La **primidone** se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Concernant les antiépileptiques plus récents, les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse ne sont pas ou insuffisamment connus, les données étant trop limitées (lacosamide, brivaracétam, tiagabine, pérampnel, felbamate, rufinamide, cénobamate) ou équivoques (gabapentine, prégabaline) [voir Folia d'avril 2023].
- Sur base des données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [voir Folia d'avril 2023]. Avec certains antiépileptiques, un effet sédatif est susceptible de se manifester chez le nouveau-né.
- Des troubles neurodéveloppementaux sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque.
- Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est nécessaire, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. Lorsque le traitement antiépileptique est poursuivi chez une femme enceinte, il convient d'opter si possible pour un seul antiépileptique, à la plus faible dose possible.
- La prescription de l'**acide valproïque** aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions



spécifiques [voir *Folia de juin 2018*].

- Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 0,4 mg d'acide folique par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et certainement dès la période périconceptionnelle (voir 14.2.2.6.), jusqu'à la fin du premier trimestre.¹¹⁷ Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes sous antiépileptiques, selon nos principales sources.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, et peut-être aussi carbamazépine) lors de la prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).
- De nombreux antiépileptiques sont de puissants inducteurs enzymatiques (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), ce qui peut entraîner de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (notamment les antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et avec d'autres antiépileptiques. Parmi les interactions importantes, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- D'autres antiépileptiques sont des inhibiteurs (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique; la diminution de la dose doit être progressive, en particulier pour le phénobarbital, la primidone, la vigabatrine et les benzodiazépines.

Posologie

- La posologie utilisée dans l'épilepsie n'est mentionnée ici que pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés. Une posologie est aussi donnée pour certaines autres indications des antiépileptiques, p.ex. les douleurs neuropathiques, la névralgie du trijumeau, la migraine.
- Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées individuellement. Aucune posologie n'est mentionnée pour les enfants.

10.7.1. Antiépileptiques avec un large spectre d'activité

10.7.1.1. Acide valproïque et valproate

Positionnement

- Voir 10.7.
- L'acide valproïque/valproate a un rapport bénéfices/risques positif chez beaucoup de patients épileptiques. Néanmoins l'acide valproïque/valproate a un rapport bénéfices/risques défavorable chez les femmes ayant un désir de grossesse. Un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux existe chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception. Des mesures de réduction du risque ont été formulé par le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) [voir *Folia de mai 2024*].¹¹⁸
- L'acide valproïque/valproate est aussi utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine (voir 10.9.2.), mais cette indication ne figure pas dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est également utilisé dans les troubles bipolaires (voir 10.3.8.) et en intraveineux dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines^{119 112}, mais ces indications ne figurent pas dans tous les RCP.
- L'acide valproïque est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne doit être utilisé que si des mesures de précaution strictes faisant partie



d'un programme de prévention de la grossesse ont été prises [voir Folia de juin 2018 et le symbole ▼ au niveau des spécialités].¹²⁰

Indications (synthèse du RCP)

- Épilepsie généralisée idiopathique.
- Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'un épisode maniaque de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré (pas tous les RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques.
- Certaines maladies mitochondriales; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée: fréquent. Pancréatite.
- Prise de poids: fréquent.
- Perte de cheveux (réversible).
- Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives; vertiges et tremblements (rarement parkinsonisme réversible).
- Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication (surtout en cas de prise concomitante de phénytoïne), et le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.
- Thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase.
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes.
- Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose.
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7., Folia de juin 2018 et Folia d'avril 2023
- **La grossesse est une contre-indication. L'acide valproïque est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques avec entre autres des anomalies au niveau du tube neural (telles que *spina bifida*) en cas d'utilisation pendant le premier trimestre.**
- **Thrombopénie, perturbation de l'agrégation plaquettaire, diminution du fibrinogène et hépatotoxicité chez le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère.**
- **L'exposition in utero à l'acide valproïque peut influencer négativement les fonctions cognitives des enfants et augmenter le risque de troubles du comportement et d'autisme.**
- **Risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception.** Des mesures de réduction du risque ont été formulé par le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) [voir Folia de mai 2024].
- L'acide valproïque/valproate ne passe pas dans le lait maternel.

Interactions

- Voir 10.7.
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas



d'association à l'acide valproïque/valproate.

- Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate.
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an; chez l'enfant, chaque mois pendant les 6 premiers mois.
- En cas d'hypoalbuminémie et chez les personnes âgées, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique.

Posologie

- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 40 et 100 µg/ml.

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

- Voir 10.7.
- La lamotrigine est également utilisée pour prévenir les épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires (voir 10.3.8.).

Indications (synthèse du RCP)

- Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales ou généralisées et du syndrome de Lennox-Gastaut, et en monothérapie pour le traitement des absences.
- Chez les patients âgés de plus de 12 ans: en monothérapie ou comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou focales et du syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Rash (très fréquent); risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rarement autres lésions cutanées, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (voir Intro.6.2.6.).
- Nausées, céphalées, somnolence, insomnie, agitation, vertiges, ataxie, tremblements, diplopie et rarement méningite aseptique.
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.
- Arythmies (rare).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [voir Folia d'avril 2023].
 - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance mensuelle des concentrations sériques pendant la grossesse et pendant les deux premières semaines du post-partum est recommandée (taux allant de 3 à 13 mg/l).
- Allaitement: la lamotrigine passe dans le lait maternel; occasionnellement, elle peut provoquer chez



l'enfant de la somnolence, de l'apnée, une éruption cutanée, et une mauvaise succion.

Interactions

- Voir 10.7.
- Risque accru de rash en cas de traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate.
- Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).
- Les contraceptifs oraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, ce qui peut entraîner, durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine, avec risque de toxicité. Des cas de grossesse ont été rapportés chez des femmes sous contraception hormonale orale et prenant de la lamotrigine (aucune donnée n'est disponible pour les contraceptifs hormonaux administrés par d'autres voies). Voir aussi Folia de novembre 2021.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.1.3. Lévétiracétam et brivaracétam

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le brivaracetam ne semble pas plus efficace que son analogue, le lévétiracétam. Leur profil d'innocuité est similaire [voir Folia de novembre 2018].¹²¹

Indications (synthèse du RCP)

- Lévétiracétam
 - En monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans.
 - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie focale à partir de l'âge de 1 mois, et dans les crises tonico-cloniques et l'épilepsie avec myoclonies à partir de l'âge de 12 ans.
- Brivaracétam
 - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Somnolence, fatigue, vertiges et irritabilité (fréquent).
- Idées et comportement suicidaires survenant plus fréquemment chez l'adolescent; troubles du comportement chez l'enfant [voir Folia de novembre 2018].
- Céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Lévétiracétam: aussi rash, syndrome DRESS, diplopie et thrombopénie (rare).
- Brivaracétam: aussi syndrome grippal et infections respiratoires, neutropénie.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.
- Grossesse: selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.



