

**N. Schaad**  
**A. Perrier**

**Pr Nicolas Schaad**  
Pharmacien-chef  
Pharmacie interhospitalière de la Côte  
Chemin du Crêt 2, 1110 Morges  
Département des neurosciences  
fondamentales et anesthésiologie,  
pharmacologie clinique  
et soins intensifs (APSI)  
Faculté de médecine  
Université de Genève, 1211 Genève 4  
nicolas.schaad@ehc.vd.ch

**Pr Arnaud Perrier**  
Service de médecine interne générale  
HUG, 1211 Genève 14  
arnaud.perrier@hcuge.ch

Rev Med Suisse 2015; 11: 253-4

Les patients devant être traités avec des psychotropes présentent fréquemment des pathologies somatiques.<sup>1</sup> Il est important de tenir compte du profil d'effets indésirables de ces médicaments lors de leur prescription chez des patients polymorbides. Le **tableau 1**, qui ne prétend pas être exhaustif, mentionne quelques situations particulières (pathologies ou facteurs de risque) à prendre en compte avant de prescrire un psychotrope. Le texte ci-dessous fournit des détails à ce sujet, y compris en cas d'associations médicamenteuses.

### PRÉCAUTIONS LORS DE PRESCRIPTION D'ANTI-DÉPRESSEURS

#### Antécédents et facteurs de risque

• **Prise de poids.** Elle est associée à l'utilisation de mirtazapine et pourrait être liée à une augmentation de la sécrétion de leptine, qui n'est pas observée avec la venlafaxine et la paroxétine.<sup>2</sup>

• **Antécédents ou risque élevé de cancer du sein.** Les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ne sont généralement pas associés avec une hausse des taux de prolactine, mais la littérature rapporte des cas avec pratiquement toutes les molécules. Une mesure des taux de prolactine avant et un mois après le début du traitement pourrait être envisagée.

• **Ostéoporose.** Les patients déprimés sont à plus haut risque d'ostéoporose.<sup>3</sup> Bien que les études soient contradictoires, la sérotonine réduirait l'activité des ostéoblastes.<sup>4</sup> Les antidépresseurs ayant une haute affinité pour le transporteur à la sérotonine seraient

# Prescription de psychotropes en présence de pathologies somatiques

particulièrement à risque.<sup>5</sup> Une méta-analyse a revu treize études et démontre une augmentation du risque fracturaire de 1,7.<sup>6</sup> La perte osseuse semble être plus élevée chez les patients ayant une bonne adhérence au traitement.<sup>7</sup>

• **Risque de chute.** Bien que les ISRS n'aient qu'une faible affinité pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, ils sont associés à une augmentation marquée du risque de chute. Le risque est plus élevé en présence d'un hypnotique.<sup>8</sup>

• **Syndrome des jambes sans repos.** Dans un collectif de 270 patients consultant pour un syndrome des jambes sans repos, une association entre la survenue de ce trouble et la prise d'antidépresseurs a été mise en évidence dans environ 10% des cas. La mirtazapine semble être particulièrement incriminée.<sup>9</sup>

#### Association avec certains médicaments

• **Médicaments influençant la coagulation (aspirine, AINS, AVK, NACO).** Les ISRS réduisent la captation de sérotonine dans les plaquettes, les rendant ainsi moins réactives. Ces antidépresseurs n'ont que peu d'effets sur la coagulation en monothérapie,

mais augmentent le risque hémorragique lorsqu'ils sont utilisés en association avec les AINS, l'aspirine ou les anticoagulants (saignement des gencives, hématomes spontanés). La mirtazapine est certainement plus sûre dans ce contexte.

• **Diurétiques.** Les ISRS sont associés à la survenue de SIADH (syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique). Dans une étude prospective menée avec la paroxétine dans un collectif âgé en moyenne de 70 ans, la fréquence de SIADH était de 12%.<sup>10</sup> Le sexe féminin et un faible IMC sont également des facteurs de risque de SIADH.

### PRÉCAUTIONS LORS DE PRESCRIPTION D'ANTI-PSYCHOTIQUES

#### Antécédents et facteurs de risque

• **Syndrome des jambes sans repos.** Les antipsychotiques bloquent les récepteurs dopaminergiques, en particulier les D<sub>2</sub>. Leur utilisation peut être associée à un syndrome des jambes sans repos.<sup>11</sup>

• **Syndrome métabolique, diabète.** L'incidence plus élevée de diabète chez les patients traités par un antipsychotique ne semble pas uniquement être secondaire à une

**Tableau 1. Médicaments psychotropes susceptibles de poser problème en présence de certaines pathologies somatiques**

(Voir texte pour davantage de détails). AVK: antivitamine K; ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; NACO: nouveaux anticoagulants oraux.

Pathologie ou facteur de risque	Médicaments ou classe de médicaments
Antécédents de maladie thromboembolique	Antipsychotiques
Antécédents ou risque élevé de cancer du sein	• ISRS, mirtazapine • Antipsychotiques de 1 <sup>re</sup> génération, rispéridone, palipéridone
Association avec un médicament influençant la coagulation (aspirine, AINS, AVK, NACO)	ISRS
Association avec un diurétique (thiazidique, diurétique de l'anse)	ISRS
Ostéoporose	ISRS
Patient hypertendu	Lithium
Prise de poids	Mirtazapine
Risque de chute	ISRS
Syndrome des jambes sans repos	• Mirtazapine • Antipsychotiques
Syndrome métabolique, diabète	Olanzapine, clozapine > rispéridone, quétiapine > aripiprazole

prise pondérale.<sup>12</sup> Un IMC bas, le sexe féminin, ainsi qu'une prise de poids élevée durant les quatre premières semaines de traitement sont des facteurs de risque permettant de prédire une surcharge pondérale importante (> 12%) chez les patients traités avec l'olanzapine<sup>13</sup> durant 30 semaines. Parmi les approches médicamenteuses permettant de limiter cet effet indésirable, l'utilisation de *metformine* est certainement la mieux validée lorsque des mesures diététiques et l'exercice ne sont pas suffisants pour contrecarrer une prise de poids.<sup>14</sup> Ce médicament permet de réduire le risque cardiovasculaire au-delà d'une perte pondérale.

