



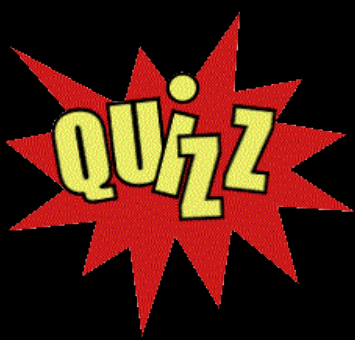
Formation DES neurologie

27 novembre 2014

Dr Hélène CAVARD - Pr Emmanuel POULET
Psychiatrie des Urgences - Pavillon N
Groupement Hospitalier Edouard Herriot



Dépression : traiter - évaluer



- Parmi ces symptômes, lesquels font partir des critères diagnostics de l'EDM?
 - Hypersomnie
 - hypervigilance
 - Hyperphagie
 - Bradypsychie
 - Agitation psychomotrice
 - Anxiété anticipatrice



- Parmi ces symptômes, lesquels font partir des critères diagnostics de l'EDC?
 - **Hypersomnie**
 - hypervigilance
 - **Hyperphagie**
 - **Bradypsychie**
 - **Agitation psychomotrice**
 - Anxiété anticipatrice

QUIZZ

- Parmi ces traitements pharmacologiques, lesquels peut on prescrire dans le traitement d'un épisode dépressif majeur?
 - Hormones thyroïdiennes
 - Quetiapine
 - Aripiprazole
 - Lamotrigine
 - Venlafaxine
 - halopéridone



- Parmi ces traitements pharmacologiques, lesquels peut on prescrire dans le traitement d'un épisode dépressif majeur?
 - Hormones thyroïdiennes (en potentialisation)
 - Quetiapine (dépression bipolaire)
 - (Aripiprazole) (seulement en potentialisation)
 - Lamotrigine (dépression bipolaire)
 - Venlafaxine (dépression unipolaire)
 - halopéridone

- Que vérifier devant l'inefficacité d'un traitement antidépresseur?

- Dosage sérique
- Le ionogramme
- Les posologies
- L'observance médicamenteuse
- Les comorbidités associées
- La durée du traitement



- Que vérifier devant l'inefficacité d'un traitement antidépresseur?
 - Dosage sérique
 - Le ionogramme
 - Les posologies
 - L'observance médicamenteuse
 - Les comorbidités psychiatriques associées
 - La durée du traitement

Introduction

- Données épidémiologiques

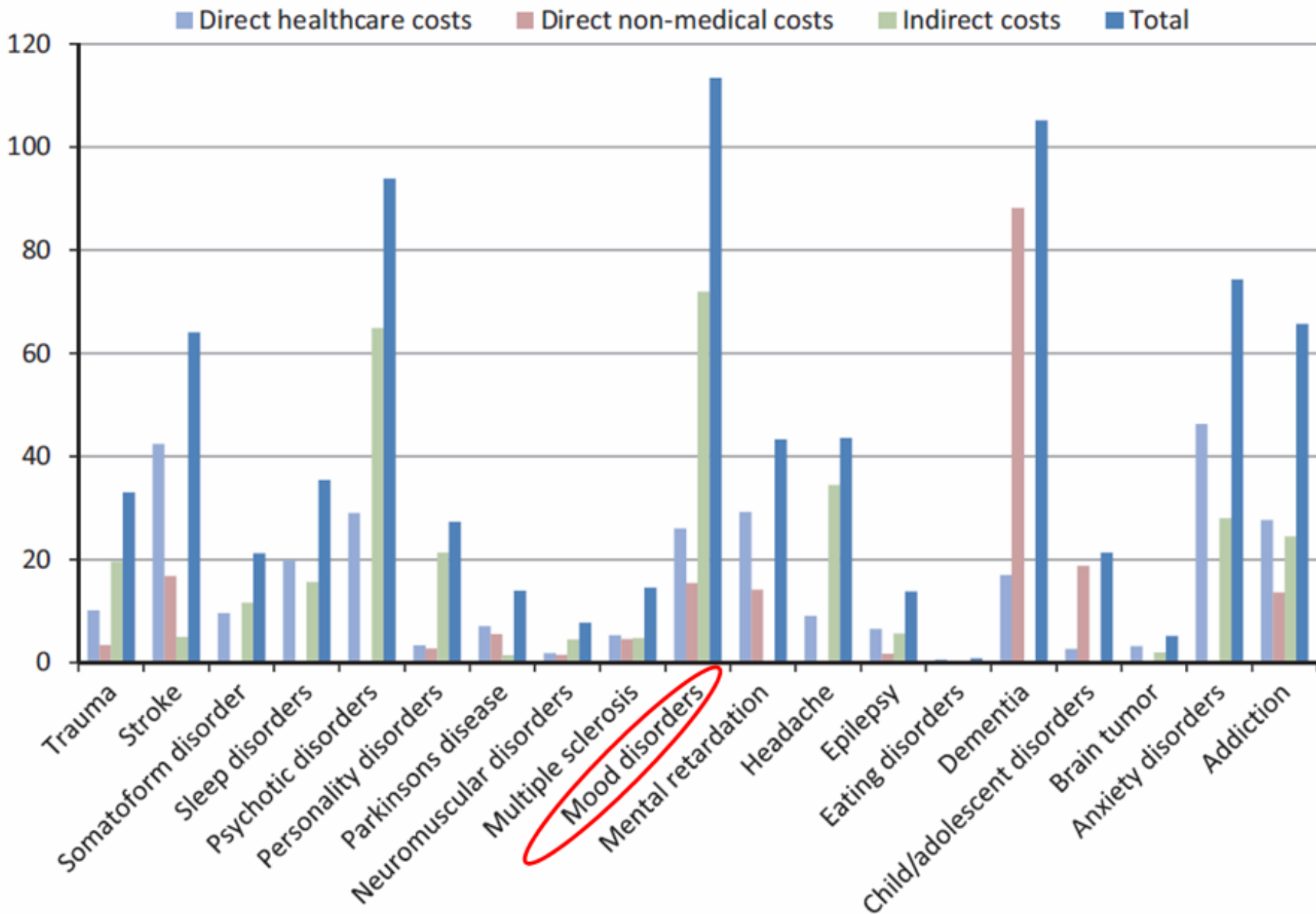


- EDM en France :

- Prévalence vie entière 18 à 21% de la population
- Prévalence sur 12 mois : 5 à 6% de la population
- 50% des épisodes sont d'intensité sévère

- **Dépression résistante :**

- 20 à 30 % des EDM
- 30% des coûts liés à la dépression



Coûts totaux européens (en milliards d'euros) des 19 principaux troubles psychiatriques et neurologiques (d'après Olesen *et al.*, 2012).

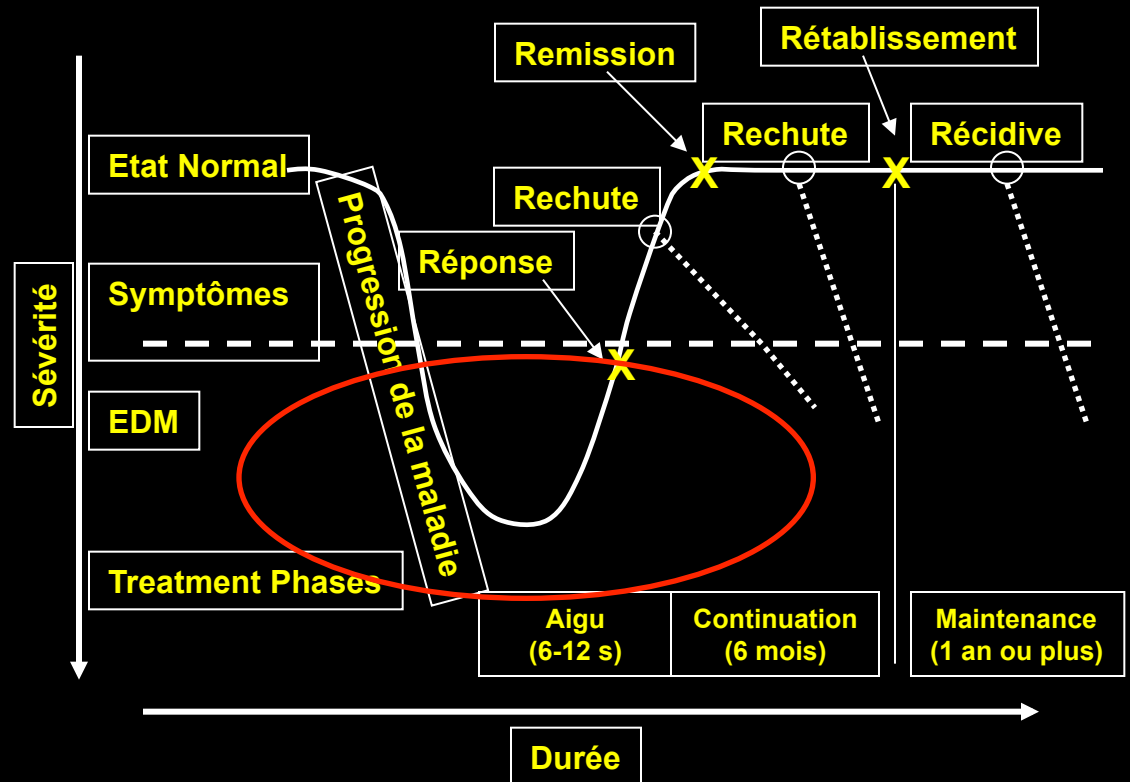
Introduction - Repères



- Réponse
- Rémission
- Continuation ?
- Maintenance ?
- Rétablissement

Introduction - Repères

- Réponse
 - $\geq 50\%$ diminution des scores
- Rémission
 - Pas ou peu de symptômes
 - 17-item HAMD ≤ 7
 - MADRS ≤ 10
- Rétablissement
 - Rémission ≥ 6 mois
 - Aspects fonctionnels



Définitions

- Dépression résistante : plusieurs définitions
 - Echec à au moins 2 thérapeutiques antidépressives (Souery, 1999):
 - De classes différentes
 - Pendant 6 semaines minimum chacun
 - Absence de réponse (réponse = 50% de réduction symptomatique)
 - Doses optimisées
 - Niveaux de résistances, définitions multiaxiales... (Thase, Fekadu..)

Définitions

Classification des niveaux de résistance de Thase et Rush

Table

Proposed TRD Staging: Levels of Resistance¹²

- *Stage I*: Failure of at least one adequate trial of a major class of antidepressant
- *Stage II*: Stage I resistance plus failure of adequate trial of antidepressant in distinctly different pharmacologic class
- *Stage III*: Stage II resistance plus failure of adequate trial of TCA
- *Stage IV*: Stage III resistance plus failure of adequate trial of MAOI
- *Stage V*: Stage IV resistance plus failure of course of bilateral ECT

TRD=treatment-resistant depression; TCA=tricyclic antidepressant; MAOI=monoamine oxidase inhibitor; ECT=electroconvulsive therapy.