Interactions

- Voir 10.7.
- Le lévétiracétam influence peu ou pas les enzymes CYP450. Le risque d'interactions pharmacocinétiques est limité.
- Le brivaracétam est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.), mais le risque d'interactions semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.1.4. Topiramate

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le topiramate est un traitement étayé en prophylaxie antimigraineuse chez l'adulte (voir 10.9.2.).
- Le topiramate est utilisé *off-label* dans la prévention des rechutes lors d'une dépendance à l'alcool (voir 10.5.1.) et dans le surpoids.

Indications (synthèse du RCP)

- En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans les crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou dans les crises tonico-cloniques, et dans les formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

- **Grossesse, surtout en cas d'utilisation comme traitement prophylactique de la migraine compte tenu des alternatives.**

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Fréquent: ralentissement des fonctions cognitives (p.ex. difficultés à trouver les mots), somnolence, fatigue, paresthésies, dépression, tremblements, ataxie, vertiges, céphalées, anorexie et perte de poids, nausées, diarrhée, rhinopharyngite, lithiase rénale; rares: glaucome aigu et acidose métabolique.
- Déshydratation et de coup de chaleur en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant l'administration périconceptionnelle d'acide folique).
- **La grossesse est une contre-indication, quel que soit son indication. Le risque de malformation congénitale chez les enfants exposés in utero au premier trimestre de grossesse est accru par rapport aux enfants de mères non-exposées pendant la grossesse [voir Folia d'avril 2023]. Des données confirment aussi un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (en particulier les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles du spectre autistique) en cas d'exposition in utero.**
- Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception).
- Allaitement: le topiramate est excrété dans le lait maternel; des diarrhées, de la somnolence, une irritabilité et une prise de poids insuffisante peuvent survenir chez le nourrisson.

Interactions

- Voir 10.7.



- Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) pourrait augmenter la toxicité du lithium.
- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- À fortes doses (à partir de 200 mg par jour ou plus), le topiramate est un inducteur du CYP3A4: une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- *Voir 10.7.*
- Les patients ayant une prédisposition à la néphrolithiase peuvent présenter un risque accru de formation de calculs rénaux.

10.7.1.5. Pérampanel

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Patients âgés de plus de 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou généralisées.

Effets indésirables

- *Voir 10.7.*
- Troubles neurologiques: vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées.
- Troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement.
- Prise de poids.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.*
- Le pérampanel diminue l'efficacité des contraceptifs contenant un progestatif, voir rubrique "Interactions".

Interactions

- *Voir 10.7.*
- Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant un progestatif; il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire.
- Le pérampanel est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir 10.7.*

10.7.1.6. Zonisamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le zonisamide n'a pas de plus-value par rapport au vaste choix d'antiépileptiques disponibles et ne peut être utilisé qu'après échec ou intolérance aux traitements de première intention [*voir Folia de mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Adulte: en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation



secondaire).

- Adulte et enfant à partir de 6 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).

Contre-indications

- Allergie à l'arachide ou au soja.
- Hypersensibilité aux sulfamidés.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles neurologiques: perte d'appétit, vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination, de la mémoire, confusion; diplopie.
- Risque accru de lithiase rénale, surtout chez les patients prédisposés.
- Perte de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées parfois graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome de DRESS (voir Intro.6.2.6.)).
- Chez l'enfant en particulier, risque de déshydratation et de coup de chaleur.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.
- Allaitement: le zonisamide est sécrété dans le lait maternel. L'utilisation du zonisamide est déconseillée.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le zonisamide est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Chez l'enfant, il est conseillé de surveiller le poids, les taux de bicarbonate et de prévenir le risque de déshydratation et de coup de chaleur.

10.7.2. Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit

10.7.2.1. Carbamazépine et oxcarbazépine

Positionnement

- Voir 10.7.
- La carbamazépine est un des médicaments les mieux étudiés dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.¹²⁰
- La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences, les crises atoniques et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.^{118 122}
- La carbamazépine est aussi étayée dans les troubles bipolaires (voir 10.3.8.) et les douleurs neuropathiques (voir 8.1.), entre autres dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne.
- L'oxcarbazépine est un dérivé de la carbamazépine donnant lieu à moins d'interactions.
- L'oxcarbazépine est parfois utilisée *off-label* dans la névralgie du trijumeau.¹²³

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
 - Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
 - Troubles bipolaires.



- Névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Antécédents de dépression médullaire.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Aggravation, allant parfois jusqu'à l'état de mal épileptique myoclonique ou non convulsif, dans certaines formes d'épilepsies généralisées, comme l'épilepsie avec absences.
- Réactions allergiques fréquentes et parfois graves; entre autres des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502. 25 à 30% des patients allergiques à la carbamazépine le sont aussi à l'oxcarbazépine. Allergie croisée avec la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, céphalées.
- Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie.
- Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie, ostéoporose, augmentation du risque de fracture pour la carbamazépine.
- Hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (**entre autres concernant l'acide folique dès la période périconceptionnelle**).
- **Forte suspicion d'effet tératogène de la carbamazépine.** Les données sur l'oxcarbazépine sont limitées; un risque tératogène ne peut être exclu.
- La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).
- L'utilisation de la carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) diminue l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.
- La carbamazépine et l'oxcarbazépine passent dans le lait maternel. Un effet sur l'enfant allaité n'est pas à exclure.

Interactions

- Voir 10.7.
- La carbamazépine est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C8, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et de certains antibiotiques.
- L'oxcarbazépine a également un effet inducteur du CYP3A4, moins puissant toutefois que celui de la carbamazépine.
- Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques (voir "Précautions particulières").
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.



Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Suivi régulier des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques et de la natrémie lors de l'instauration et pendant l'utilisation.
- L'évaluation périodique des concentrations plasmatiques est utile en cas d'épilepsie non contrôlée, de changements de traitement, pour surveiller l'observance, en cas de grossesse, chez les enfants ou adolescents, et en cas de suspicion d'effets indésirables.
- Les patients d'origine asiatique doivent être testés pour la présence de l'allèle HLA-B*1502 avant le traitement. Chez les patients porteurs de cet allèle, la carbamazépine ne doit pas être utilisée en raison du risque de réactions cutanées graves.
- Comme la carbamazépine induit son propre métabolisme, les taux plasmatiques ne sont fiables qu'après quelques semaines. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose après quelques semaines.

Posologie

- Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la carbamazépine se situent entre 4 et 11 µg/ml et celles de l'oxcarbazépine entre 7 et 35 µg/ml.
- Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.

10.7.2.2. Gabapentine

Positionnement

- Voir 10.7.
- La gabapentine est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*).
- La prégabaline a moins d'effets indésirables que la gabapentine à de hautes doses.¹²⁴
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [*voir Folia de février 2018*].¹²⁵
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).
- Douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout vertiges, somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthésie, convulsions, fatigue, céphalées, tremblements, troubles visuels, prurit, myalgies, douleurs articulaires, impuissance, troubles de l'érection, prise de poids, œdème périphérique, troubles gastro-intestinaux, gingivite, syndrome grippal et hypertension.
- Risque d'addiction et mésusage avec risque de surdosage, aux conséquences parfois mortelles.
- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [*voir Folia d'octobre 2024*].

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.



