

SEMILOGIE DES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES

INTRODUCTION : RAPPELS

Le neurone est une cellule possédant un corps cellulaire, composé d'un noyau et du cytoplasme, un axone et des dendrites.
Le système nerveux central est composé du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral et du départ de la moelle épinière.

SCLEROSE EN PLAQUES

Généralités	Touche l'adulte jeune (20-40 ans) avec prédominance féminine (70%). Prévalence : en moyenne 1/1000 personnes. N'est pas héréditaire mais possède une composante génétique (terrain favorable par certains gènes). Un gradient nord-sud est observé au niveau mondial (par exemple, deux fois plus de scléroses en plaques en Scandinavie qu'au Portugal). La population caucasienne a un typage HLA particulier plus fréquent. Facteurs de risque : infections virales (EBV ...), tabac (qui augmente le risque et aggrave la maladie préexistante), carence d'ensoleillement ou vitamine D, vaccination hépatite B (non prouvée)	
	Maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. La gaine de myéline est la cible mais il existe également une atteinte de l'axone (primitive ou secondaire) Plaques de démyélinisation réparties au sein de toutes les zones myélinisées du système nerveux central (nerf optique, zones péri-ventriculaires, corps calleux, cervelet, moelle, etc.), ce qui explique la diversité des signes cliniques. Dissémination dans le temps et l'espace.	
Clinique	Phase de début	Phase de début : les manifestations cliniques initiales sont variées, plus souvent monosymptomatiques (60%) et dépend de la localisation de l'atteinte. 1. Signes moteurs : monoparésie ou paraparésie, plus rarement, hémiparésie 2. Névrite optique rétrobulbaire : la névrite optique rétrobulbaire (NORB) est inaugurale dans 25% des cas : baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures associée à une douleur périorbitaire dans 80% des cas, favorisée par la mobilisation des globes oculaires. Un scotome (perte visuel) et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés. Le fond d'œil est normal au début mais, dans 10% des cas, il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille peut être observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle et complète dans 80% des cas en 6 mois. 3. Troubles sensitifs : inaugural dans 20% des cas, ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud, de froid 4. Autres symptômes (plus rares au début) : syndrome cérébelleux (vertige, démarche ébrieuse), atteintes de nerfs crâniens (dans le tronc cérébral), troubles sphinctériens (impériosité), fatigue inhabituelle , syndrome dépressif, troubles cognitifs, troubles de la fonction sexuelle...
	Phase d'état	Mode évolutif : - Par poussées (85-90% des cas) avec fréquemment (40-50%) une évolution progressive secondaire (séquelles entre les poussées) - Progressif : 10 à 15% des SEP sont progressives (forme progressive primitive), elles sont habituellement caractérisées par une atteinte médullaire progressive, pas d'interruption et cause majeure de handicap - Formes polymorphes (poussées et progressif)
	Evolution	Après plus de 10 ans, il existe des troubles sphinctériens urinaires et sexuels . La constipation est courante, mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare. Les troubles cognitifs , comme des difficultés de concentration, se retrouvent dans plus de 50% des cas après 5 ans La fatigue est un symptôme très fréquent, souvent dès son début et même en dehors des poussées, altérant grandement la qualité de vie.
Diagnostic	Clinique et IRM	La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (par exemple, une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle peut être recherchée à l'interrogatoire. Elle sera confortée par l'existence de signes neurologiques anormaux à l'examen clinique lors des poussées. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique ou par l' IRM sur l'association d'images prenant et ne prenant pas le contraste. La dissémination spatiale des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du système nerveux central. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique ou par les examens paracliniques (IRM +++)
	Complémentaire	IRM encéphalique et médullaire Analyse du liquide céphalorachidien (LCR) par ponction lombaire : permet de mettre en évidence l'inflammation du système nerveux central. La positivité du LCR est portée devant la présence de bandes oligoclonales en immunofixation ou, mieux, en iso-électrofocalisation (plus de 80% des scléroses en plaques) et/ou un index IgG augmenté correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG La protéinorachie n'est augmentée que dans 25% des cas, en restant inférieure à 1g/L La cytorachie composée d'éléments mononucléés (surtout des lymphocytes et plasmocytes) est supérieure à 4 éléments/mm ³ dans un tiers des cas, mais le plus souvent inférieure à 30/50 éléments/mm ³ Il existe une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70% des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang. Le LCR peut aussi être normal. L'examen du LCR n'est pas systématique mais aide à éliminer des diagnostics différentiels.