Dunner DL. *Primary Psychiatry*. Vol 12, No 2. 2005.

Définitions

- Dépression résistante
-de nombreuses réalités cliniques

Fausse résistance?

Bipolarité?

Définitions

- Fausses résistances



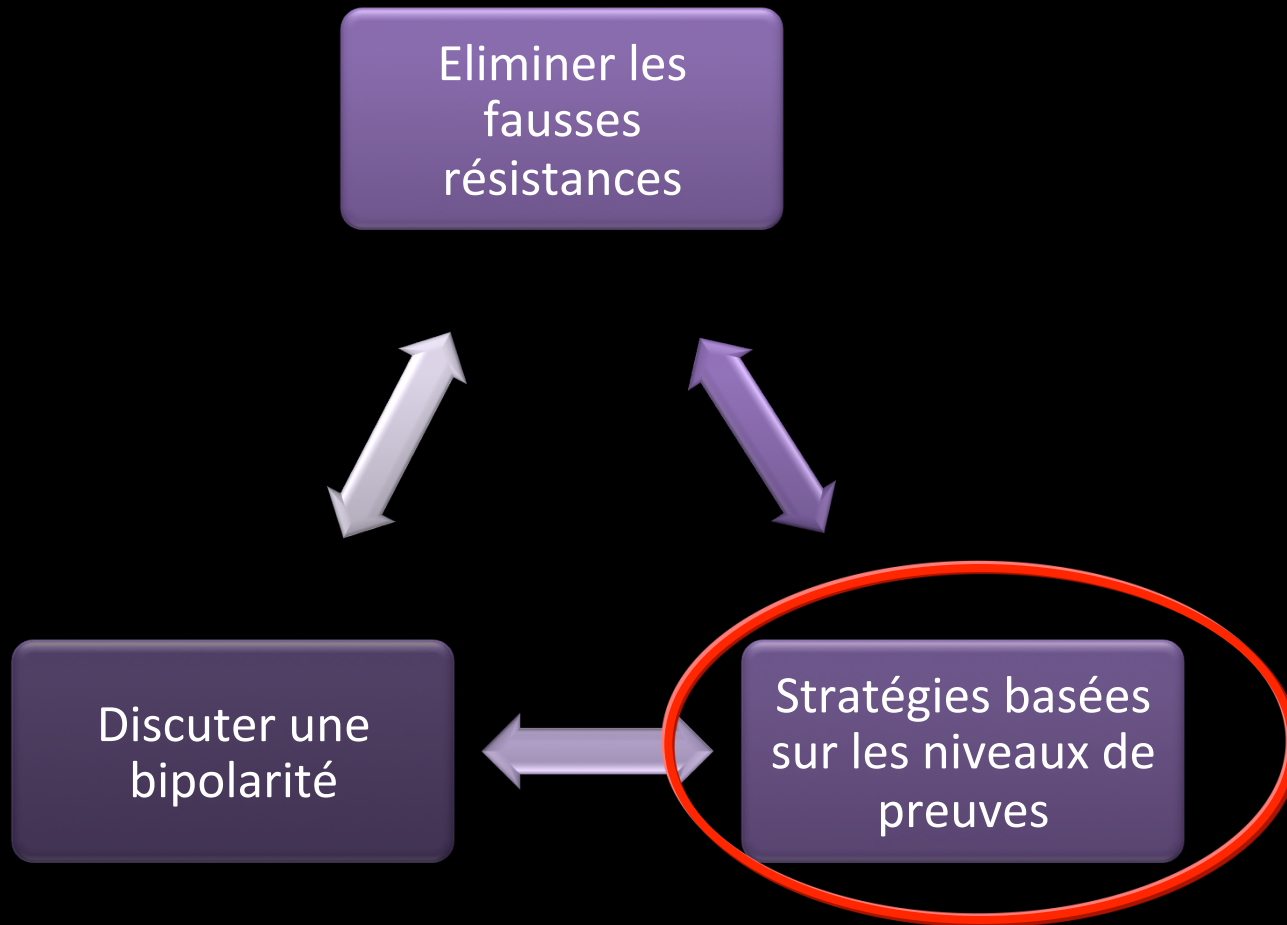
Définitions

- Fausses résistances +++
 - Doses de traitements inadéquates
 - Changements thérapeutiques trop rapides
 - Mauvaise observance
 - Difficulté diagnostique (PTSD, démence vasculaire, troubles neurodégénératifs....)
 - Comorbidités (addictions, troubles anxieux, trouble de personnalité...)
 -Sous expositions plasmatiques => Métabolismes rapides? Dosages...

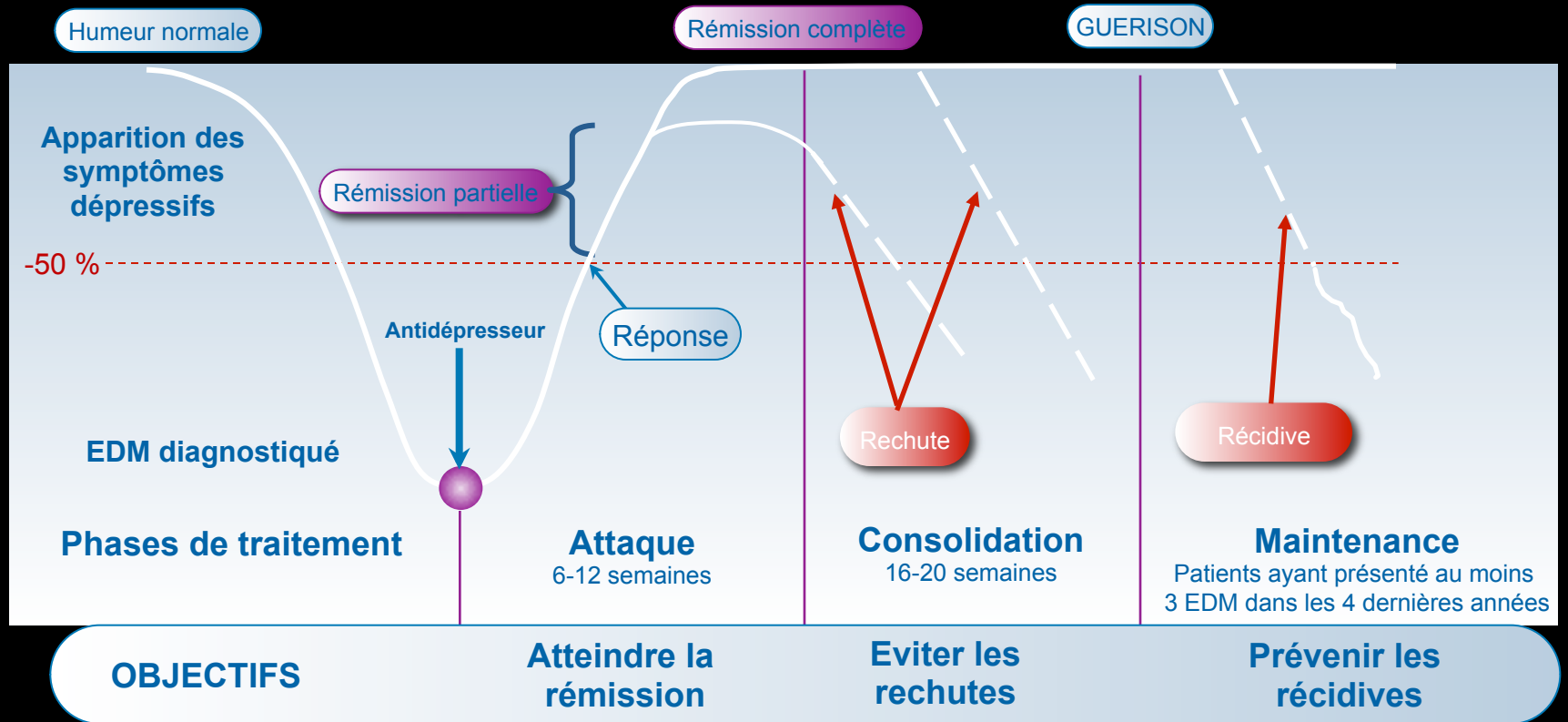
Dépression résistante/bipolarité?

- La dépression bipolaire = pathologie fréquente
(Kaye, 2005)
 - 40 % des patients présentant un épisode dépressif majeur, souffraient de troubles bipolaires.
 - Mode d'entrée dans le TB dans 35 à 60% des cas
 - Délai moyen du diagnostic de trouble bipolaire = 8 ans
 - Consultation de quatre médecins en moyenne avant la reconnaissance de leur trouble (Hirshfeld, 2003).
 - Méthodes de dépistages sur points d'appels, outils systématiques... (recommandations HAS)

Quelles solutions thérapeutiques?



Objectif : atteindre la rémission complète



Durée totale de traitement de l'épisode : 4 à 9 mois

4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006.

15. Kupfer DJ. Management of recurrent depression. J Clin Psychiatry 1993 ; 54 Suppl : 29-33.

Définitions : Réponse / Rémission

% Réduction du Score

Rémission $\geq 75\%$

Réponse 50% - 74%

Réponse Partielle 25% - 49%

Non réponse $< 25\%$



Traitement d'un épisode dépressif

- Diagnostic, indication, information 1-3 consultations
- Phase aiguë (traitement d'attaque) 6-12 semaines
- Phase de consolidation 16-20 semaines
- Phase d'arrêt 4-8 semaines
- **TOTAL 9-12 mois**
- \pm Phase de maintenance

*Bien se soigner
avec les
médicaments psy*



Dr Antoine Pelissolo



Guide pour s'aider soi-même

Les antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

ISRS

Paroxétine (DEROXAT)
Fluoxétine (PROZAC)
Citalopram (SEROPRAM, SEROPLEX)
Sertraline (ZOLOFT)
Fluvoxamine (FLOXYFRAL)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IRSNA

Venlafaxine (EFFEXOR)
Milnacipran (IXEL)
Duloxétine (CYMBALTA)

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IMAO

Iproniazide (MARSILID)
Moclobémide (MOCLAMINE)

Imipraminiques

IMI

Clomipramine (ANAFRANIL)
Amitriptyline (LAROXYL)
Imipramine (TOFRANIL)

Autres mécanismes

Miansérine (ATHYMIL)
Mirtazapine (NORSET)
Tianeptine (STABLON)