Interactions

- Voir 10.7.
- La gabapentine renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

- Voir 10.7. et Folia de février 2020.
- Prudence chez les personnes âgées.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

10.7.2.3. Prégabaline

Positionnement

- Voir 10.7.
- La prégabaline a comme indication dans le RCP les douleurs neuropathiques (voir 8.1.) et l'anxiété généralisée chez l'adulte (voir 10.1.).
- La prégabaline a moins d'effets indésirables que la gabapentine à de hautes doses.¹²⁴
- La prégabaline est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [voir Folia de février 2018 et Folia de février 2020].¹²⁵
- Elle est aussi utilisée *off-label* sur base des études cliniques, dans la fibromyalgie et le syndrome des jambes sans repos.^{126 127}

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (toujours comme traitement adjuvant).
- Douleurs neuropathiques.
- Anxiété généralisée chez l'adulte.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout prise de poids, œdème périphérique, vertiges, somnolence, ataxie, tremblements, fatigue, céphalées, douleur articulaire, impuissance, troubles visuels.
- Risque accru de dépression respiratoire et de troubles du rythme cardiaque.
- Augmentation des idées suicidaires, suicide, somnolence diurne, agressivité.
- Risque d'addiction et mésusage avec risque de surdosage, aux conséquences parfois mortelles.
- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [voir Folia d'octobre 2024].

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les données concernant les risques d'utilisation de la prégabaline pendant la grossesse sont équivoques [voir Folia d'avril 2023].
- **Allaitement:** il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ce produit pendant l'allaitement (pas d'informations).

Interactions

- Voir 10.7.
- La prégabaline renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance cardiaque connue.



- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

10.7.2.4. Phénobarbital et primidone

La primidone est transformée partiellement en phénobarbital.

Positionnement

- Voir 10.7.
- Phénobarbital et de la primidone ont un balance bénéfices/risques défavorable dans le traitement de l'épilepsie en raison de leurs nombreux effets indésirables et interactions.¹¹¹
- La primidone, à faible dose, est efficace dans le traitement du tremblement essentiel¹²⁸ (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées, crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- Phénobarbital par voie intraveineuse: état de mal épileptique si les benzodiazépines n'ont pas l'effet escompté.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Phénobarbital: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Nausées.
- Sédation, ataxie, diplopie; agitation paradoxale chez l'enfant.
- Effet néfaste à long terme sur le comportement (notamment augmentation du risque suicidaire) et les facultés cognitives, surtout chez les enfants et les personnes âgées.
- Ostéoporose, troubles musculosquelettiques, et pour le phénobarbital augmentation du risque de fracture.
- Anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.
- Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice, lupus érythémateux systémique.
- Forme intraveineuse: hypotension, choc, apnée; importantes nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou extra-vasculaire.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (**entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle**).
- **Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène.**
- **Il y a de plus en plus d'indications qu'une exposition in utero ou durant les premières années de la vie au phénobarbital puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.**
- La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement: le phénobarbital et la primidone sont excrétés dans le lait maternel. Leur utilisation durant l'allaitement doit être évitée.



Interactions

- Voir 10.7.
- Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'utilisation du phénobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.

Posologie

- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques du phénobarbital en monothérapie se situent entre 12 et 30 µg/ml, plus bas chez les personnes âgées.

10.7.2.5. Phénytoïne

Positionnement

- Voir 10.7.
- La phénytoïne (syn. diphénylhydantoïne) a comme indication dans le RCP le traitement de 2^{ème} intention ou le traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées ou partielles. La phénytoïne n'est pas utilisée pour traiter les crises d'absences.¹¹⁸
- La phénytoïne est utilisée *off-label* comme antiarythmique (voir 1.8.2.).
- La phénytoïne par voie intraveineuse est retirée du marché depuis novembre 2019.

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées et crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Grossesse.
- Troubles du rythme cardiaque.
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremblements et de la nervosité, ou à une sensation d'ébriété et de fatigue.
- Hyperplasie gingivale, dysmorphie faciale et hypertrichose en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les jeunes.
- Macrocytose et anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Réactions allergiques cutanées, pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson, en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (personnes d'origine asiatique). Allergie croisée avec la carbamazépine.



- Syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).
- Ostéoporose avec augmentation du risque de fracture.

Grossesse et allaitement

- **Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène: des données indiquent clairement un risque accru de malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux sont décrits (risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme et impact négatif sur le développement cognitif de l'enfant).**
- La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- La phénytoïne passe en faible quantité dans le lait maternel. Son utilisation durant l'allaitement est envisageable.

Interactions

- Voir 10.7.
- Diminution de la concentration plasmatique en cas de consommation chronique et exagérée d'alcool.
- La phénytoïne est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir Folia de novembre 2021, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.
- Chez les patients atteints de diabète sucré, la phénytoïne peut augmenter la glycémie.

Posologie

- En cas d'administrations répétées, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après une semaine environ, étant donné la longue demi-vie (environ 20 heures).
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent chez l'adulte entre 10 et 20 µg/ml, chez les personnes âgées entre 5 et 15 µg/ml.

10.7.2.6. Tiagabine

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Vertiges, fatigue et somnolence.
- Plus rarement tremblements, troubles de la concentration, diarrhée, labilité émotionnelle, ecchymoses et troubles visuels.



Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- La tiagabine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- À prendre pendant le repas pour éviter une augmentation rapide de la concentration

10.7.2.7. Lacosamide

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Monothérapie ou *add-on*: dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.
- Seulement en *add-on*: dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout vertiges, céphalées, diplopie et nausées.
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.
- Syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).
- Prurit.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- Risque accru de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'association à d'autres médicaments qui influencent la conduction (p.ex. carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline et certains antiarythmiques).

10.7.2.8. Cénobamate

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation chez l'adulte insuffisamment contrôlé par au moins deux traitements.



Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital.

Effets indésirables

- Voir 10.7.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- L'efficacité de la contraception orale peut diminuer en cas d'utilisation concomitante.

10.7.3. Antiépileptiques à usage limité

10.7.3.1. Éthosuximide

Positionnement

- Voir 10.7.
- L'éthosuximide a comme indication dans le RCP le traitement des absences chez l'enfant et chez l'adulte.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Anémie aplasique.
- Irritation du tractus gastro-intestinal.
- Ataxie, céphalées, vertiges, insomnie.
- Agressivité, psychose paranoïde aiguë.
- Rash érythémateux, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).
- **Grossesse: forte suspicion d'effet tératogène.**
- **L'allaitement est déconseillé.** L'éthosuximide passe dans le lait maternel; de la somnolence et des troubles de la succion ont notamment été décrits chez l'enfant.

Interactions

- Voir 10.7.
- L'éthosuximide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.

10.7.3.2. Felbamate

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le felbamate a comme indication dans le RCP le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte ou de l'enfant, non-contrôlé par les autres antiépileptiques.¹²⁹ Le felbamate possède des effets



indésirables potentiellement mortels.¹³⁰

Contre-indications

- Antécédents de troubles hématologiques.
- Antécédents de troubles hépatiques.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Anémie aplasique.
- Hépatotoxicité jusqu'à l'insuffisance hépatique aigüe.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles du sommeil, vertiges, céphalées, troubles visuels.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'information pour l'allaitement).