	Les potentiels évoqués	PEV : névrites optiques Ils ne sont pas réalisés que dans les cas cliniquement compatibles avec le diagnostic de sclérose en plaques mais à l'IRM ou LCR non concluants ou bien lors qu'un doute sur l'organocité des troubles. Les PEV restent les plus utilisés compte tenu de la fréquence de la névrite optique
	Diagnostic différentiel	Les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoidose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique, les maladies cérébrovasculaires à attaques successives peuvent simuler une sclérose en plaques rémittente La recherche d'anomalie à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang, d'une méningite et/ou l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR sont des arguments pour évoquer ces maladies. Les atteintes neurologiques localisées, même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une tumeur, une malformation vasculaire
Evolution et pronostic	Le pronostic est imprévisible pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. L'espérance de vie est diminuée de 5 à 10 ans Des formes dites « bénignes », définies comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution, concernent 25% des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. A l'opposé de ces formes bénignes, des scléroses en plaques très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas environ.	
	Facteurs cliniques prédictifs	L'âge de début jeune, le mode rémittent (par poussées exclusivement), un long délai entre les deux 1ères poussées semblent plutôt de meilleur pronostic. A l'opposé, les scléroses en plaques débutant après 40 ans, plutôt de type primitivement progressif avec une atteinte motrice initiale sont de mauvais pronostic.
Points-clés	Maladie fréquente de l'adulte jeune surtout de sexe féminin. Maladie inflammatoire démyélinisante du SNC Etiologie : facteurs endogènes (génétique) et d'environnement Manifestations initiales : motrices, névrite optique, sensitive. Phase d'état : possibilités d'atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, sphinctériennes, visuelle, bulbaires, cognitives. Evolution initiale par poussées (85%) puis évolution chronique progressive (50%) après 15 ans en moyenne. Forme progressive d'emblée (15%), souvent quand début après 40 ans Diagnostic positif : dissémination temporelle et spatiale des lésions au sein du SNC. L'IRM montre la dissémination lésionnelle dans l'espace et l'existence de lésions récentes affirmant la dissémination dans le temps La ponction lombaire montre un LCR inflammatoire avec des bandes oligoclonales. Traitement de la poussée : corticoïdes en perfusion Traitement de fond : immunomodulateurs (interféron) et immunosuppresseurs (natalizumab, fingolimod, mitoxantrone). Traitements symptomatiques contre la spasticité, les troubles urinaires, la fatigue, la dépression et les douleurs.	

MALADIE DE PARKINSON

Généralités	Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique et ne justifie aucun examen complémentaire en cas de présentation typique. La réalisation d'examens complémentaires (IRM cérébrale par exemple) est indiquée en cas d'atypie clinique faisant douter du diagnostic de la maladie de Parkinson. Il est important d'exclure une maladie de Wilson chez un patient jeune (< 40ans) présentant un syndrome parkinsonien. Prévalence de 1,5 pour 1000 habitants dans la population générale, s'élevant à 1,5% après 60 ans (chiffre croissant en raison du vieillissement de la population) Débute en général après 60 ans mais peut survenir à tout âge (10% avant 40 ans) 2 ^{ème} cause de handicap moteur chez le sujet âgé.					
	Perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striale. Perte de 50-60% des neurones nécessaire avant la survenue des signes moteurs de la triade parkinsonienne. Le processus neurodégénératif dépasse la voie nigrostriatale, expliquant la survenue d'autres signes moteurs (les signes axiaux, par exemple) résistant au traitement dopaminergique Présence de corps de Lewy (inclusions intraneuronales (inclusions intraneuronales contenant des agrégats anormaux d'alpha-synucléine). Etiologie inconnue mais plusieurs facteurs génétiques et environnementaux identifiés (exposition aux pesticides) L'âge est le facteur de risque principal. A un moindre degré, des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque plus élevé chez des sujets exposés aux pesticides. Plusieurs mutations de transmission autosomique récessive et autosomique dominante ont été identifiées. Ces mutations comptent pour environ 15% des patients atteints de maladie de Parkinson (50% des patients avec un début de maladie avant 40 ans).					