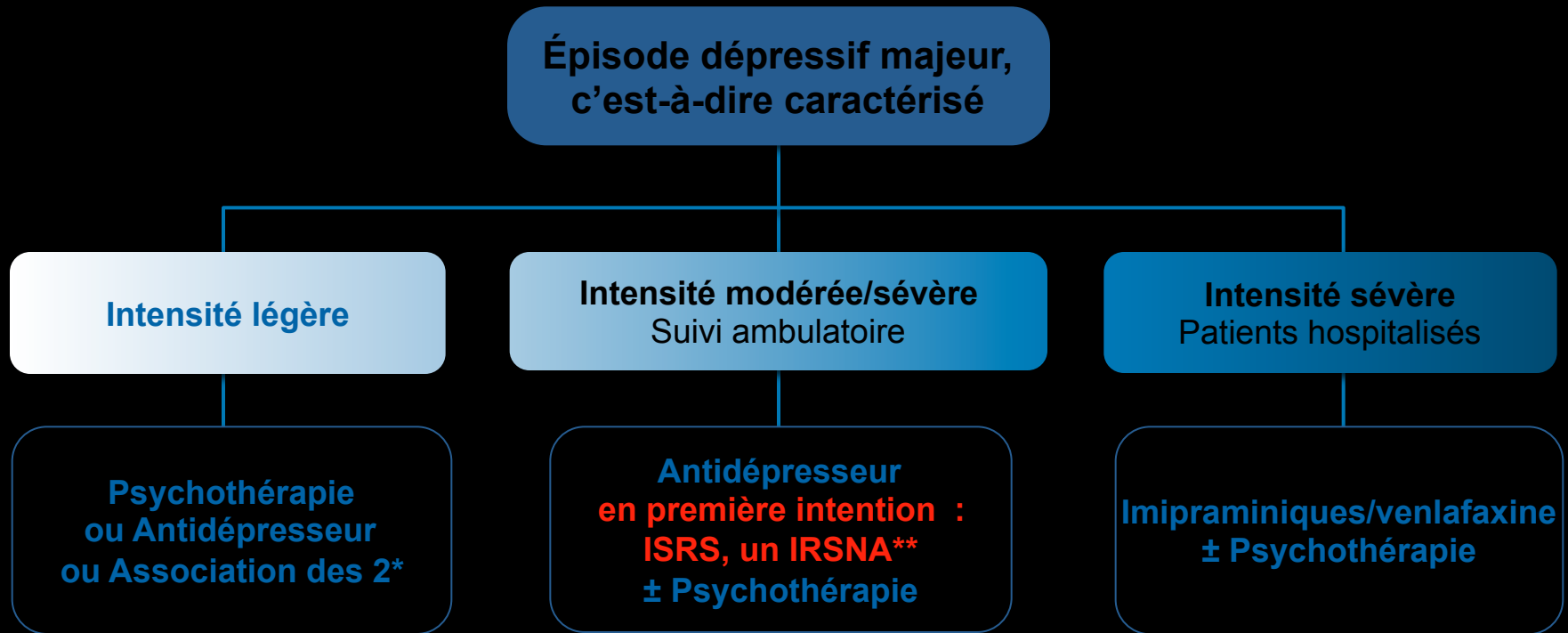
Critères de choix



Critères de choix

- Sévérité
- Antécédents de réponse antérieure
- Dimensions symptomatiques
 - Anxiété, impulsivité, insomnie, ralentissement, etc.
- Comorbidité
 - Troubles anxieux, trouble bipolaire, personnalité
- Profil de tolérance
- Formes galéniques
- Habitudes

Recommandations de prise en charge de l' Episode Dépressif Majeur



La fréquence des consultations doit être élevée en début de traitement pour évaluer l'efficacité et l'observance et recommandée après 1, 2, 4 et 8 semaines de traitement.

En phase de consolidation : rythme déterminé avec le patient en fonction de son état clinique, de l'efficacité et de la tolérance des traitements, des traitements associés et de la qualité de l'alliance thérapeutique

* Si antécédents de réponse partielle à l'une de ces 2 modalités en monothérapie et chez les sujets peu observants.

** ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » compte tenu du rapport bénéfice-risque.

4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006.

Établir un diagnostic et évaluation de:

- Aspects culturels
- Risque suicidaire et d' hétéro agressivité
- Comorbidité (Tr anxieux, conduites addictives)
- Durée, sévérité de l' EDM

-
- The diagram consists of two rectangular boxes. The left box contains diagnostic criteria, and the right box contains clinical considerations. A white arrow points from the right side of the left box to the top-left corner of the right box. A short white horizontal line is located at the bottom right of the left box.
- alcool & toxique : TTT addiction ensuite la dépression
 - anxiété : TTT convergent
 - troubles de personnalité : TTT en parallèle ou convergent avec la dépression.

Établir un diagnostic et évaluation de:

- Aspects culturels
- Risque suicidaire et d' hétéro agressivité
- Comorbidité (Tr anxieux, conduites addictives)
- Durée, sévérité de l' EDM

- alcool & toxique : TTT addiction ensuite la dépression
- anxiété : TTT convergent
- troubles de personnalité : TTT en parallèle ou convergent avec la dépression.

Léger
ou
Modéré

sévère et/ou
mélancolique

Atypique

caractéristiques
psychotiques

Établir un diagnostic et évaluation de:

- Aspects culturels
- Risque suicidaire et d'hétéro agressivité
- Comorbidité (Tr anxieux, conduites addictives)
- Durée, sévérité de l'EDM

- alcool & toxique : TTT addiction ensuite la dépression
- anxiété : TTT convergent
- troubles de personnalité : TTT en parallèle ou convergent avec la dépression.

Léger
ou
Modéré

sévère et/ou
mélancolique

Atypique

caractéristiques
psychotiques

Traitements de 1ere intention

Aggravation
suicide

Amélioration
minime

Amélioration

Continuer le traitement
• 1 an si premier épisode
• 3 ans si récurrence

Refer back to GP for ongoing treatment and resume if:

- inadequate response by 12 weeks
- more severe or psychotic
- suicidal or likely to harm others

then refer for further specialist assessment, treatment and/or support

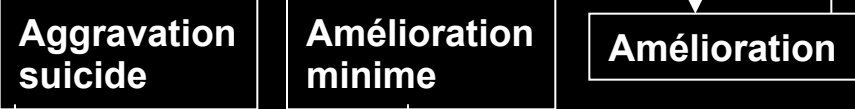
Établir un diagnostic et évaluation de:

- Aspects culturels
- Risque suicidaire et d'hétéro agressivité
- Comorbidité (Tr anxieux, conduites addictives)
- Durée, sévérité de l'EDM

- alcool & toxique : TTT addiction ensuite la dépression
- anxiété : TTT convergent
- troubles de personnalité : TTT en parallèle ou convergent avec la dépression.



Traitements de 1ere intention



Continuer le traitement
• 1 an si premier épisode
• 3 ans si récurrence



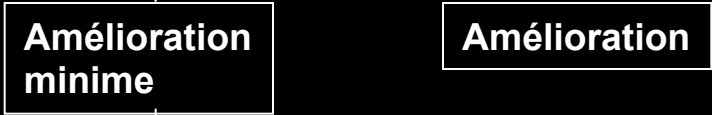
Maintien & Prévention de la rechute :

- symptômes résiduels
- support social
- Information du patient

Refer back to GP for ongoing treatment and resume if:

- inadequate response by 12 weeks
- more severe or psychotic
- suicidal or likely to harm others then refer for further specialist assessment, treatment and/or support

• Vérifier l'observance et la dose de ttt
• Essayer d'avoir un deuxième avis
• Essayer traitements de 2ème intention



• Essayer d'avoir un deuxième avis
• Essayer traitements de 2ème, 3ème et 4ème intention

Récidive

(Australiennes et néozélandaises)


Première intention : Monothérapie:

- Trouble adaptation et ED mineur : surveillance et résolution de pb
- Dysthymie ou intensité modérée : CBT / IPT ou ISRS
- Sévère non compliqué : AD ou CBT/IPT
- Mélancolie : TCA / Venlafaxine

Première intention : Monothérapie:

- **Trouble adaptation et ED mineur** : soutien et résolution de pb
- **Dysthymie ou intensité modérée** : CBT / IPT ou ISRS
- **Sévère non compliqué** : AD ou CBT/IPT
- **Mélancholie** : TCA / ISRNA

*Partial response
or non response*




Seconde intention :

- **Surveillance** = TCC – IP ou ISRS
- **Psychothérapie** = associer ISRS (intensité modérée) – ISRNA ou TCA
- **ISRS** = changer pour TCA – ISRNA –
- **TCA / ISRNA** = revoir le tt et augmenter la posologie / ajouter psychothérapie

Première intention : Monothérapie:

- Trouble adaptation et ED mineur : soutien et résolution de pb
- Dysthymie ou intensité modérée : CBT / IPT ou ISRS
- Sévère non compliqué : AD ou CBT/IPT
- Mélancholie : TCA / ISRNA


*Partial response
or non response*



Seconde intention :

- Surveillance = TCC – IP ou ISRS
- Psychothérapie = associer ISRS (intensité modérée) – ISRNA ou TCA
- ISRS = changer pour TCA – ISRNA –
- TCA / ISRNA = revoir le tt et augmenter la posologie / ajouter psychothérapie