Interactions

- Voir 10.7.
- Le felbamate pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux contenant du gestodène [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

10.7.3.3. Rufinamide

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le rufinamide est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.¹¹⁸

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Apparition d'un état de mal épileptique.
- Surtout somnolence, vertiges, ataxie, troubles visuels, céphalées.
- Vomissements.

Grossesse

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le rufinamide est un inducteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Comme interaction importante, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [voir *Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].



10.7.3.4. Stiripentol

Positionnement

- Voir 10.7.
- Le stiripentol est réservé au traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), en association au clobazam et au valproate.¹¹⁸

Indications (synthèse du RCP)

- Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, Syndrome de Dravet).

Contre-indications

- Antécédents de délire ou de psychose.

Effets indésirables

- Anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence.
- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Neutropénie réversible, rash.

Interactions

- Le stiripentol est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2D6, et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

10.7.3.5. Vigabatrine

Positionnement

- La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant *add-on* dans les crises épileptiques focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).

Contre-indications

- Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout somnolence, nervosité, agressivité, réactions paranoïdes, symptômes dépressifs, troubles de la concentration et de la mémoire, confusion, vertiges, troubles visuels et céphalées, paresthésies, alopecie, nausées, vomissements, prise de poids.
- Lésions irréversibles de la rétine avec rétrécissement concentrique du champ visuel.
- Psychoses et prise pondérale en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.



Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle du champ visuel au moins une fois par an. Certaines recommandations proposent un contrôle de la vision tous les 3 mois durant le traitement, et à 3 et à 6 mois après son arrêt.

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

- L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est globalement faible et n'est souvent obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables. La poursuite ou non du traitement est déterminée par le ressenti du patient.
- Les benzodiazépines (voir 10.1.1.), comme le diazépam, ont un effet sur la spasticité musculaire douloureuse, mais l'effet est très court.
- Le baclofène et la tizanidine ont comme indication dans le RCP sur la spasticité liée à des troubles vasculaires cérébraux, à la sclérose en plaques, ou à la sclérose latérale amyotrophique.
- Le baclofène est aussi utilisé par voie intrathécale, au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse et réfractaire aux traitements oraux.¹³¹ Il est utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (voir 10.5.1.).
- Des injections de toxine botulique sont utilisées dans les cas de spasticité focale, affectant les muscles lisses les muscles striés comme la spasticité d'un membre, la dystonie cervicale, le blépharospasme et l'hémispasme facial.¹³² La toxine botulique est aussi utilisée dans d'autres situations, comme par exemple l'hyperactivité vésicale (voir 7.1.), l'hyperhydrose axillaire et l' hypersalivation. Elle est aussi utilisée pour la migraine chronique (voir 10.9.2.) et à des fins esthétiques.
- Le cannabis réduirait la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques selon certaines études (voir 10.14.). L'efficacité du cannabis pour la réduction de la douleur et de la spasticité est surtout étudiée chez les patients atteints de sclérose en plaques [voir Folia de décembre 2019]. Certains guidelines recommandent le cannabis en cas de spasticité réfractaire du membre supérieur.¹³³
- La *fampridine* (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, est utilisée pour limiter les troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques. Elle donne lieu à de nombreux effets indésirables potentiels [voir Folia de juin 2017].¹³³

Contre-indications

- Baclofène par voie intrathécale: infection locale ou systémique.
- Toxine botulique: maladies musculaires telles que la myasthénie grave; infection au site d'injection; rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie.
- Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'allaitement.
- Fampridine: antécédents de convulsions, insuffisance rénale (RCP).
- Tizanidine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, tremblements, épilepsie.
- Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie, diplopie ou ptosis, paralysie faciale. Rare: réactions anaphylactiques; très rare, avec issue potentiellement fatale: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.
- Cannabinoïdes: anorexie, troubles gastro-intestinaux, trouble de la voix, sécheresse buccale, fatigue, somnolence, vertiges, syncope, troubles de l'attention et de la mémoire, confusion, hallucinations, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, idées suicidaires, délire.



- Fampridine: troubles gastro-intestinaux, infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Baclofène: en cas de prise orale de 80 mg par jour de baclofène pendant la grossesse, des manifestations de sevrage (convulsions) peuvent apparaître chez l'enfant à naître.
- Les cannabinoïdes sont contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Baclofène, cannabinoïdes et tizanidine: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Le cannabidiol est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.). Le tétrahydrocannabinol est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Fampridine: risque de crises d'épilepsie en association à des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (voir Intro.6.2.8.).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

Précautions particulières

- Risque de manifestations de sevrage à l'arrêt de la plupart des myorelaxants.
- Baclofène et tizanidine: commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal; prudence en cas d'insuffisance hépatique; risque de chute chez les patients post-AVC et chez les patients âgés en raison d'une hypersédation; risque de confusion plus élevé en cas d'insuffisance rénale chronique.
- Toxine botulique: pour les différentes spécialités, les unités ne sont pas les mêmes, et les indications et conditions de remboursement sont différentes.
- Cannabinoïdes: prudence en cas d'affections cardio-vasculaires graves, d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, et chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances. La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.
- Fampridine: prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque. Certaines sources recommandent de vérifier le taux de créatinine.

10.9. Antimigraineux

10.9.1. Médicaments de la crise migraineuse aiguë

Positionnement

- Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic précis, comme l'indique le guideline belge "*Prise en charge de la migraine*". Il peut être utile de demander au patient de tenir un journal de ses maux de tête afin de poser le diagnostic de migraine ou de mieux comprendre les facteurs qui influencent la migraine.¹³⁴
- Dans le traitement de la crise migraineuse, il est important d'initier un médicament dès les premiers symptômes de céphalée.¹³⁴ Le choix du traitement dépend de la réponse individuelle. Le guideline belge sur la migraine recommande de recourir d'abord à un traitement symptomatique au moyen d'un analgésique simple (type AINS), à combiner éventuellement avec un gastroprokinétique. Le paracétamol n'est pas recommandé comme premier choix, sauf si les AINS sont contre-indiqués ou si le patient n'a pas encore essayé aucun autre médicament. Si les médicaments symptomatiques n'ont pas pu apporter



d'amélioration après trois crises, il est recommandé d'instaurer un traitement par triptans oraux.¹³⁴