	Clinique	Triade parkinsonienne asymétrique	- Tremblement de repos : lent présent au repos et disparaissant au mouvement, touche les membres, les lèvres, le menton, unilatéral ou asymétrique, augmente aux émotions, le calcul mental. Le tremblement de repos est pathognomonique , mais pas obligatoire pour le diagnostic (absence chez 1/3 des patients) - Rigidité de type plastique : raideur des extrémités ou de la nuque, résistance constante à la mobilisation passive cède par à-coups (= phénomène de la roue dentée), « tuyau de plomb » - Akinésie-bradykinésie-hypokinésie : obligatoire , gêne à l'écriture (réduction de la taille des lettres ou micrographie), à la réalisation des activités de la vie quotidienne (se raser, couper la viande...), troubles de la marche, voix monotone, faible et lente			
		A l'examen	A l'examen on constate : Hypomimie, ralentissement des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, battre la mesure avec le pied), perte du ballant du bras avec, parfois, une lenteur de la marche (à petits pas), pauvreté de mouvements spontanés (clignement des yeux...), voix monocorde et monotone			
Signes non moteurs		Les signes non moteurs sont fréquents dans la maladie de Parkinson, notamment dans les stades avancés : Troubles cognitifs et comportementaux, Dépression, Douleurs, Dysautonomie, Troubles du sommeil et de la vigilance				
Diagnostic confirmé	Le diagnostic est confirmé cliniquement par l'observation d'une nette réduction des signes moteurs à l'instauration du traitement dopaminergique. Dans la maladie de Parkinson, cette sensibilité aux traitements est présente entre 5 et 10 ans					
Traitement	3 types de traitements pour soulager les malades : - Apport de dopamine (L-DOPA, agonistes dopaminergiques) - Inhibition de la dégradation de la dopamine - Stimulation électrique de la production de dopamine. Phase de bon contrôle moteur sous traitement : « lune de miel » Phase de complications motrices du traitement dopaminergique : dyskinésie (mouvements anomaux involontaires) ou akinésie Dysarthrie, chute en arrière, troubles cognitifs et comportementaux, hallucinations, délire					
Maladie du Wilson	2 pour 100 000, avant 40 ans, mutation du gène ATPB7, métabolisme du cuivre Tout mouvement anormal involontaire ou syndrome parkinsonien si < 40 ans. Atteinte hépatique, anomalies neuropsychiatriques et anomalie du bilan complémentaire. Bilan de cuivre, examen ophtalmo (anneau de Kayser), IRM cérébrale.					
SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE						
Généralités	Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire. <i>On est dans le système nerveux périphérique</i> Démýélinisation aiguë segmentaire des racines et des nerfs périphériques Facteurs de risque : suite à un épisode infectieux d'allure virale banal dans les 3 semaines précédant les signes cliniques (C. jejuni diarrhée, infection VAS, vaccination)					
Clinique : 3 signes positifs	- Déficit moteur des 4 membres bilatéral et symétrique d'extension ascendante et rapide avec hypotonie (racines des membres inférieurs → membres supérieurs → tronc → nuque → respiratoire → paires crâniennes (fausse route)) - Abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) aux 4 membres - Troubles sensitifs : fourmillements, troubles végétatifs (FC, TA) Pas de troubles sphinctériens					
Evolution : en 3 phases	1. Extension rapide du déficit moteur (1 à 4 semaines) 2. Plateau : de 1 à 3 semaines 3. Phase de récupération spontanée (quelques semaines à quelques mois) Pas de récupération possible après 12 à 18 mois					
Pronostic	Récupération complète dans 80% des cas ou séquelles dans 15% des cas					
Complications	- Détresse respiratoire aiguë : paralysie des muscles respiratoires, troubles de la déglutition - Dysautonomie : TDR cardio, TA, mort subite - Décubitus : Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire					
CEPHALEES						
Généralités	<table><tr><th>Céphalées primaires +++</th><th>Céphalées secondaires = URGENCE</th></tr><tr><td>- Céphalées de tension : 80% « mal de tête » - Migraine : 15% - Algie vasculaire de la face : 1/1000 (douleurs du visage et l'œil)</td><td>- AVC - Pathologie intra-crânienne non vasculaire - Anomalies : ophtalmo, ORL, stomato, infection, traumatisme, psychologiques, toxiques</td></tr></table>	Céphalées primaires +++	Céphalées secondaires = URGENCE	- Céphalées de tension : 80% « mal de tête » - Migraine : 15% - Algie vasculaire de la face : 1/1000 (douleurs du visage et l'œil)	- AVC - Pathologie intra-crânienne non vasculaire - Anomalies : ophtalmo, ORL, stomato, infection, traumatisme, psychologiques, toxiques	
Céphalées primaires +++	Céphalées secondaires = URGENCE					