*Partial response
or non response*



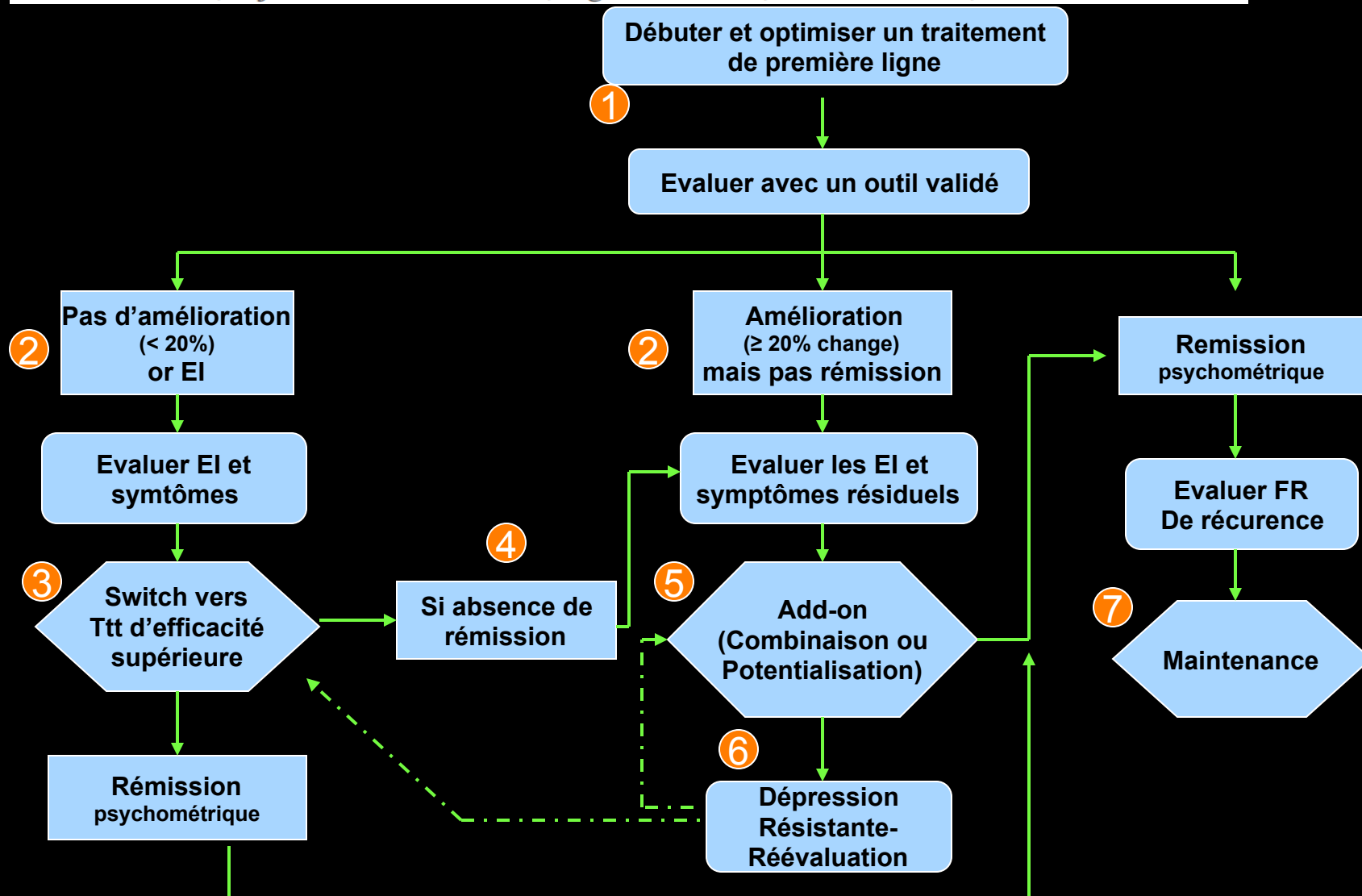
Troisième intention :

- Optimiser la posologie
- Potentialiser (lithium – antiépileptique – T4)
- ECT

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.

III. Pharmacotherapy

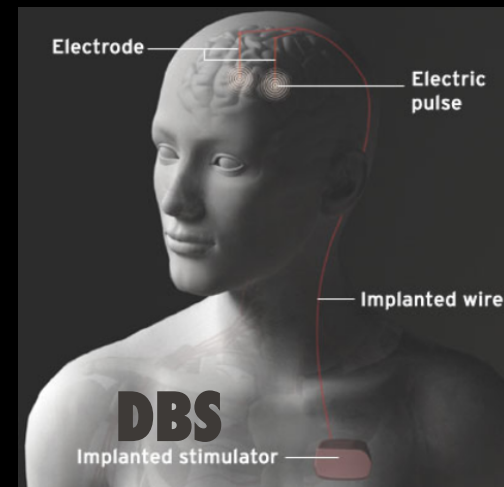
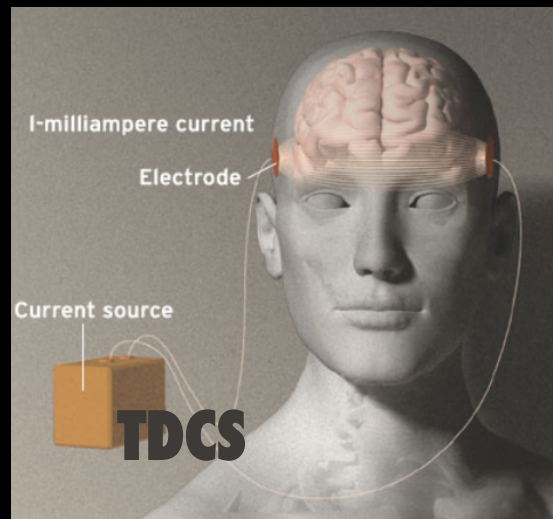
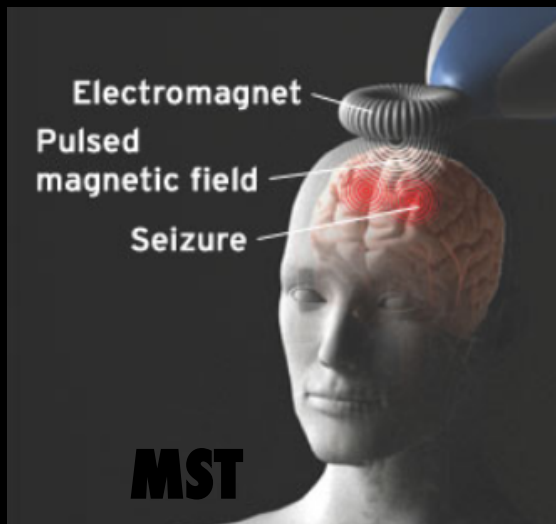
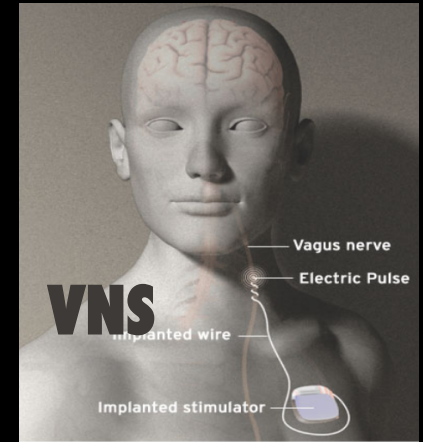
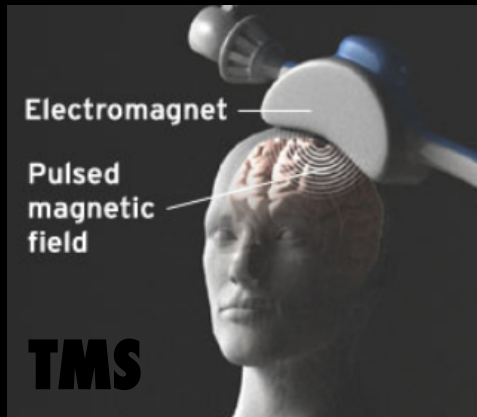
Raymond W. Lam ^{a,*}, Sidney H. Kennedy ^b, Sophie Grigoriadis ^b, Roger S. McIntyre ^b, Roumen Milev ^c, Rajamannar Ramasubbu ^d, Sagar V. Parikh ^b, Scott B. Patten ^d, Arun V. Ravindran ^b



Traitement de la dépression

- Diagnostique / Durée / Dose !!
- Pas de consensus pour le traitement de la résistance
- Approche thérapeutique systématique – pas à pas
- Calendrier de traitement : psychoéducation ++
(observance – prévention rechute précoce
source résistance et chronicité)

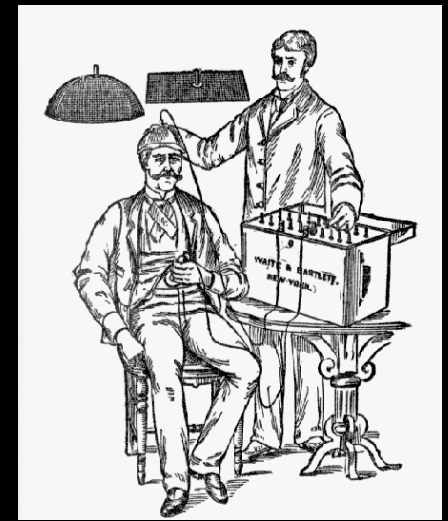
Dépression : traiter - évaluer



Indications ECT

- **première intention** = Lorsqu'il existe un risque vital à court terme, lorsque l'état du patient est incompatible avec l'utilisation d'une autre forme de thérapeutique efficace ou à la demande du patient, si l'indication est appropriée
 - **Seconde intention** = suite à l'échec des chimiothérapies classiques (! Médicament, posologie et durée !), effets secondaires des traitements médicamenteux ou aggravation de l'état du patient.

Indications



Dépression majeure (85 à 90% d ' efficacité)

Nombreuses démonstrations expérimentales

Années 40, de la schizophrénie aux troubles de l ' humeur.

Année 50 ..., comparaison ECT « Sham ECT » (anesthésie non suivie de stimulation électrique).

Année 60, comparaison avec les AD (IMAO, Tricycliques)

Années 80, amélioration de la technique, placement des électrodes, énergie à délivrer.

Formes cliniques :