- Les triptans: il n'est pas prouvé que les faibles différences en termes d'efficacité et d'effets indésirables observées entre les triptans oraux aient un impact clinique.¹³⁵ En revanche, les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent influencer le choix. Dans le RCP, il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il peut être utile d'ajouter un analgésique non opioïde ou un AINS.¹³⁵ En cas de réponse insuffisante aux formes orales des triptans, le sumatriptan en auto-injection sous-cutanée peut encore avoir un effet lors d'un épisode suivant.¹³⁵
- Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque défavorable en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables.^{134 13} Seule l'ergotamine orale en association avec la caféine est encore disponible (*voir 10.9.1.2.*).
- Les antagonistes du récepteur du CGRP: le rimégépant, un antagoniste du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), a pour indication le traitement aigu de la migraine (RCP). Le rimégépant peut également être utilisé en prophylaxie (*voir 10.9.2.*). On ne dispose pas de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients ne répondant pas ou présentant des contre-indications aux triptans. On manque de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients qui prennent déjà du rimégépant à titre prophylactique ou reçoivent un autre traitement prophylactique.
- Enfants et adolescents: la migraine est également fréquente chez les enfants et les adolescents. Il existe des preuves limitées de l'efficacité de l'ibuprofène dans la crise migraineuse aiguë chez l'enfant. La forme d'administration nasale du sumatriptan et du zolmitriptan a pour indication la migraine chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (RCP). L'efficacité des formes d'administration nasale chez les adolescents a surtout été démontrée pour le sumatriptan ; pour le zolmitriptan, les données sont plus limitées.^{136 137}
- Céphalées dues à une surconsommation de médicaments: l'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux spécifiques (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) peut augmenter la fréquence des céphalées et induire des céphalées dues à une surconsommation de médicaments. C'est une cause fréquente de céphalées chroniques.¹³⁴ L'arrêt brutal des médicaments surconsommés peut entraîner une aggravation temporaire des céphalées et provoquer des symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et agitation.^{134 138}
- Ni les triptans ni les dérivés de l'ergot n'ont pour indication la prophylaxie antimigraineuse dans le RCP.
- Il n'est pas clair si la migraine menstruelle nécessite une approche spécifique. Des études de bonne qualité méthodologique font défaut pour les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les AINS; les triptans ont été étudiés de manière limitée et se sont révélés plus efficaces qu'un placebo.¹³⁹

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des céphalées dans la migraine avec ou sans aura, y compris la migraine menstruelle.

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura prolongée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplegique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine



ophtalmoplégique).

- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés.
- Eléptriptan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zolmitriptan: troubles du rythme cardiaque, syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hypertension artérielle non contrôlée; palpitations.
- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges.
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Allaitement: le sumatriptan et l'életriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Un risque de syndrome sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.) a été suggéré en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais les preuves sont faibles.
- Rizatriptan: risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol.
- Le rizatriptan, le sumatriptan et, dans une moindre mesure, le zolmitriptan: le moclobémide inhibe leur métabolisation, avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables.
- L'almotriptan et l'életriptan sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'életriptan est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le frovatriptan est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière trop fréquente (pas plus de 10 jours par mois) à cause du risque de chronicisation de la migraine.

Posologie

- Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde ou un AINS.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée.
 - En cas d'administration orale ou nasale, une 2^e et une 3^e dose peuvent être prises, mais un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (intervalle de 4 heures pour le naratriptan).



- En cas d'injection sous-cutanée, la dose maximale est de 2 injections par 24 heures. Un intervalle d'au moins 1 heure doit être respecté entre deux injections.
- La dose maximale par 24 heures doit être respectée.

10.9.1.2. Dérivés de l'ergot dans des associations

Positionnement

- Voir 10.9.1.
- Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore disponible. L'ergotamine a une faible biodisponibilité et peut renforcer les symptômes tels que nausées et vomissements, qui accompagnent souvent la crise migraineuse.^{13 134}

Indications (synthèse du RCP)

- Crise migraineuse et céphalées vasculaires.

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura prolongé, migraine avec aura cérébrale, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, paresthésies, extrémités froides, rarement claudication intermittente et angor.
- Nécrose tissulaire (ergotisme) consécutive à des spasmes vasculaires en cas de surdosage, d'utilisation prolongée ou d'hypersensibilité.
- Réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot.
- Induction de céphalées dues aux médicaments en cas d'utilisation trop fréquente (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

- **Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués pendant la grossesse (déclenchement de contractions utérines, risque d'hypoxie fœtale) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru de spasmes vasculaires et de nécrose tissulaire en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres dérivés de l'ergot, des β -bloquants, des héparines, des triptans ou des sympathicomimétiques.
- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à effet sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- L'ergotamine et la dihydroergotamine sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Les dérivés de l'ergot ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique ni pris trop fréquemment (pas plus de 10 jours par mois).



10.9.1.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- Voir 10.9.1.
- Voir 10.9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
- Prophylaxie de la migraine épisodique chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère.

Interactions

- Le rimégépan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégépan doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du rimégépan pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Le RCP ne recommande pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Dans le RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Le rimégépan doit être évité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

10.9.2. Médicaments prophylactiques

Sont utilisés en prophylaxie:

- les β -bloquants (voir 1.5.): métoprolol (indication mentionnée dans certains RCP) et propranolol (RCP)
- les antiépileptiques: acide valproïque (*off-label*) et topiramate (RCP) (voir 10.7.)
- la flunarizine (RCP)
- l'amitriptyline (RCP) (voir 10.3.)
- anticorps monoclonaux: l'érenumab, le frémanézumab, le galcanézumab et l'éptinezumab (RCP)
- antagonistes du récepteur du CGRP: rimégépan et atogépan (RCP) (voir 10.9.1.3. et 10.9.2.3.)
- la toxine botulique dans la migraine chronique (indication mentionnée dans certains RCP) (voir 10.8.).

La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024.

Pour les médicaments suivants, il n'y a pas ou peu de preuves d'efficacité:

- le lisinopril (*off-label*) (voir 1.7.1.)
- le candésartan (*off-label*) (voir 1.7.2.)
- les ISRS (*off-label*) et la venlafaxine (*off-label*) (voir 10.3.).