- Céphalées de tension : 80% « mal de tête » - Migraine : 15% - Algie vasculaire de la face : 1/1000 (douleurs du visage et l'œil)	- AVC - Pathologie intra-crânienne non vasculaire - Anomalies : ophtalmo, ORL, stomato, infection, traumatisme, psychologiques, toxiques					
Algie vasculaire de la face	Homme jeune et en bonne santé. De 15 minutes à 3 heures Douleur orbitaire toujours du même côté, violente. Périodes de crises et tous les jours à heures fixe (nuit) Signes végétatifs homolatéraux (rougeur de l'œil, peau, œdème à la paupière, larmoiement)					
Situations urgentes	- Toute céphalée inhabituelle et 1 au moins des critères : âge > 40 ans, douleur ou raideur de nuque, perte de connaissance, début par effort physique, céphalée en coup de tonnerre → Hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) ou hémorragie méningée - Syndrome méningée - Hypertension intracrânienne (HTIC) : céphalées matinales, vomissements qui soulagent les céphalées, troubles de la vigilance, troubles visuels, œdème au fond d'œil (FO) → Tumeur cérébrale - Scanner cérébral sans injection					
Causes	Céphalée aiguë et brutale	Hémorragie méningée, méningite aiguë, HTIC, poussée HTA, dissection de la carotide, thrombophlébite cérébrale, sinusite aiguë, crise de migraine				
	Céphalée chronique et permanente	Céphalée de tension (psychogènes), céphalée post-traumatique, médicaments				
	Accès de céphalée séparés par intervalle libre	Migraine, algie vasculaire de la face, névralgie du nerf V, poussée HTA, malformation artério-veineuse				

MIGRAINE	
Généralités	La migraine est la plus fréquente des céphalées primaires Prévalence : 10-15% de la population générale. Elle est à 2-3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, ATCD familiaux 50%) Les crises peuvent débuter à tout âge, mais dans 90% des cas avant 40 ans La maladie proprement dite est caractérisée par la survenue de crises rapprochées parfois sévères (1 migraineux sur 10 présente plusieurs crises par semaine) Le retentissement socio-professionnel peut être important Le traitement de la migraine a connu une avancée importante avec l'émergence des triptans. Malgré cela, la migraine demeure une affection très fréquente, sous-diagnostiquée et souvent mal prise en charge La majorité des patients ayant présenté des crises de migraine ne consulte pas. La migraine est due à une hyperexcitabilité neuronale d'origine génétique et environnementale. Les formes habituelles de migraine ont une hérédité probablement polygénique et aucun gène n'a été identifié dans ces formes. L'aura migraineuse commune est la traduction clinique d'un dysfonctionnement cortical transitoire à point de départ occipital (trouble visuel) ou pariétal (trouble sensitif) se propageant de proche en proche vers l'avant (dépression corticale envahissante). La céphalée est liée à l'activation du système trigémino-vasculaire responsable d'une inflammation périovasculaire avec vasodilatation.
Migraine sans aura	La céphalée est souvent précédée de prodromes (troubles de l'humeur, sensation de faim, asthénie...). La céphalée se caractérise par : - Son siège : souvent temporal ou sus-orbitaire, unilatéral avec alternance du côté atteint selon les crises = « hémicrânie alternante » - Son mode d'apparition : rapidement progressif (maximal en quelques heures), elle peut réveiller le patient, notamment en fin de nuit - Son type : typiquement pulsatile, la céphalée tend à s'accroître en cas d'effort physique ou de concentration - Ses signes d'accompagnement : - Nausées et vomissements fréquents, parfois accompagnés de signes vasomoteurs (modifications de couleur du visage) - Photophobie (intolérance à la lumière) et phonophobie (intolérance au bruit) - Recherche d'isolement pendant la crise, dans un endroit calme et peu éclairé - Sa durée : entre 4 et 72 heures, en moyenne 12 à 24 heures - Son évolution : récupération complète à l'issue de la crise
Migraine avec aura	La migraine avec aura se caractérise par la présence de signes neurologiques focalisés précédant ou accompagnant la céphalée migraineuse et classiquement controlatérale à celle-ci. Deux paramètres sont importants pour le diagnostic : - Le mode d'apparition : de manière progressive (≥ 5 min), réalisant la classique « marche migraineuse, avec régression complète en moins d'une heure avant ou parallèlement à la céphalée - Le type : - L'aura visuelle et l'aura sensitive sont les plus fréquentes et peuvent se combiner chez un même patient - Une aura entraînant des troubles du langage (manque du mot ou paraphasies) est plus rare. - Certaines auras sont exceptionnelles (ophtalmologie, hémiplégie, etc...) et doivent conduire à des examens complémentaires (IRM cérébrale) Aura visuelle : c'est