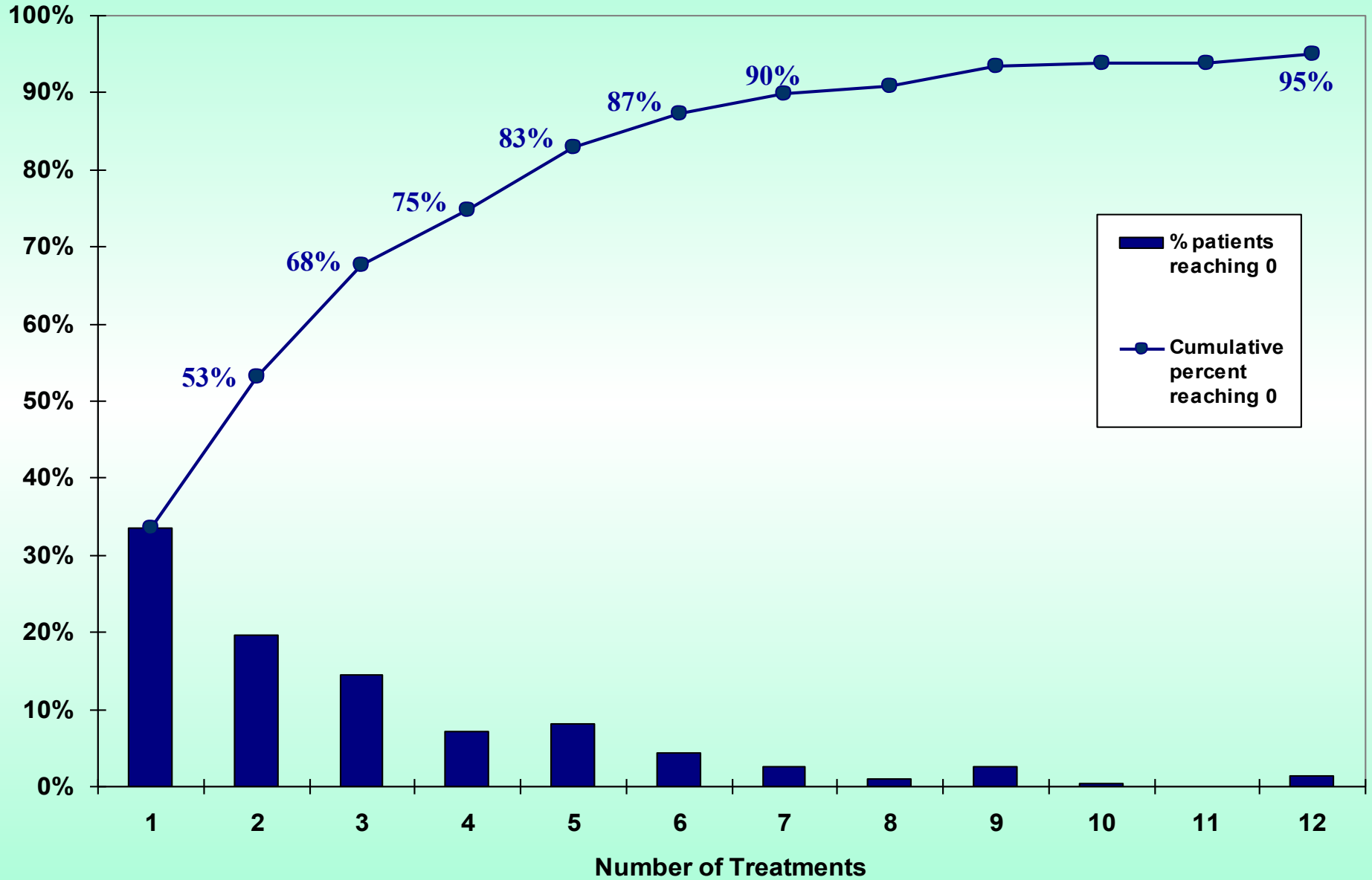
Mélancolie

Catatonie

Caractéristiques psychotiques

Dépression pseudo-déméntielle ++

Number of ECT Needed to Resolve Suicide Risk Among All Patients with Baseline Self-Rating ≥ 2



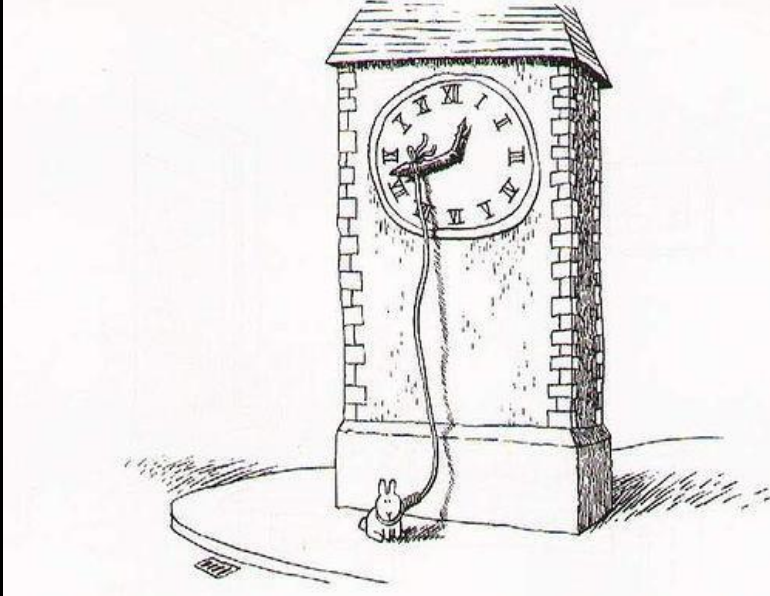
EXEMPLE - VIDÉO

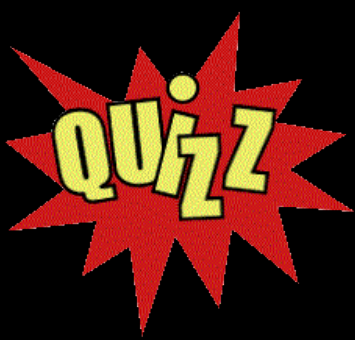
- Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)
 - Elaborée en 1979
 - Sur la base d'un outil plus global (CPRS), sélection des items les plus représentatifs des états dépressifs
 - 10 items variant de 0 à 6
 - But : évaluer les effets d'un traitement

MADRS

- Explorer systématiquement tous les items (cf guide d'entretien sb)
- Cotation à la fin de l'entretien
- Evaluation « descendante » des scores pour chaque item
- Se fier aux réponses du sujet (pas d'interprétation)
- Cotation intermédiaire : « le degré de liberté »

EVALUATION DE LA CRISE SUICIDAIRE





- Parmi ces facteurs quels sont les facteurs de risque de suicide?
 - Sexe féminin
 - ATCD familiaux de suicide
 - ATCD personnel de TS
 - Âge <30 ans
 - Comorbidité avec une pathologie somatique chronique
 - impulsivité

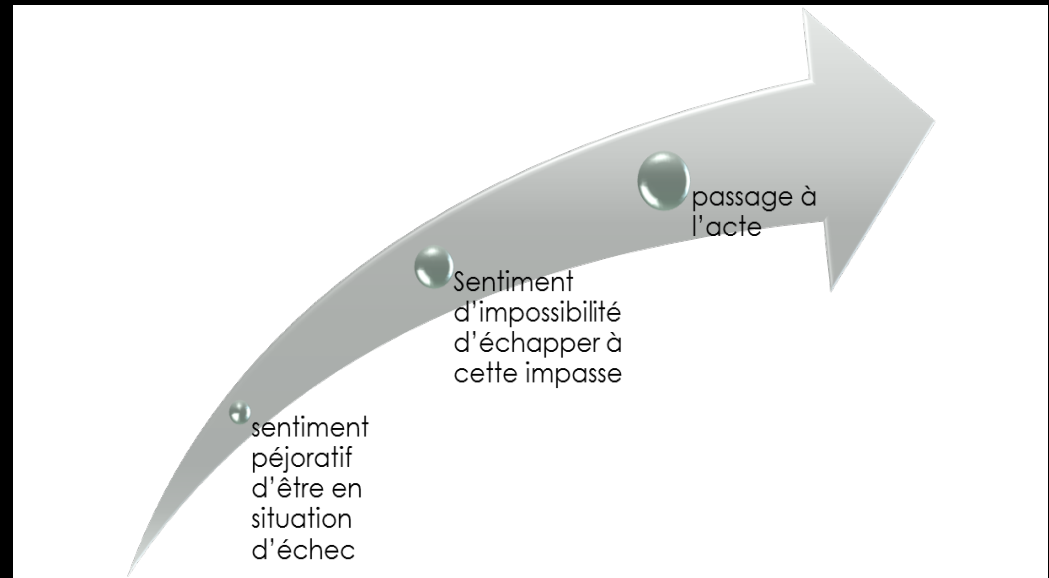
- Parmi ces facteurs quels sont les facteurs de risque de suicide?
 - Sexe féminin
 - ATCD familiaux de suicide
 - ATCD personnel de TS
 - Âge <30 ans
 - Comorbidité avec une pathologie somatique chronique
 - impulsivité

Quelques définitions

- Suicide :
 - « Tout cas de mort qui résulte directement ou indirectement d'un acte positif ou négatif accompli par la victime elle-même et qu'elle savait devoir produire ce résultat » (Dürkheim)
- Suicidé :
 - Personne décédée par suicide
- Suicidant :
 - Personne venant de commettre une TS
- Tentative de suicide :
 - Acte auto agressif destiné à mettre fin à sa vie auquel le sujet survit
- Equivalent suicidaire :
 - Conduite à risque
- Idées suicidaires :
 - Idées dans lesquelles le suicide se présente comme une solution à sa situation qu'il juge insupportable ou à sa douleur morale

Crise suicidaire: définition

- Selon l'ANAES (2000):
 - **Crise psychique dont le risque majeur est le suicide**
 - Moment de déséquilibre d'une personne avec elle-même et son environnement
- État réversible temporaire
 - 6-8 semaines en moyenne
- Moyens de défense dépassés => situation de souffrance, de rupture et de vulnérabilité



élaboration d'idées suicidaires de plus en plus prégnantes et envahissantes

Epidémiologie

- Problème de santé publique
- En France, selon le baromètre de santé 2010 :
 - 10 000 suicides /an
 - entre 200 000 et 250 000 TS/an
 - 3,9% des personnes interrogées entre 15 et 85 ans ont déclarés avoir eu des IS au cours des 12 derniers mois
- 2^e cause de mortalité des 15-24 ans (après les accidents de la route)
- Chez les 25-34 ans:
 - 1^{ere} cause de mortalité des hommes
 - 2^e cause pour les femmes

Suspecter une crise suicidaire

- Difficile à identifier:
 - IS = rarement le motif principal de consultation!
 - Dans 23% des cas: motif principal = symptômes somatiques
 - Dans 28%, motif = rdv de suivi
 - Beaucoup de sujets qui font une TS consultent un médecin / psychiatre dans les jours qui précèdent leur tentative sans que le diagnostic soit porté
- **L'identifier permet de créer un espace de prévention et d'intervention**
- Suspecter devant :
 - **Expressions d'idées et d'intentions suicidaires**
 - directs « je veux mourir »
 - Indirects « je n'en peux plus, je voudrais partir, disparaître »
 - **Manifestations de crise psychique**
 - **sentiment d'échec et d'inutilité**, mauvaise image de soi , sentiment de dévalorisation, **impuissance à trouver des solutions à ses propres problèmes**, ruminant mentale...
 - **Contexte de vulnérabilité**
 - affections psychiatriques existantes, facteurs de personnalité comme impulsivité, alcoolisme et toxicomanie, événements de vie douloureux
 - Des conduites à risques, une prise médicamenteuse excessive, ...

Suspecter une crise suicidaire

- Comportements particulièrement préoccupants :
 - le désespoir, une souffrance psychique intense, une réduction du sens des valeurs, le cynisme, un goût pour le morbide, la recherche soudaine d'armes à feu
 - une accalmie suspecte, un comportement de départ = signes de très haut risque.
- Signes non-spécifiques pris isolément mais indicatifs si:
 - associés
 - ou rupture par rapport au comportement habituel
- Chez la personne âgée
 - IS rarement exprimées et lorsqu'elles le sont, elles ne doivent pas être banalisées par l'entourage!