Positionnement

- Le guideline belge *Prise en charge de la migraine chez l'adulte* recommande d'ajouter un médicament prophylactique si le patient souffre au moins deux jours par mois d'une crise de migraine qui le gêne dans ses activités, si les stratégies de traitement de crise sont au maximum et si le patient est prêt à prendre des médicaments tous les jours.¹³⁴
- Le traitement prophylactique diminue la gravité et la fréquence des crises, mais ne peut pas toujours les empêcher complètement. Une réduction de moitié du nombre de jours de migraine est considérée comme un succès.^{140 141}
- Les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque ont un rapport bénéfice/risque favorable. L'indication n'est mentionnée dans le RCP que pour le métoprolol et le propranolol. L'aténolol et le bisoprolol se sont également avérés efficaces (indication ne figurant pas dans le RCP).^{135 134}
- *L'acide valproïque, le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine* se sont également avérés efficaces.¹³⁵ Le guideline belge sur la migraine, qui date d'avant la commercialisation des anticorps monoclonaux contre la migraine et des antagonistes du récepteur du CGRP, recommande le topiramate en cas de contre-indication à un bêtabloquant.¹³⁴ **L'acide valproïque et le topiramate sont contre-indiqués en prévention des crises de migraine pendant la grossesse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les jeunes femmes.** Chez les enfants et les adolescents migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo; en outre, ils entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juin 2017*].
- Pour le *lisinopril, le candésartan et la venlafaxine*, il existe des preuves limitées d'efficacité.¹⁴² La prophylaxie antimigraineuse ne figure pas parmi les indications dans le RCP des spécialités.
- *Anticorps monoclonaux*: l'érenumab et l'eptinezumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Le galcanezumab et le frémánézumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le neuropeptide CGRP, impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Tous ces anticorps monoclonaux sont autorisés en prophylaxie de la migraine épisodique ou chronique chez les patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. La place des anticorps monoclonaux par rapport aux autres antimigraineux disponibles en prophylaxie reste à élucider [voir *Folia d'août 2021 et Folia de juin 2023*].
- *Antagonistes du récepteur du CGRP*: le rimégépant et l'atogépant sont des petites molécules antagonistes des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les "gépants" (voir 10.9.1.3.). Ces médicaments sont autorisés en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois: l'atogépant en prophylaxie de la migraine épisodique et chronique; le rimégépant uniquement en prophylaxie de la migraine épisodique. La place des antagonistes du récepteur du CGRP au sein de l'arsenal thérapeutique prophylactique de la migraine est encore incertaine (voir *Folia d'avril 2023 et Folia de mars 2024*). Le rimégépant est aussi autorisé pour le traitement des crises de migraine (voir 10.9.1.).
- Des *injections de toxine botulique* (voir 10.8.4.) ont un effet limité dans la migraine chronique, une forme très sévère mais rare de la migraine (céphalées pendant au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine, pendant au moins 3 mois).¹³⁵
- L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois, et seulement après 6 mois dans le cas de la toxine botulique. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient, par exemple au moyen d'un agenda des céphalées.^{134 135} Selon le guideline belge sur la migraine chez l'adulte, l'arrêt progressif du traitement prophylactique peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace.¹³⁴
- Dans les formes de migraine très invalidantes, plusieurs médicaments prophylactiques sont parfois associés, mais il n'existe pratiquement aucune étude contrôlée à ce sujet.
- Des études de qualité sur la prévention de migraine menstruelle font défaut. La prise en continu d'un contraceptif hormonal ou d'un traitement hormonal de la ménopause peut être envisagée dans la migraine sans aura; dans la migraine avec aura, les estrogènes sont contre-indiqués en raison d'un risque



accru d'AVC.¹³⁵

10.9.2.1. Flunarizine

La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024.

Positionnement

- Voir 10.9.2.

Contre-indications

- Antécédents de dépression.

Effets indésirables

- Sédation.
- Dépression.
- Prise de poids.
- Symptômes extrapyramidaux.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

10.9.2.2. Anticorps monoclonaux dans la migraine

Positionnement

- Voir 10.9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- La prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Effets indésirables

- Alopécie.
- Érénumab, frémanezumab et galcanézumab:
 - Réactions au site d'injection.
 - Constipation (en particulier avec l'érénumab).
 - Prurit.
 - Aggravation du phénomène de Raynaud.
 - Réactions d'hypersensibilité graves (œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, urticaire,...) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration.
 - Érénumab: aussi spasmes musculaires.
 - Frémanezumab: aussi vertiges, bronchite.
 - Galcanézumab: aussi vertiges.
- Eptinezumab: rhinopharyngite, réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (parfois graves) et fatigue.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des anticorps monoclonaux pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères, des antécédents de troubles psychiatriques ou neurologiques ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.



- Prudence chez les patients atteints du phénomène de Raynaud et/ou de sclérodermie.
- Les données de pharmacovigilance suggèrent un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension artérielle chez certains patients. Ce risque est surtout rapporté avec l'érénumab, mais ne peut être exclu avec le galcanezumab et le frémanezumab.
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

10.9.2.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- Voir 10.9.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Atogépant: Prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.
- Rimegépant:
 - Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
 - Prophylaxie de la migraine épisodique chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris rash sévère.
- Atogépant: aussi constipation.

Interactions

- Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.
- L'atogépant est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et d'OATP1B1/OATP1B3. La dose doit être réduite à 10 mg par jour en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) ou de l'OATP (par exemple ciclosporine, ritonavir).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des antagonistes du récepteur du CGRP pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Les RCP ne recommandent pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Dans les RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus dans la majorité des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Atogépant: la dose doit être réduite à 10 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- Le rimégépant et l'atogépant doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.



10.10. Médicaments de la myasthénie

Positionnement

- La grande majorité des myasthénies est de type auto-immun.
- Des cas de myasthénie de novo et des cas d'aggravation de myasthénie ont été rapportés en association avec des médicaments, et notamment avec des statines.^{143 144}
- Les inhibiteurs des cholinestérases ont comme indication dans le RCP la myasthénie grave. Ils inhibent l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine, augmentant ainsi les effets de ce neurotransmetteur sur les muscles striés, les muscles lisses et au niveau du système nerveux central.
- Certains immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont utilisés dans le traitement de la myasthénie grave (voir 12.3.2.6.1. et 12.3.2.7.5.).^{145 146}

Indications (synthèse du RCP)

- Myasthénie grave.

Contre-indications

- Obstruction des voies urinaires.

Effets indésirables

- Effets indésirables de type cholinergique (nausées, vomissements, stimulation du système nerveux central, bradycardie, bronchospasme); la plupart de ces effets peuvent être neutralisés par l'atropine (1 mg en i.v. lente) (voir 1.8.4.1.).

Interactions

- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique.
- Prolongation de l'effet des curarissants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Diminution de l'effet des curarissants non dépolarisants.

10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Les médicaments suivants sont utilisés dans la maladie d'Alzheimer:

- les inhibiteurs des cholinestérases
- la mémantine
- le *Ginkgo biloba*.

Aucune preuve scientifique ne justifie le recours aux médicaments utilisés dans les troubles vasculaires (voir 1.10.) dans la maladie d'Alzheimer.

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque des médicaments anti-Alzheimer est controversé [Folia d'août 2018], leur effet étant modeste et leurs effets indésirables assez nombreux.¹⁴⁷
- Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur ou d'un effet préventif des médicaments anti-Alzheimer sur le développement de la maladie d'Alzheimer, que ce soit dans la population générale ou chez des personnes présentant des troubles cognitifs légers.¹⁴⁸
- Il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; ces médicaments ont été autorisés (enregistrés) sur la base de tests de la fonction cognitive comme critères d'évaluation.¹⁴⁷ La question de savoir si ces médicaments peuvent retarder le placement en institution spécialisée est controversée.¹⁴⁷
- Les inhibiteurs des cholinestérases à action centrale ont un effet favorable modeste et temporaire sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la



maladie d'Alzheimer. Il n'est pas possible de prédire quels patients répondront au traitement. Les différents inhibiteurs des cholinestérases semblent comparables entre eux quant à leur efficacité.¹⁴⁹ Il n'existe aucune preuve convaincante en faveur d'un bénéfice des inhibiteurs des cholinestérases sur les troubles du comportement liés à la démence.¹⁴⁷