la plus fréquente des auras, elle caractérise la « migraine ophtalmique ». Le scotome scintillant est le plus fréquent des symptômes visuels : point lumineux dans une partie du champ visuel des deux yeux, persistant les yeux fermés, s'élargissant sous forme d'une ligne brisée et laissant place à un scotome central, lui-même de régression progressive. L'hémianopsie latérale homonyme (perte du champ visuel) est également fréquente, apparaissant en quelques minutes, parfois précédée de taches colorées ou lumineuses dans le même hémichamp. De nombreuses autres manifestations visuelles sont possibles : - Unilatérales : phosphènes, scotome sur un œil - Complexes : vision kaléidoscopique, troubles de la perception visuelle (notamment métamorphopsies (= déformation de la forme des objets et des individus), voire hallucinations visuelles élaborées. Autres auras : - Les auras sensitives sont aussi fréquentes. Il s'agit de paresthésies non douloureuses touchant typiquement les premiers doigts de la main et le pourtour des lèvres du même côté. Elles s'étendent progressivement au coude, puis à l'hémiface, plus rarement à l'ensemble de l'hémicorps selon une « marche » caractéristique. - Les troubles du langage sont plus rares : manque du mot, dysarthrie, parfois aphasie totale - Les auras motrices sont très rares et surviennent dans le cadre de la migraine hémiplegique familiale ou sporadique. Ces auras associent des troubles moteurs de sévérité variable, uni- ou bilatéraux, à des troubles sensitifs et/ou des troubles du langage. L'imagerie cérébrale est ici nécessaire pour ne pas méconnaître une lésion responsable du déficit. - Dans la migraine dite « basilaire », l'aura évoque une atteinte du tronc cérébral et des régions postérieures du cerveau : troubles visuels, diplopie, ataxie, troubles de la vigilance, voire coma... Il s'agit d'une forme rare de migraine, souvent très bruyante, qui impose des explorations complémentaires en urgence pour éliminer une autre pathologie
Facteurs favorisant et déclenchants d'une crise de migraine	Certains sont identifiés par le patient avant qu'il ne consulte : - Contrariété, situation de stress ou, à l'inverse, situation de détente brutale (« migraine de week-end ») - Facteurs hormonaux : règles (migraine cataméniale), contraception orale - Facteurs alimentaires : chocolat, alcool (vin blanc) ... - Facteurs sensoriels : lumière clignotante, décor rayé d'une pièce, bruits, odeurs D'autres sont moins connus du grand public : Conditions de vie (sommeil trop prolongé, hypoglycémie de la mi-journée (saut d'un repas)), Facteurs climatiques
BAISSE BRUTALE ET RAPIDE DE LA VISION	
Œil non douloureux et blanc : décollement de rétine, hémorragie du vitré, occlusion de l'artère de la rétine, uvéite, neuropathie optique, cécité corticale (lobe occipital centre de la vision) Œil douloureux et blanc : NORB (SEP) Œil douloureux et rouge : glaucome (avec douleurs profondes, intenses, irradiant vers le nerf trijumeau, nausées, vomissements), kératite, uvéite	
TUMEURS INTRACRÂNIENNES (TIC)	
Généralités	20% des cancers chez l'enfant. Chez l'adulte : 1/10 000 et 1/3 sont malignes Ménangiomes 40%, Gliomes 30% (astrocytome et glioblastome), adénomes hypophysaires 10% Métastases de cancer (50% dû au cancer du sein ou du poumon) très fréquents chez l'adulte
Clinique	HTIC : céphalées matinales, vomissements, œdème au DO, diplopie (différent chez le nourrisson : PC augmenté, tension fontanelle antérieure, déviation vers le bas des globes oculaires (regard en coucher de soleil), BAV progressive). Crises d'épilepsie (révélateurs dans 20 à 40% des cas) Déficit neurologique focal Confusion, troubles de la mémoire, démence
Diagnostic	IRM cérébrale systématique ou à défaut scanner cérébral
COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ALCOOLISME	
Généralités	Très fréquents : prescrire les vitamines B1, B6, PP (B3) et folates chez tout alcoolique Toxicité directe de l'alcool ou par carence en vitamines, atteinte organique, traumatisme... Ivresse aiguë, coma éthylique Crise d'épilepsie (sevrage) Delirium tremens (DT) aussi au sevrage ; irritabilité, anxiété, fièvre, cauchemars, sueurs, trémulations, arythmies, déshydratation, syndrome confuso-onirique (zoopsie, scènes violentes d'agression)
Complications neurologiques de l'alcoolisme	Encéphalopathies Gayet-Wernicke : carence vitamine B1 Syndrome confusionnel, troubles oculomoteurs : - Encéphalopathie hépatique : confusion, coma éventuel - Démence alcoolique - Polyneuropathies périphériques : crampes nocturnes, douleur à la pression des mollets, hypoesthésie douloureuse et aréflexie achilléenne, anesthésie en chaussette », troubles trophiques des membres inférieurs.