Evaluation du potentiel suicidaire

- Evaluer c'est déjà prendre en charge la crise!
- En parler ne va pas lui mettre l'idée dans la tête!
- Cette évaluation permet:
 - la mise en place d'un lien thérapeutique
 - Aider le patient à sortir de son isolement
 - Le soulager de ses émotions négatives et de sa culpabilité
 - Prendre de la distance vis-à-vis de la crise
- **L'évaluation comprend 3 dimensions, décrites dans la RUD**
 - **Risque**: lister les facteurs de risques / de protection
 - **Urgence**: évaluer la présence d'IS, le niveau d'envahissement psychique des IS, la planification
 - **Dangerosité**: évaluer le potentiel de létalité du scénario et son accessibilité

Evaluation du risque suicidaire

- Facteurs corrélés statistiquement au suicide à l'échelle d'une population, mais pas au niveau individuel
- **Principaux facteurs de risque:**
 - ATCD de TS
 - 30 à 40% de récurrences, généralement dans l'année qui suit la 1ère TS
 - 10% décèdent par suicide dans les 10 ans
 - Augmentation du risque avec le nombre de TS
 - Pathologie psychiatrique
 - EDM
 - Trouble bipolaire
 - Addiction
 - Trouble de la personnalité: impulsivité, comportement violent, agressif
 - Schizophrénie (phase initiale, lors de la prise en conscience de la maladie, lors d'une phase dépressive)
 - Pathologies somatiques
 - Surtout si chroniques, douloureuses, handicapantes, ou incurables
 - ATCD familial de suicide

- Facteurs de risque (suite) :
 - Sexe masculin (OR suicide H/F: 2,9/1)
 - méthodes plus violentes, intentionnalité plus importante, moins de recherche d'aide
 - Âge:
 - Augmentation du risque avec l'âge
 - Isolement affectif
 - s'inquiéter d'une séparation dans l'année qui précède...
 - Désinsertion ou fragilisation socioprofessionnelle
 - chômage, emploi précaire, retraite récente...
 - Difficultés financières
 - Évènement de vie durant l'année passée
 - perte, conflit, menaces, humiliation...

Facteurs de protection

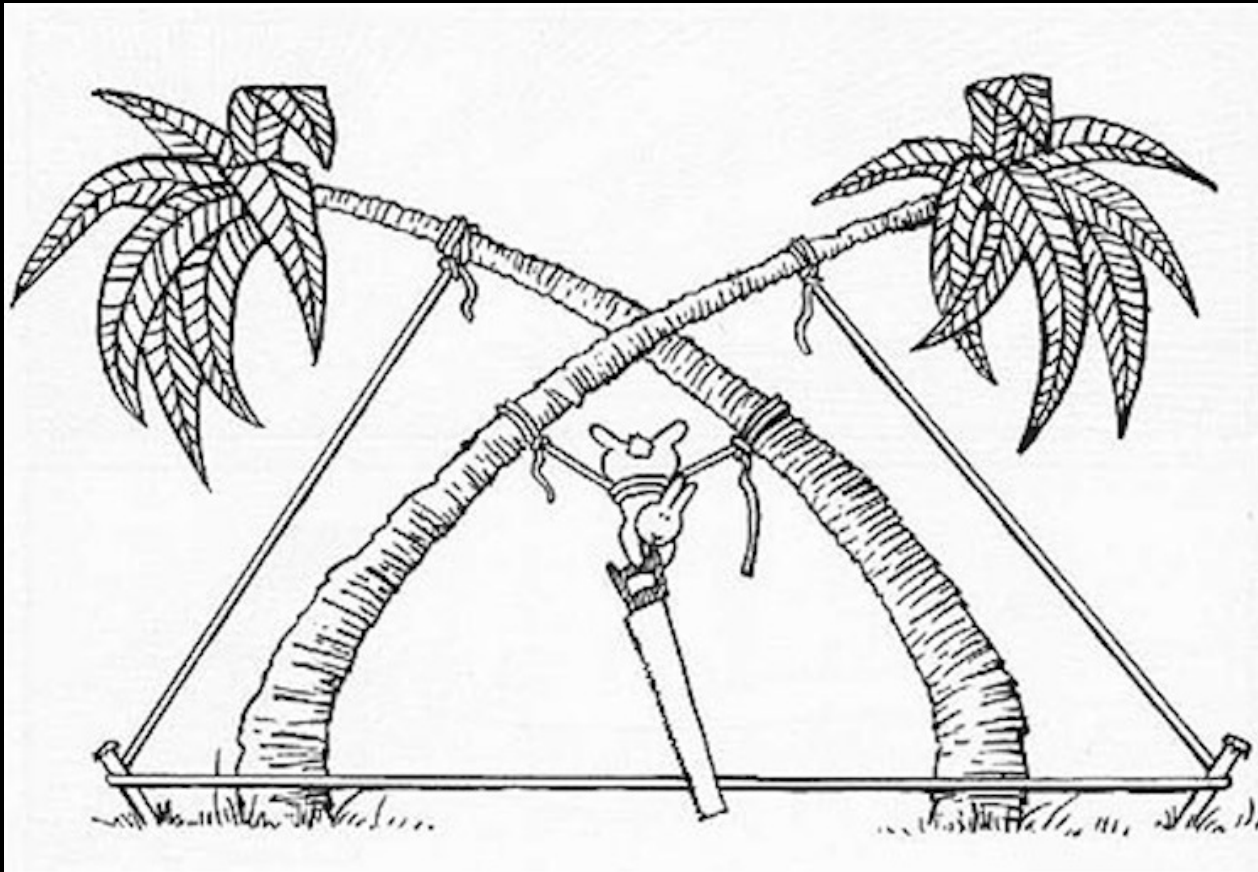
- Sexe féminin
- Mariage, enfants, grossesse
- Soutien social, familial
- Capacité à demander de l'aide
- Styles de défense positifs, capacités d'adaptation
- Activités religieuses ou spiritualité

Evaluation de l'urgence

- Où il en est de la crise suicidaire:
 - idée, intentionnalité, scénario, planification, mise en œuvre
- Remonter sur les 6-8 semaines précédentes:
 - Si ATCD de TS:
 - nb de TS
 - questionner sur la plus grave et la plus récente
 - renseigner la gravité: dangerosité de la méthode, sévérité du geste (nb de cp, conséquences, hospitalisation,...), mode de découverte ou d'arrêt de la TS, précaution éventuelle pour ne pas être retrouvé vivant, intentionnalité suicidaire, désespoir rattaché au geste, opinion du patient sur fait d'être encore en vie
 - Recenser les scénarios envisagés
 - Temps passé à y penser
 - Jusqu'où il les a conduites concrètement
 - Où en est il actuellement
 - Comment se projette t il dans l'avenir, un geste est il programmé dans les 48h?
- L'absence de planification ne protège pas d'un passage à l'acte impulsif, surtout si moyen choisi disponible

Evaluation de la dangerosité

- Évaluer le potentiel de létalité du moyen choisi
- L'accessibilité du moyen



Degré d'urgence:

Urgence faible

- Personne qui :
 - désire parler et est à la recherche de communication
 - cherche des solutions à ses problèmes
 - pense au suicide mais n'a pas de scénario suicidaire précis
 - pense encore à des moyens et à des stratégies pour faire face à la crise
 - n'est pas anormalement troublée mais psychologiquement souffrante
 - a établi un lien de confiance avec un praticien

Urgence moyenne

- Equilibre émotionnel fragile
- Envisage le suicide avec une intention claire
- A envisagé un scénario suicidaire mais dont l'exécution est reportée
- Ne voit de recours autre que le suicide pour cesser de souffrir
- A besoin d'aide et exprime directement ou indirectement son désarroi

Urgence élevée

- Personne décidée :
 - planification claire
 - passage à l'acte prévu pour les jours qui viennent
- Coupée de ses émotions:
 - rationalise sa décision
 - ou, au contraire, est très émotive, agitée ou troublée
- Se sent complètement immobilisée par la dépression ou, au contraire, se trouve dans un état de grande agitation
- Douleur et l'expression de la souffrance sont omniprésentes ou complètement tues
- Accès direct et immédiat à un moyen de se suicider : médicaments, armes à feu, etc...
- A le sentiment d'avoir tout fait et tout essayé
- Est très isolée

Prise en charge de la crise suicidaire selon Seguin et Terra

1. Établir un lien de confiance
2. Explorer et nommer la souffrance
3. Rechercher un évènement précipitant
 - Permet de prendre de la distance et de le voir sous un autre point de vue
4. Évaluer le potentiel suicidaire
5. Formuler la crise
 - Permet de modifier les distorsions cognitives induites par la crise, permet d'entrevoir des solutions
6. Briser l'isolement
 - Contacter la famille, entretien familial, mobiliser l'entourage
7. Arrêter le processus autodestructeur
 - Éloigner les moyens de suicide
 - Anticiper les difficultés éventuelles qu'il va rencontrer, proposer des points de sécurité (numéros de contact, rdv programmés, services d'urgences)
8. Préparer l'après-crise
 - Passe par la lutte contre les facteurs de risque

Prise en charge d'un sujet suicidaire

- Évaluer le potentiel suicidaire par un ou plusieurs entretiens
- Entretien avec entourage (au minimum lien téléphonique)
- Se mettre en contact avec ses soignants référents (psychiatre, médecin généraliste, ...)
- Différentes PEC en fonction du risque:
 - Retour au domicile, avec réévaluation rapide en consultation (soit par référent soit consultation de post-urgence)
 - Hospitalisation de courte durée (1 à 3j)
 - mise à distance la crise suicidaire
 - Mobilisation de l'entourage soignant et personnel qui assurera l'accompagnement en aval
 - Hospitalisation plus longue, libre ou sous contrainte si nécessaire

Critère d'hospitalisation de la crise suicidaire selon l'APA

- Trouble psychotique, surtout en début de maladie
- Geste violent, avec une forte létalité et prémédité
- Précautions pour ne pas être découvert
- Persistance d'un plan suicidaire, regret d'avoir survécu
- Association de plusieurs facteurs de risque: sexe masculin, > 45 ans, sans soutien social
- Impulsivité marquée, trouble du jugement, refus actif de soins

Prévention du risque à moyen terme

- Près de la moitié des suicidants refont une ou plusieurs TS au cours de leur vie
- A 1 an: entre 12 à 25% de taux de récurrence dont 2% de suicide
- Objectif:
 - Soutenir l'engagement dans les soins
 - Travailler avec les médecins généralistes+++.
 - Dispositifs pour rester en lien avec les suicidants (envoi de cartes, contacts téléphoniques...)
 - Impliquer l'entourage (Repérer les signaux d'alerte, enlever les moyens à disposition, soutien...)