- Avec les inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable modeste et temporaire a également été observé dans certaines études dans la démence liée à la maladie de Parkinson¹⁵⁰, dans la démence à corps de Lewy¹⁵¹ et dans la démence vasculaire.¹⁵² Dans la maladie de Parkinson, l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases peut être entravée par une aggravation des symptômes moteurs.
- La mémantine a été associée à un bénéfice limité dans la maladie d'Alzheimer à un stade avancé, dans des études de courte durée.^{153 147} Le rapport bénéfice/risque est contesté [voir *Folia d'août 2018*].
- L'utilité d'associer deux médicaments de la maladie d'Alzheimer est controversée. L'association d'un inhibiteur des cholinestérases avec la mémantine donne un bénéfice limité dans des études de courte durée^{153 147}, mais le rapport bénéfice/risque est contesté [voir *Folia d'août 2018*].
- L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGb 761) n'a pas d'effet avéré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.¹⁵⁴ Les nombreux compléments alimentaires qui contiennent du *Ginkgo biloba* ne sont pas documentés.^{28 155}
- En ce qui concerne l'usage des antipsychotiques dans les troubles du comportement liés à la démence, voir 10.2.. Il n'est pas prouvé que les inhibiteurs des cholinestérases aient un effet favorable sur les troubles du comportement liés à la démence. Il existe plusieurs interventions non médicamenteuses qui sont bien documentées dans les troubles du comportement liés à la démence.^{28 155}
- Pour d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la démence (tels les acides gras oméga-3, les préparations de vitamine B, la vitamine E, l'acide folique, le piracétam, la sélégiline, la nimodipine, le traitement hormonal de substitution, les AINS, les antiagrégants, les corticostéroïdes, les statines), aucun effet n'a été démontré.^{156 157 158 159 160 161 162 163 164}

10.11.1. Inhibiteurs des cholinestérases

Positionnement

- Voir 10.11.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*).
- Galantamine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids, hypersalivation.
- Sudation profuse.
- Bradycardie, hypertension, bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction supraventriculaire.
- Incontinence urinaire.
- Vertiges, céphalées, tremblements. Susceptibles d'induire ou d'exacerber des symptômes extrapyramidaux ou parkinsoniens.
- Agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
- Donépézil, possible aussi avec galantamine: aussi allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque de torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2*).
- Galantamine: syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
- Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles de la conduction cardiaque,



troubles du rythme) en cas d'association à d'autres médicaments à effet cardiaque (entre autres β -bloquants, vérapamil et diltiazem), et de médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).

- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants (voir 18.1.3.).
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique [voir Folia de juin 2008].
- Le donézépil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir Folia de septembre 2012].

10.11.2. Mémantine

La mémantine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (de type NMDA).

Positionnement

- Voir 10.11.

Effets indésirables

- Hallucinations, confusion, agitation, vertiges, céphalées, fatigue, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique (voir Intro.6.2.3.), et d'effets indésirables dopaminergiques en cas d'association à des médicaments dopaminergiques.

10.11.3. Ginkgo biloba

Positionnement

- Voir 10.11.

Effets indésirables

- Convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie [voir Folia d'août 2003].
- Risque d'hémorragie.

10.12. Médicaments de la maladie de Huntington

Positionnement

- La tétrabénazine a des effets antidopaminergiques. Elle a comme indication dans le RCP le traitement symptomatique de la maladie de Huntington (chorée). Les antipsychotiques peuvent aussi être utilisés dans cette indication lorsque les mouvements choréiques sont très invalidants.¹⁶⁵

Contre-indications

- Parkinsonisme.
- Dépression, idées suicidaires.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.



- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension.
- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, somnolence, confusion, insomnie.
- Anxiété, dépression parfois sévère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif et à l'alcool.
- La tétrabénazine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'insuffisance hépatique.

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

- Le riluzole ralentit la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et prolonge légèrement la survie.¹⁶⁶

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Asthénie, céphalées, vertiges, tachycardie, nausées, élévation des transaminases sériques, réactions anaphylactiques et œdème angioneurotique.

Interactions

- Le riluzole est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale.

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Traitement de fond
 - Traitement de 1^{ère} ligne:
 - interférons β -1a et β -1b (voir 12.3.2.3.2.)
 - acétate de glatiramère (voir 12.3.2.4.5.)
 - tériflunomide (voir 12.3.2.4.8.)
 - fumarate de diméthyle (voir 12.3.2.4.4.)
 - ozanimod et ponésimod (voir 12.3.2.4.4.).
 - Traitement de 2^{ème} ligne:
 - fingolimod et siponimod (voir 12.3.2.4.7.)
 - natalizumab (voir 12.3.2.4.6.)



- alemtuzumab (voir 12.3.2.4.1.)
- cladribine (voir 12.3.2.4.3.)
- ocrélizumab (voir 12.3.2.4.2.)
- ofatumumab (voir 12.3.2.4.2.)
- ublituximab (voir 12.3.2.4.2.)
- mitoxantrone (voir 13.1.3.1.).
- Prise en charge des spasmes musculaires
 - baclofène (voir 10.8.)
 - cannabis (voir 10.8.)
 - fampridine (voir 10.8.)
 - tizanidine (voir 10.8.)
 - toxine botulique (voir 10.8.).

Positionnement

- La sclérose en plaques (SEP) se présente sous de nombreuses formes variant en fonction de l'évolution clinique. On distingue essentiellement trois formes.
 - Forme récurrente-rémittente, caractérisée par une alternance entre poussées et rémissions (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS*).
 - Forme primaire progressive (*Primary-Progressive Multiple Sclerosis - PPMS*).
 - Forme secondairement progressive (*Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS*).
- Le traitement de la SEP repose sur le traitement des exacerbations, un traitement de fond (prévention des exacerbations) et le traitement des symptômes chroniques.¹³³
- Traitement des exacerbations
 - Le traitement consiste généralement en l'administration intraveineuse d'un corticostéroïde (p.ex. méthylprednisolone). Parfois, des corticostéroïdes par voie orale sont utilisés.¹³³
- Prévention des exacerbations
 - Le traitement est personnalisé en fonction de certains paramètres individuels (comorbidités, désir de grossesse,...) ou de paramètres propres à la maladie (facteurs pronostiques,...), et en fonction des effets secondaires que le patient est prêt à accepter.
 - Les traitements actuels concernent principalement la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques.
 - Les interférons β , le glatiramène, l'ozanimod, le ponésimod, le tériflunomide et le fumarate de diméthyle ont comme indication dans le RCP la RRMS.^{133 167} Ils sont considérés comme "*disease modifying drugs*". Ils réduisent la fréquence des exacerbations et les nouvelles lésions vues à l'imagerie; ils pourraient avoir un effet bénéfique sur la progression de la maladie.¹⁶⁸ Leurs effets à long terme ne sont pas suffisamment connus. La balance bénéfice/risque du tériflunomide est défavorable vu ses effets indésirables graves, parfois mortels, et son efficacité clinique incertaine.¹⁶⁹ Selon le RCP, l'ozanimod et le ponésimod ne peuvent être utilisés que chez les patients atteints de RRMS avec une maladie active.
 - L'alemtuzumab [voir Folia de février 2015], la cladribine, le fingolimod, le natalizumab [voir Folia de janvier 2014] et la mitoxantrone sont des traitements alternatifs dans la RRMS.¹⁶⁸ Le risque d'effets indésirables graves est plus grand qu'avec les agents de première ligne.¹⁶⁸
 - L'ocrélizumab [voir Folia d'avril 2018], l'ofatumumab [voir Folia d'octobre 2021], l'ublituximab [voir Folia de mars 2025] et le siponimod [voir Folia de décembre 2021] sont également des traitements alternatifs. Leur place exacte n'est pas encore claire.
 - Le traitement de la SEP primaire progressive: l'ocrélizumab a cette indication dans le RCP [voir Folia d'avril 2018]. Son instauration précoce a montré un bénéfice, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer son bénéfice au long terme.¹⁶⁸
 - Le traitement de la SEP secondairement progressive: certains interférons β et le siponimod ont cette indication dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du siponimod n'est pas clair [voir Folia de décembre



2021].