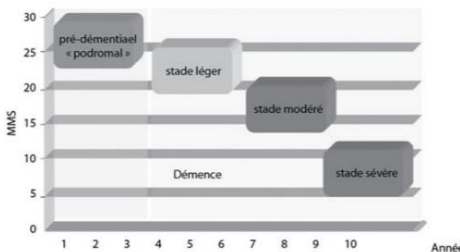
ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC)		
Généralités	Différences entre l'AVC hémorragique et l'AVC ischémique : - AVC hémorragique : hémorragie intra- ou péri-cérébrale - AVC vasculaire ischémique : un caillot empêche le sang d'irriguer une partie du cerveau Chaque année environ 150 000 nouveaux cas d'AVC surviennent en France (incidence), dont environ ¼ touche des patients ayant un antécédent d'AVC. L'AVC est la 1^{ère} cause d'handicap moteur chez l'adulte (75% ont des séquelles) L'AVC est la 3^{ème} cause de mortalité dans les pays industrialisés (après l'infarctus du myocarde et les cancers) Il s'agit d'abord d'une affection du sujet âgé : 75% des patients ont plus de 65 ans Les AVC se répartissent en 2 types : - 80% sont ischémiques (accidents ischémiques transitoires (AIT) ou accidents ischémiques constitués (AIC)) - 20% hémorragiques (hémorragies intra-parenchymateuses (HIP) dans ¼ des cas, hémorragies méningées (ou hémorragies sous arachnoïdiennes HSA, dans ¾ des cas) L'accident vasculaires cérébral (AVC) est l'affection neurologique la plus fréquente et une grande urgence médicale Survenue brutale d'un déficit neurologique focal et rassemble l'ensemble des pathologies vasculaires cérébrales artérielles et veineuses (rare < 2% des AVC comme la thrombose veineuse cérébrale) Des progrès considérables ont été obtenus, au cours des dernières années, dans la compréhension de ses mécanismes, l'identification de ses causes, la qualité de la prise en charge des patients. L'hospitalisation rapide dans une structure adaptée constitue un facteur essentiel du pronostic ultérieur.	
	L'AVC est la principale urgence neurologique. Le pronostic immédiat (vital) et ultérieur (fonctionnel) dépend en partie de la rapidité d'une prise en charge appropriée. Les éléments-clés de cette prise en charge sont l'accès à l'imagerie cérébrale et l'arrivée le plus vite possible du patient dans une structure spécialisée, la réalisation en parallèle des prises en charge diagnostique et thérapeutique Distinguer l'ischémie de l'hémorragie : l'imagerie cérébrale est la seule capable de distinguer les 2 types d'AVC - IRM cérébrale +++ - Scanner non injecté si non accessible - Diagnostic immédiat de l'HIP : hyperdensité sanguine (restreinte au parenchyme cérébral ou diffusant dans les méninges ou les ventricules) - Scanner normal les premières heures en cas d'AIC. Au-delà de la 6^{ème} heure, hypodensité qui s'accroît les premiers jours. Elle entraîne, après plusieurs mois, une dilatation du ventricule en regard et à une atrophie localisée du parenchyme	
AVC ischémique	Définitions	Mécanisme : - Occlusion +++ par thrombose de l'athérome « local » sur une carotide (occlusion > 70%) ou au niveau cérébral - Ou embolie d'un thrombus intra-cardiaque ou provenant d'une carotide L'accident ischémique transitoire (AIT) est un déficit neurologique focal d'origine ischémique d'installation brutale et entièrement régressif en moins de 24h (le plus souvent en moins de 30 min). Son diagnostic est difficile, du fait même de la brièveté du phénomène Et dépend de la qualité de l'interrogatoire. Relations AIT/AIC : elles sont très étroites → les causes sont les mêmes : 30% des AIC sont précédés d'AIT, 25% des patients ayant eu un AIT vont avoir un AIC constitué dans les 5 ans qui suivent, surtout au cours des premiers mois : l'AIT est donc une véritable urgence.
	Facteurs de risque	HTA, fibrillation atriale, diabète, tabac, obésité, alcool, contraception orale + tabac +++, contraception estro-progestative, THM, apnées du sommeil
	Symptômes +++	Les plus fréquents sont : - Une cécité monoculaire transitoire (occlusion de l'artère centrale de la rétine, branche de l'ophtalmique) - Une hémiplégie et/ou une hémianesthésie - Un trouble du langage - Un trouble de l'équilibre - Un déficit bilatéral des membres inférieurs (dérobement des jambes) - Une perte de connaissance, une confusion, une amnésie aiguë, une faiblesse généralisée transitoire
	Diagnostic différentiel	Ils sont d'abord neurologiques : migraine avec aura, crise épileptique partielle, tumeur cérébrale De nombreux diagnostics autres que neurologiques peuvent être évoqués, selon la présentation clinique : hypoglycémie, vertige, lipothymie
AVC hémorragique : hémorragie méningée	Généralités	Facteurs de risque : HTA +++ (âge > 50 ans) → Hémorragie intra-parenchymateuse Si sujet jeune, aucun facteur de risque → Malformation artério-veineuse → Hémorragie méningée Processus tumoral (HTA)
	Symptômes	Ce sont ceux d'un syndrome méningé aigu : Céphalée brutale, « explosive », d'emblée maximale, vomissements en jet, parfois remplacés par des nausées, photophobie et phonophobie, troubles de la vigilance fréquents : obnubilation allant jusqu'au coma. La survenue à l'occasion d'un effort est évocatrice mais inconstante. Il existe de nombreuses variantes : - Coma d'emblée ou mort subite par inondation massive des espaces sous-arachnoïdiens. - Selon le type de symptômes : perte de connaissance brutale voire malaise, ou syndrome confusionnel d'installation aiguë, crise épileptique généralisée voire état de mal. Dans ces différentes situations, particulièrement chez le sujet jeune, une céphalée, même au second plan, doit faire craindre une hémorragie méningée.