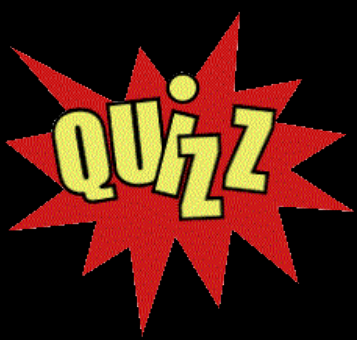
Schizophrénie : grands principes thérapeutiques

QUIZZ

- Parmi ces symptômes lesquels appartiennent au syndrome dissociatif:
 - Fading mental
 - Diffluence
 - Tachyphémie
 - néologisme
 - Automatisme mental
 - Discordance affective



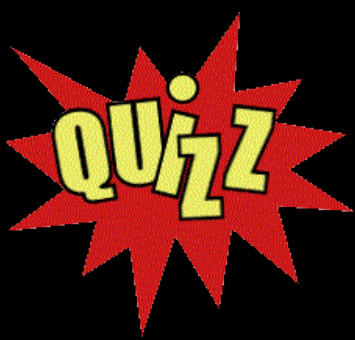
- Parmi ces symptômes lesquels appartiennent au syndrome dissociatif:
 - Fading mental
 - Diffluence
 - Tachyphémie
 - néologisme
 - Automatisation mentale
 - Discordance affective



- Quels sont les différents mécanismes du délire?
 - Intuitif
 - Interprétatif
 - Persécutoire
 - Hallucinatoire
 - Messianique
 - Imaginatif



- Quels sont les différents mécanismes du délire?
 - Intuitif
 - Interprétatif
 - Persécutoire
 - Hallucinatoire
 - Messianique
 - Imaginatif



- Quels sont les effets secondaires des antipsychotiques?
 - Hyponatrémie
 - Dystonie aiguë
 - Allongement du QT
 - Akathisie
 - Hypertension artérielle
 - Syndrome métabolique



- Quels sont les effets secondaires des antipsychotiques?
 - Hyponatrémie
 - Dystonie aiguë
 - Allongement du QT
 - Akathisie
 - Hypertension artérielle
 - Syndrome métabolique

QUIZZ

- Lequel (s) de ces antipsychotiques est/sont atypiques?
 - Amisulpiride
 - clopixol
 - Clozapine
 - Quetiapine
 - Palmitate de palipéridone
 - chlorpromazine



- Lequel (s) de ces antipsychotiques est/sont atypiques?
 - Amisulpiride
 - clopixol
 - Clozapine
 - Quetiapine
 - Palmitate de palipéridone
 - chlorpromazine



Schizophrénie : grands principes thérapeutiques

La voie mésolimbique : de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens (système limbique). L'augmentation de la dopamine mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs (délires, hallucinations).

La voie mésocorticale : de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex cérébral et en particulier le cortex limbique. Un déficit en dopamine au niveau des aires de projection mésocorticales (cortex préfrontal dorsolatéral) serait à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

La voie nigrostriée : depuis la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de la base. Un déficit dopaminergique à son niveau provoque un syndrome parkinsonien (rigidité, akinésie, bradykinésie, tremblements) ainsi qu'une akathisie et une dystonie. Le blocage chronique des récepteurs D2 au niveau de la voie nigrostriée serait responsable des dyskinésies tardives.

La voie tubéro-infundibulaire : de l'hypothalamus sur l'hypophyse antérieure. Un blocage des récepteurs D2 entraîne une augmentation du taux de prolactine (galactorrhée, aménorrhée et troubles sexuels).

EXEMPLES

MODELE

Paramètre A

des NL

Modèle pharmacologique



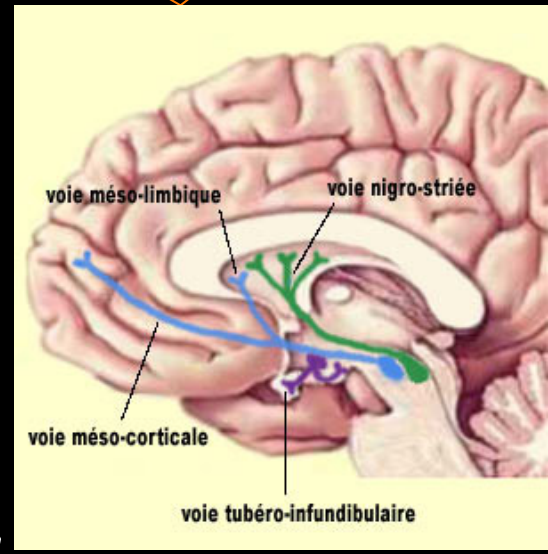
**Agoniste DA
(apomorphine)**



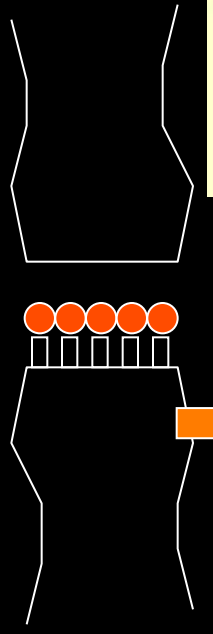
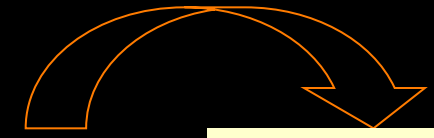
**HALOPERIDOL
aigue**



**Molécules qui induisent
le même effet ?**



**Voisissiments
Climbing
Stéréotypies...**



Des recommandations à la pratique

The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378



GUIDELINES

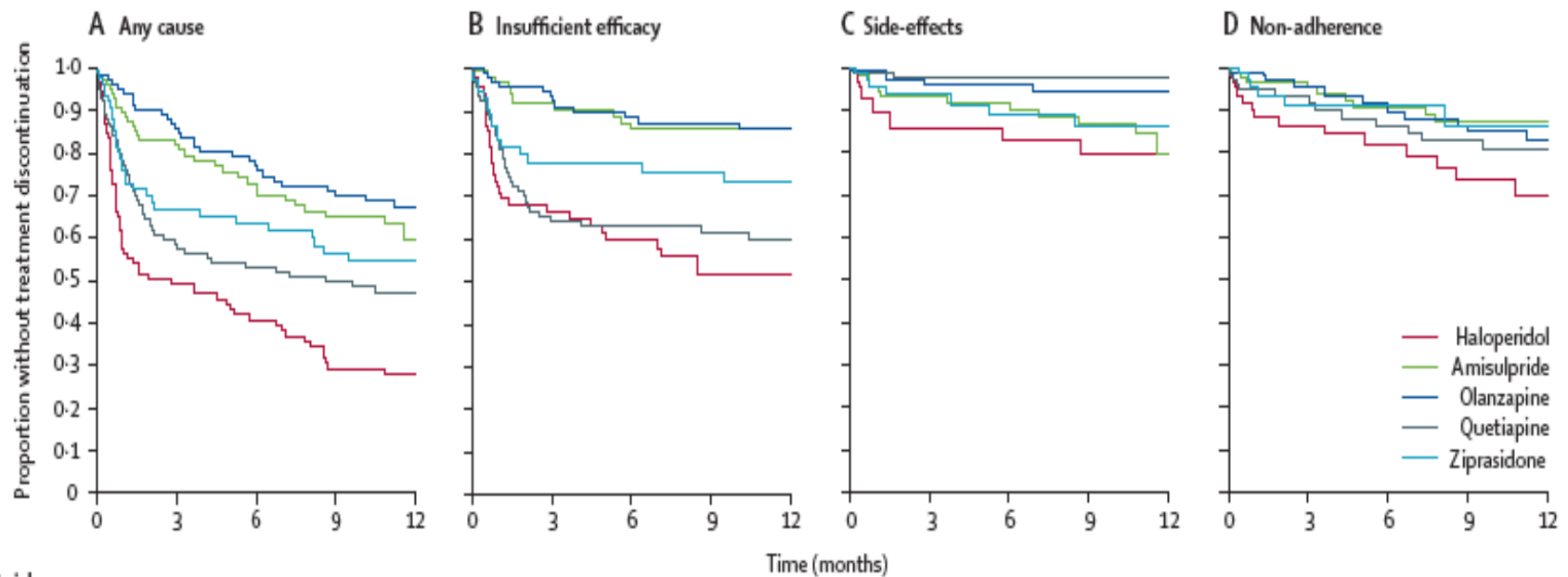
**World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1:
Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the
management of treatment resistance**

Phase aiguë de la maladie

- FGA et SGA sont supérieurs au placebo
- Différence FGA et SGA : Catégorie B grade 3
 - Deux études comparatives
 - CATIE aux USA
 - EUFEST en Europe
 - Meta analyse « Cochrane schizophrenia group » a comparé 9 SGA avec FGA (leucht 2009)
 - les SGA ne sont pas équivalents avec une supériorité observé pour l'amisulride, l'olanzapine, la risperidone et la clozapine sur FGA. Pas de différence pour quetiapine, aripiprazole
 - Dans tous les cas meilleure tolérance neurologique (A1)

EUFEST Study

R Kahn* et al. Lancet, 2008



Number at risk	A					B					C					D				
	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12
Haloperidol	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18
Amisulpride	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38
Olanzapine	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49
Quetiapine	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30
Ziprasidone	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22

Figure 2: Time to treatment discontinuation because of any cause (A), insufficient efficacy (B), side-effects (C), and non-adherence (D)

Premier épisode psychotique

- SGA ou FGA
 - Olanzapine, Risperidone et Quetiapine sont les SGA recommandés dans FEP
 - Haloperidol; pas de donnée sur les autres peu recommandés en raison des effets neurologiques
- Faible dose
 - Plus grande susceptibilité aux effets secondaires
 - Posologies recommandées: haloperidol (<5 mg/day), risperidone (<4 mg/day) et Olanzapine (<10 mg/day)
 - Category of Evidence B, Recommendation grade 3
- Du fait des effets secondaires neurologiques
 - SGA en première intention (Category of Evidence C3)

Face à un patient en rechute aiguë ayant présenté plusieurs épisodes

- Quels sont les critères que vous retenez pour le choix de l'antipsychotique?

Situation d'épisodes multiples

- Tous les SGA et FGA peuvent être considérés comme des options thérapeutiques valables
- Quel guide pour le choix de l'AP
 - Profile des effets indésirables
 - Expérience du patient sur les EI
 - Efficacité antérieure documentée
 - Interaction médicamenteuse avec d'autres traitements
- Avant un changement thérapeutique
 - Essai entre 2 et 8 semaines à dose suffisante
 - Category of Evidence C

Profile de tolérance

Table II. Selected side effects of commonly used antipsychotics. Frequencies and severity of side effects refers to information obtained by drug companies, FDA, additional literature and other guidelines.

Side effect	Antipsychotic medication									
	Haloperidol	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Paliperidone	Quetiapine	Risperidone	Sertindole	Ziprasidone
Akathisia/Parkinsonism	+++	0/+	+	0	0/(+)	0/++	0/(+)	0/++	0/(+)	0/(+)
Tardive dyskinesia	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?
Seizures	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	0
QT-prolongation	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	++
Glucose abnormalities	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Lipid abnormalities	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Constipation	+	++	0	+++	++	++	+	++	+	0
Hypotension	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	0
Agranulocytosis	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Weight Gain	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	(+)
Prolactin elevation	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	0
Galaktorrhoea	++	++	0	0	+	++	0	++	(+)	0
Dysmenorrhoea	++	++	0	0	+	++	(+)	++	(+)	(+)
Sedation	+	0/(+)	0	+++	+ /+++	+	++	+	(+)	0/(+)
MNS	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?