Une réduction du poids de l'ordre de 3 kg est observée lorsque la metformine est introduite chez des patients traités avec un psychotrope. Cet antidiabétique n'est pas métabolisé par le système des cytochromes, ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses. De plus, la metformine a une excellente tolérance au niveau du système nerveux central (SNC).

Le *topiramate*, proposé comme stabilisateur de l'humeur, est un des rares antiépileptiques associés à une perte pondérale. D'une manière générale, le topiramate amène une plus faible perte pondérale que la metformine.<sup>15</sup> Ses effets sur la mémoire peuvent toutefois limiter son utilisation.

L'*aripiprazole* est un antipsychotique qui n'a que peu d'effets métaboliques. Il a été testé en association avec succès à la dose de 5-15 mg/j chez des patients stabilisés avec de la clozapine. Après quatre mois de traitement, une perte pondérale supérieure

de 2 kg par rapport au placebo a été objectivée.<sup>16</sup>

• **Antécédents ou risque élevé de cancer du sein.** L'association entre l'utilisation d'antipsychotiques augmentant la prolactine et la survenue de cancer du sein est bien établie.<sup>17</sup> Chez les patientes à risque, le choix devrait se porter sur un antipsychotique plus rarement associé à une élévation de la prolactine (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine).

• **Antécédents de maladie thromboembolique.** Les antipsychotiques augmentent le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. Le risque serait plus élevé avec les antipsychotiques de seconde génération.<sup>18</sup> Attention en particulier chez les patients âgés chez qui le risque absolu est plus élevé.

## PRÉCAUTIONS LORS DE PRESCRIPTION DE LITHIUM

### Antécédents et facteurs de risque

• **Hypertension.** Les médicaments tels que les diurétiques, les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les sartans sont a priori contre-indiqués chez les patients hypertendus, en raison d'un risque d'augmentation de la lithémie. Les anti-calciques et les  $\beta$ -bloquants représentent de meilleures alternatives.

## CONCLUSION

A l'heure où l'on fête les 25 ans de l'introduction de la fluoxétine (Fluctine, Prozac), un éditorial du *British Journal of Psychiatry*

rappelle que parmi les huit études soumises à la FDA en vue de son enregistrement, la fluoxétine n'avait globalement qu'un effet marginal et que quatre études ne montraient pas de différence avec un placebo.<sup>19</sup> Depuis lors, aucun médicament n'a montré de manière convaincante une efficacité supérieure. Ce rappel doit être mis en balance avec les risques encourus par les patients traités avec des psychotropes, dont les effets indésirables ne touchent pas seulement le SNC. ■

## Implications pratiques

- ▶ Les antidépresseurs de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) sont associés à la survenue d'effets indésirables classiques tels que céphalées, nausées, vomissements et insomnie
- ▶ Cette classe de médicaments affecte également le tissu osseux, est associée à la survenue d'hyponatrémie et potentialise les effets indésirables gastriques des AINS ou de l'aspirine
- ▶ Les antipsychotiques peuvent être associés à la survenue ou au déséquilibre du diabète, un effet indésirable qui n'est pas nécessairement lié à une prise pondérale

## Bibliographie

- 1 Prince PM, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859-77.
- 2 Schilling C, Gilles M, Blum W, et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: Leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:99-103.
- 3 Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367-73.
- 4 Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:185-91.
- 5 Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604-9.
- 6 Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23:365-75.
- 7 Zucker I, Chodick G, Grunhaus L, Raz R, Shalev V. Adherence to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and risk for fractures and bone loss. *CNS Drugs*

2012;26:537-47.

- 8 Sterke CS, Ziere G, van Beeck EF, Looman CW, van der Cammen TJ. Dose-response relationship between selective serotonin re-uptake inhibitors and injurious falls: A study in nursing home residents with dementia. *Br J Pharmacol* 2012;73:812-20.
- 9 Rottach KG, Schaner BM, Kirsh MH, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;43:70-5.
- 10 Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: A 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004;164:327-32.
- 11 Pinninti J, Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghranji K. Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:617-8.
- 12 Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:593-600.
- 13 Lipkovich I, Jacobson JG, Caldwell C, et al. Early predictors of weight gain risk during treatment with olanzapine: Analysis of pooled data from 58 clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:23-39.

chopharmacol Bull 2009;42:23-39.

- 14 Newall H, Myles N, Ward PB, et al. Efficacy of metformin for prevention of weight gain in psychiatric populations: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:69-75.
- 15 Ellinger LK, Ipema HJ, Stachnik JM. Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann Pharmacother* 2010;44:668-79.
- 16 Fleischhacker VVV, Heikkinen ME, Olie JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-25.
- 17 Azoulay L, Yin H, Renoux C, Suissa S. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:541-8.
- 18 Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: Nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
- 19 Shorter E. The 25th anniversary of the launch of Prozac gives pause for thought: Where did we go wrong? *Br J Psychiatry* 2014;204:331-2.