- La possibilité d'un arrêt de traitement chez certains patient stables fait l'objet d'études.^{170 171}
- Prise en charge des symptômes chroniques
 - Fatigue: l'amantadine (n'est plus disponible en Belgique) et certains psychostimulants (entre autres modafinil, voir 10.4.) sont utilisés, mais leur efficacité est mise en doute.¹³³
 - Spasticité: le cannabis réduirait la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques selon certaines études [voir *Folia de décembre 2019*]. Pour les autres médicaments utilisés pour la spasticité, voir 10.8..
 - Tremblements et ataxie: les β -bloquants, certains antiépileptiques (p.ex. la primidone; voir 10.7.) ou le clonazépam (voir 10.1.) peuvent être utiles dans certains cas mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.¹³³
 - Douleur: elle est souvent d'origine neuropathique (voir 8.1. et *Fiche de Transparence "Douleurs neuropathiques"*). L'efficacité des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [voir *Folia de décembre 2019*]. La balance bénéfice risque des dérivés du cannabis n'est pas claire (voir 8.1.).
 - Névralgie du trijumeau dans le cadre de la SEP: la carbamazépine et l'oxcarbazépine ont un rapport bénéfices/risques favorable. En cas d'efficacité insuffisante, un autre antiépileptique ou d'autres approches plus invasives peuvent être utilisées.^{172 173}
 - L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques, des injections de toxine botulique, ou, dans une moindre mesure le β_3 -mimétique mirabégron, peuvent avoir une place (voir 7.1.1.).^{133 174 175}

Liste des références

1. 30333: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30333>
2. 26216: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26216>
3. 30336: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30336>
4. 30347: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30347>
5. 30338: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30338>
6. 31007: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31007>
7. 31008: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31008>
8. 5300: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/5300>
9. 30339: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30339>
10. 5433: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/5433>
11. 31010: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31010>
12. 30343: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30343>
13. 31135: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31135>
14. 30344: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30344>
15. 30346: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30346>
16. 19378: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/19378>
17. 30341: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30341>
18. 20429: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/20429>
19. 30337: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30337>
20. 21078: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/21078>
21. 2958: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/2958>
22. 31134: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31134>
23. 31136: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31136>
24. 16790: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/16790>
25. 30348: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30348>
26. 25113: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25113>



27. 30349: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30349>
28. 30376: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30376>
29. 30350: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30350>
30. 16142: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/16142>
31. 31009: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31009>
32. 30351: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30351>
33. 30352: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30352>
34. 30353: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30353>
35. 20317: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/20317>
36. 26616: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26616>
37. 31006: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31006>
38. 30326: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30326>
39. 30354: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30354>
40. 30816: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30816>
41. 30815: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30815>
42. 30355: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30355>
43. 28827: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28827>
44. 30362: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30362>
45. 30356: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30356>
46. 29042: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29042>
47. 30357: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30357>
48. 27232: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27232>
49. 25108: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25108>
50. 29440: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29440>
51. 25403: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25403>
52. 30818: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30818>
53. 17653: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/17653>
54. 27662: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27662>
55. 27005: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27005>
56. 31043: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31043>
57. 30359: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30359>
58. 30360: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30360>
59. 24142: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/24142>
60. 25374: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25374>
61. 30823: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30823>
62. 30824: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30824>
63. 30363: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30363>
64. 21371: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/21371>
65. 25845: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25845>
66. 26144: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26144>
67. 31138: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31138>
68. 14158: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/14158>
69. 30364: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30364>
70. 31044: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31044>
71. 30365: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30365>
72. 30366: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30366>
73. 30367: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30367>
74. 30377: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30377>
75. 30379: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30379>
76. 30381: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30381>



77. 30382: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30382>
78. 29341: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29341>
79. 30383: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30383>
80. 30384: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30384>
81. 30423: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30423>
82. 28403: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28403>
83. 30386: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30386>
84. 28012: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28012>
85. 10548: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/10548>
86. 6944: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/6944>
87. **Hughes J. R. ; Stead L. F. ; Hartmann-Boyce J. ; et al.,** *Antidepressants for smoking cessation*, Evidence Updates, 2014
88. 6892: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/6892>
89. 6926: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/6926>
90. 6905: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/6905>
91. 24517: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/24517>
92. 9390: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/9390>
93. 10719: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/10719>
94. 30387: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30387>
95. 30821: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30821>
96. 30388: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30388>
97. 30389: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30389>
98. 30390: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30390>
99. 30442: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30442>
100. 30391: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30391>
101. 30825: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30825>
102. 30392: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30392>
103. 30393: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30393>
104. 30395: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30395>
105. 30396: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30396>
106. 30397: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30397>
107. 30398: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30398>
108. 30826: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30826>
109. 30399: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30399>
110. 28545: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28545>
111. 30400: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30400>
112. 30412: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30412>
113. 30413: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30413>
114. 30827: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30827>
115. 27521: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27521>
116. 28879: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28879>
117. 29139: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29139>
118. 30402: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30402>
119. 30414: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30414>
120. 30415: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30415>
121. 30905: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30905>
122. 30416: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30416>
123. 30417: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30417>
124. 30908: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30908>
125. 30418: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30418>



126. 31551: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31551>
127. 31552: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31552>
128. 30401: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30401>
129. 30424: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30424>
130. 30403: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30403>
131. 30404: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30404>
132. 30405: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30405>
133. 30408: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30408>
134. 30369: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30369>
135. 30198: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30198>
136. 9336: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/9336>
137. 30906: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30906>
138. 30188: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30188>
139. 6449: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/6449>
140. 23538: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/23538>
141. 23537: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/23537>
142. 27957: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27957>
143. 29619: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29619>
144. 31000: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31000>
145. 30786: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30786>
146. 30787: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30787>
147. 16577: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/16577>
148. 15375: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/15375>
149. 30372: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30372>
150. 30373: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30373>
151. 31045: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31045>
152. 30374: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30374>
153. 18574: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/18574>
154. 30375: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30375>
155. 19920: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/19920>
156. 9346: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/9346>
157. 7340: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7340>
158. 12604: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/12604>
159. 7275: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7275>
160. 7377: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7377>
161. 7399: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7399>
162. 7393: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7393>
163. 7238: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/7238>
164. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*,
Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278>
165. 30407: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30407>
166. 30817: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30817>
167. 30409: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30409>
168. 30410: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30410>
169. 29471: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29471>
170. 30998: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30998>
171. 30812: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30812>
172. 30999: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30999>
173. 31001: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31001>
174. 30411: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30411>



175. 19500: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/19500>