	Examen	Examen clinique : Ils sont souvent réduits à la raideur méningée (enraidissement douloureux de la nuque)
	Causes	L'anévrisme artériel est de loin la principale cause (60% des hémorragies méningées) Il s'agit d'une dilatation sacciforme (rarement fusiforme) de l'artère avec zone d'implantation plus ou moins étroite appelée collet. Histologiquement, l'anévrisme correspond à une zone de fragilité pariétale malformative, avec disparition de la média et fragmentation de la lame élastique interne responsable d'une expansion vers l'extérieur du vaisseau des couches internes de la paroi La malformation artérielle peut augmenter progressivement de taille, sous l'influence notamment d'une hypertension artérielle mal contrôlée Cause non identifiée : il s'agit d'une situation fréquente (20 à 25% des cas)
	Diagnostic	- L'IRM cérébrales +++ ou le scanner par défaut. Certaines séquences (IRM T2) sont particulièrement sensibles pour détecter un saignement intracrânien. Le scanner est normal dans deux circonstances (20% des cas environ) : hémorragie discrète, hémorragie ancienne (disparition de l'hyperdensité sanguine en 5 à 8 jours) - La ponction lombaire est contre-indiquée s'il existe un signe de localisation neurologique faisant craindre un hématome intra-parenchymateux (risque d'engagement cérébral). Elle n'est réalisée que si l'imagerie cérébrale est normale
	Traitement	Le traitement a pour objectif d'exclure l'anévrisme de la circulation par neuroradiologie interventionnelle ou chirurgie De nombreuses complications, aiguë ou tardive, sont possibles.

PSYCHIATRIE					
Définition	Névrose : conscience du trouble Psychose : inconscience du trouble				
« Anciennes névroses »	Trouble panique et trouble anxieux généralisé Agoraphobie, phobie sociale TOC (troubles obsessionnels compulsifs) : rumination (idée), crainte centrée sur un objet (saleté), impulsion avec actes répétitifs « conjuratoires » Etat de stress post-traumatique				
Délires	Le délire se construit sur des interprétations délirantes et les thématiques les plus fréquemment rencontrées sont celles de la persécution, de préjudice, de mépris ou d'atteinte des valeurs morales. Ce délire s'étend rarement au-delà du cercle relationnel proche du sujet et peut se compliquer d'évolution dépressive.				
Bouffée délirante aiguë (BDA)	Adulte jeune, adolescent, pas d'ATCD particulier, facteur déclenchant (stress, toxique...) Début brutal +++, syndrome délirant polymorphe : hallucinations, troubles du comportement, agitation Eliminer une cause organique : scanner cérébral, toxiques, bilan biologique... Evolution : 50% guérison totale, 25% récidive à distance, 25% schizophrénie				
Schizophrénie	0,5 à 1% de la population. Adolescent ou adulte jeune (< 35 ans) Psychose : maladie mentale dont la personne n'a pas conscience (pas une névrose) et qui provoque des troubles de la personnalité. Syndrome de désorganisation : troubles de la pensée, du langage, comportement « bizzareries ». Idées délirantes : hallucinations... Syndrome négatif : repli sur soi, perte de contact avec la réalité Risque : suicide et mise en danger +++/ Risque hétéo - agressif 1. Gestion de l'épisode aigu (hospitalisation/BDZ/ apparenté BZD/NL) 2. Choix et adaptation du TTT de fond (monothérapie par NL/ Evaluation efficacité et tolérance) 3. Phase de rémission, diminue risque de rechute, retentissement de la maladie et les EI (forme retard, ETP, réhabilitation sociale...)				
Trouble bipolaire	Caractère héréditaire. Adulte jeune. Cycle : syndrome dépressif et maniaque Syndrome dépressif : humeur dépressive/tristesse pathologique, anxiété, idée suicidaire + ralentissement psychomoteur + signes somatiques Syndrome maniaque : humeur exaltée (euphorique) + accélération psychique (coq à l'âne, jeu de mots) + signes somatiques (insomnie, jamais fatigué, prise de risques...) Risques : suicide, alcoolisme				
Prise en charge psychiatrique en urgence	Problème de l'hospitalisation : Le traitement ambulatoire doit être préféré à une hospitalisation, qui peut néanmoins être indiquée dans les cas suivants : - Lors d'une exacerbation anxieuse ou d'une décompensation dépressive - Lorsque la dangerosité du patient est importante (ex : présence d'un persécuteur désigné) Dans ce cas, l'hospitalisation se fait plutôt selon le mode de l'hospitalisation d'office puisque les troubles mentaux présentés constituent un danger imminent pour la sûreté des personnes. L'hospitalisation sur demande d'un tiers n'est pas recommandée du fait du risque que le tiers ne devienne le persécuteur désigné.				