0 = no risk; (+) = occasionally, may be no difference to placebo; += mild (less 1%); ++ = sometimes (less 10%), +++ frequently (> 10%); ? = no statement possible due to lacking data. Weight gain during 6 – 10 weeks: += low (0–1.5 kg); ++ = medium (1.5 – 3 kg); +++ = high (> 3 kg).

Limites des antipsychotiques typiques :

- EPS et DT chez 20 à 50 % des patients
- 30 % des patients restent malades
- Pas d'effet procognitif, ni sur la dépression et le suicide
- Mauvaise compliance et augmentation des rechutes
- Fonctionnement global peu amélioré

Patient traité par plusieurs antipsychotiques

- Quelle(s) conduite(s) à tenir?
- Quels arguments pour maintenir une multi-thérapie antipsychotique?

Association d'antipsychotiques

- La monothérapie AP est préconisée dans toutes les recommandations
 - En pratique 2/3 des patients ont deux ou plus antipsychotiques associés
 - Une étude Essock et al., AJP 2011
 - Switch vers monothérapie associé à une diminution du poids, sans aggravation symptomatique et sans augmentation du nombre d'hospitalisation
 - Niveau d'observance équivalent
- (Category of Evidence B/C, Recommendation grades 3/4).

Comment choisir un antipsychotique ?

• Profil d'effets secondaires

Profil clinique	Antipsychotiques de seconde génération (Risperidone, Olanzapine, Amisulpride)	Clozapine	Antipsychotiques à action prolongée (dont risperidone retard)
Traitement d'urgence	Oui		
Premier épisode ou sujet jamais traité	Oui		
Troubles thymiques associés	Oui	Oui	
Résistance thérapeutique, agressivité persistante ou idées / comportements suicidaires persistants		Oui	
Dyskinésie tardive	Oui	Oui	
Antécédents d'effets extrapyramidaux	Oui (sauf amisulpride et risperidone à doses élevées)		
Antécédents d'hyperprolactinémie	Oui (surveillance étroite pour l'amisulpride et risperidone)		
Antécédents de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie	Oui avec (surveillance étroite pour la clozapine et olanzapine)		
Mauvaise compliance thérapeutique			Oui

Comment choisir un antipsychotique ?

Medication	Effets extrapyramidaux	Hyperprolactinémie	- Syndrome métabolique - Prise de poids - Anomalies glucidiques - Anomalies lipidiques	Allongement QTc	Sédation	Hypotension	Effets secondaires anticholinergiques
Clozapine	0	0	+++	0	+++	+++	+++
Risperidone	+	+++	++	+	+	+	0
Olanzapine	0	0	+++	0	+	+	++
Amisulpride	+	+++					
Aripiprazole	0	0	0	0	+	0	0
Ziprasidone	0	+	0	++	0	0	0
Quétiapine	0	0	++	0	++	++	0
Sertindole				++			

	Prise de poids	Risque de diabète	Anomalies lipidiques
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	0	0
Quétiapine	++	0	0
Aripiprazole*	±	-	-
Ziprasidone*	±	-	-

Quelle surveillance ?

	Baseline	4 semaines	8 semaines	12 semaines	Tous les quatre mois	annuellement	Tous les 5 ans
Histoire personnelle ou familiale de prise de poids ou d'anomalies métaboliques	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Taille	X					X	
Pression artérielle	X			X		X	
Glycémie	X			X		X	
Bilan lipidique	X			X			X

El imprevisibles

EI imprévisibles

- 1- Syndrome malin des neuroleptiques**
- 2- Troubles du rythme cardiaque (QT)**
- 3- Troubles hématologiques (clozapine)**
- 4- Anomalies métaboliques :**
 - prise de poids**
 - désordres lipidiques**
 - diabète**

Syndrome métabolique et schizophrénie



Holt et al, 2006

Schizophrénie Résistante : Définitions

2007 HAS – Guide Schizophrénie

FORME RESISTANTE

- On parle de schizophrénie résistante après deux séquences de traitements antipsychotiques à posologie et durée suffisantes (au moins 6 semaines), sans bénéfice thérapeutique
- On éliminera d' autres causes de mauvaise réponse : défaut d' observance, conduite addictive, interactions médicamenteuses, pathologies organiques
- En cas de résistance avérée, l' utilisation de la clozapine est recommandée

Dosages suggérés

Amisulpride : 400 à 800 mg/j

Aripiprazole : 10 à 30 mg/j

Olanzapine : 10 à 20 mg/j

Quetiapine : 250 à 600 mg/j

Risperidone : 4 à 6 mg/j

(Kinon et al, 2004)

Schizophrénie Résistante : Ambigüités / Questions

Doit-on assimiler :

Errances diagnostiques et Résistance ? **NON**

- De **xxxx à xxxxx %** des patients changent de diagnostic et de traitement

Mauvaise observance et Résistance ? **NON**

- Défaut d'information, troubles cognitifs (mémoire, insight) ou refus actif de la prise du traitement (EI, délire, réseau de soutien défaillant, culture ambiante « antimédicaments » ...) → **Patients résistants à LA PRISE du traitement**

Traitement mal conduit et Résistance ? **NON**

- Contrôle strict des traitements pharmacologiques (doses, durée), psychologiques et psychosociaux

Chronicité et Résistance ? **NON**

- De nombreuses maladies chroniques peuvent être stabilisées par un traitement
- La schizophrénie n'est pas toujours chronique : bon pronostic # 50% des cas
- Certains patients ont peu de symptômes et sont néanmoins chroniques

Pathologies organiques d'allure schizophrénique et Résistance ? **NON**

- Maladie de Wilson, leucodystrophie métachromatique, calcification des ganglions de la base, lupus érythémateux ...

Schizophrénie Résistante et fausses résistances

Avant de conclure à la résistance, vérifier que le traitement est bien conduit : quelles questions ????

- **Observance médicamenteuse ?** (patient, entourage, taux sériques ...)
- **Doses optimales de l' AP ?** (taux sanguins, interactions pharmacocinétiques)
- **Durée suffisante de l' AP ?** (4 à 6 semaines minimum)
- **Essai d' une seconde molécule ?** (avec les même règles de prescription)
- **Effets Indésirables ?** (des médicaments psychotropes et autres) **qui pourraient aggraver les symptômes positifs** (akathisie, délire) ou **négatifs** (hypokinésie)
- **Comorbidités** : toxiques
: psychiatriques : dépression, TOC associés
: somatiques & neurologiques avec symptômes psychotiques
(→ examen complet, bilan de laboratoire, consultations spécialisées ...)

Schizophrénie Résistante et fausses résistances

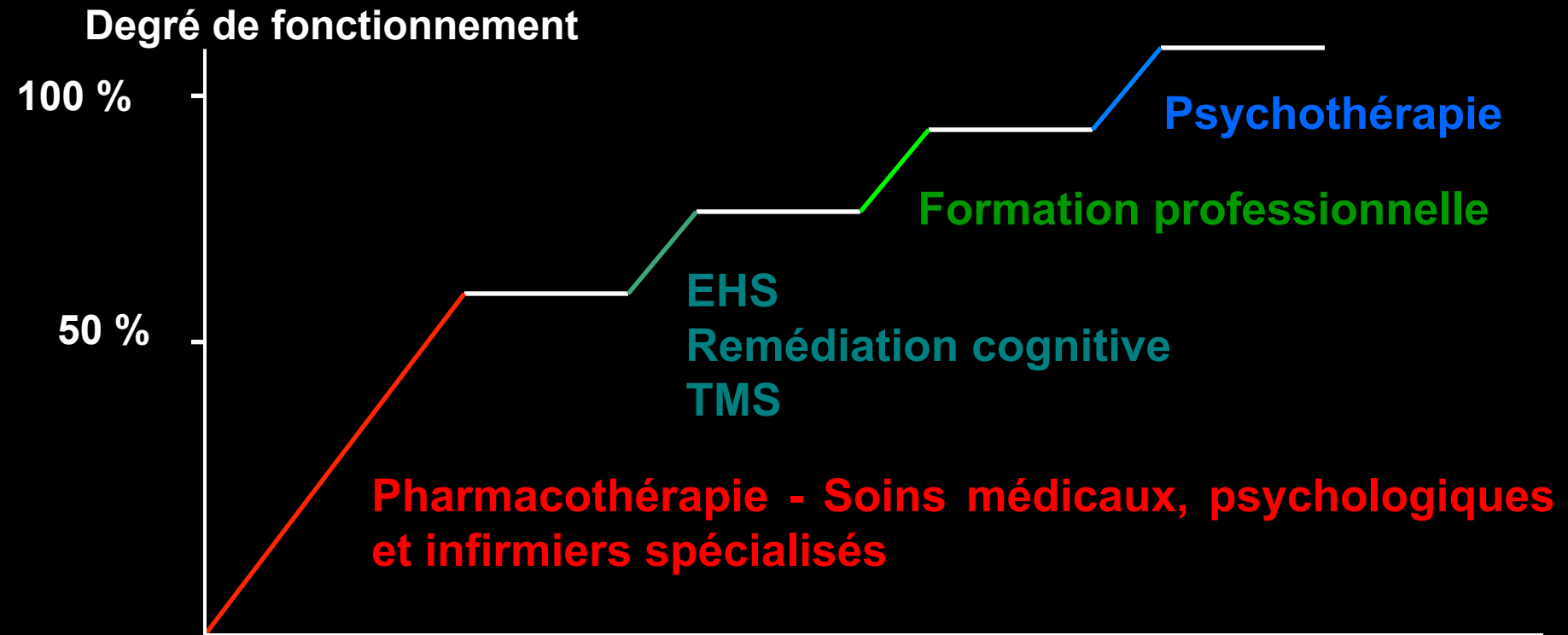
Interactions pharmacocinétiques via le cytochrome P450

Enzyme	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
CYP1A2	clozapine, haloperidol olanzapine	fluvoxamine, pamplemousse, antibiotiques	carbamazepine, hyperforine, nicotine
CYP2C19	diazepam, phenytoïne	fluoxetine, acide valproïque, fluvoxamine	carbamazepine, phenytoïne
CYP2D6	Aripiprazole Chlorpromazine Clozapine Haloperidol Olanzapine Perphenazine Risperidone Thioridazine zuclopenthixol	bupropion, fluoxetine, paroxetine, citalopram, duloxetine, fluvoxamine, fluphenazine, AD tricycliques, moclobemide, chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, propranolol, antibiotiques	
CYP3A4	Aripiprazole Clozapine haloperidol quetiapine Risperidone ziprasidone	fluoxetine, fluvoxamine, olanzapine, macrolides, pamplemousse, nicotine	rifampicine carbamazepine, hyperforine, phenytoïne

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Schizophrénie = maladie multifactorielle

- Prise en charge multimodale ?





H Cavard
E Poulet

Merci de vos questions

Emmanuel.poulet@chu-lyon.fr

**Merci de votre
attention**