EPILEPSIE					
Généralités	On appelle épilepsie la récurrence spontanée de crises épileptiques qui résultent d'une décharge anormale et simultanée de milliers de neurones. Elle se propage dans le cerveau et produit des symptômes caractéristiques et variables selon l'origine cérébrale et la propagation. Maladie cérébrale chronique = répétition des crises Prédisposition cérébrale 2ème maladie neurologique après Alzheimer				
Epidémiologie	On estime que 600 000 personnes souffrent d'épilepsie en France. Près de la moitié d'entre elles sont âgées de moins de 20 ans. A l'échelle internationale, l'incidence de la maladie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (selon le niveau de revenu et le système de soins du pays).				
Reconnaître une crise Causes de la crise TTT => éviter les récidives des crises	Manifestations brutales, transitoires par hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones hyperexcitables et de son éventuelle propagation. Prévalence : 0,5%. Enfant et sujet âgé (50% débute avant 10 ans) La tomographie par émissions de positons est l'une des neuro-imageries permettant de repérer précisément la zone du cerveau à l'origine de la crise 3 types de crises : - Crise partielle : le foyer épileptique est circonscrit à une zone limitée - Propagation de la crise : certaines crises partielles peuvent se généraliser - Crise généralisée : tous les neurones sont touchés. La crise peut être marquée par un début brutal. L'épilepsie est une affection caractérisée par une décharge simultanée d'une grande population de neurones.				
Clinique : crises d'épilepsie	<table><tr><th>Crises partielles : 75% des crises</th><th>Crises généralisées : 25% des crises</th></tr><tr><td>Crise partielle élémentaire (simple) Crise partielle complexe Crise partielle secondairement généralisée</td><td>Absence (petit mal) Myoclonie Clonie Crise tonique Crise tonico-clonique (grand mal) Crise atonique</td></tr></table>	Crises partielles : 75% des crises	Crises généralisées : 25% des crises	Crise partielle élémentaire (simple) Crise partielle complexe Crise partielle secondairement généralisée	Absence (petit mal) Myoclonie Clonie Crise tonique Crise tonico-clonique (grand mal) Crise atonique
	Crises partielles : 75% des crises	Crises généralisées : 25% des crises			
	Crise partielle élémentaire (simple) Crise partielle complexe Crise partielle secondairement généralisée	Absence (petit mal) Myoclonie Clonie Crise tonique Crise tonico-clonique (grand mal) Crise atonique			
	Diagnostic positif : EEG. Mais l'EEG normal n'écarte pas le diagnostic.				
Une décharge prenant naissance au niveau du cortex moteur dans la représentation de la main se traduira par un raidissement ou des secousses rythmiques du pouce et des doigts et se propagera vers la racine du bras Il pourra envahir une moitié du corps, voire les deux côtés selon les circonstances Mais si la décharge démarre dans la représentation sensitive de la main, le sujet ressentira des sensations anormales dans les doigts (fourmillements, picotements), qui pourront de même s'étendre. Une décharge dans le cortex auditif ou visuel produira des hallucinations ou illusions auditives ou visuelles, dans le cortex olfactif ou gustatif des hallucinations olfactives ou gustatives (mauvaise odeur ou mauvais goût). Lorsqu'elle démarre dans des régions corticales dites « associatives » (qui traitent des informations à un niveau plus complexe), la crise peut engendrer des manifestations plus élaborées comme des sensations de lévitation, des hallucinations de musiques ou de scènes visuelles. Dans les régions d'un degré hiérarchique encore supérieur, des hallucinations de mémoire (déjà vu, déjà vécu, réminiscences de souvenirs) ou des productions de langage anormales (jargon) peuvent être produites.					
Crises tonico-cloniques	Les crises tonico-cloniques sont souvent les crises qui effrayent le plus. Elles sont parfois considérées comme typiques de l'épilepsie et fréquentes, alors qu'elles ne représentent que 20% de l'ensemble des crises épileptiques. La crise débute par une phase tonique pendant laquelle la personne se raidit et peut pousser un cri au moment où l'air est expulsé des poumons par la contraction des muscles. Si la personne est debout, elle tombe. Elle peut se mordre la langue quand elle serre les dents et devient ensuite plus ou moins bleue (cyanosée). Cette phase tonique dure de 10 à 30 secondes La phase clonique : puis des secousses musculaires (clonies) vont apparaître, de plus en plus amples et de plus en plus lentes et qui dure habituellement de 30 à 60 secondes Quand les clonies s'arrêtent, la phase résolutive : la personne se détend, elle peut perdre ses urines et respire souvent avec bruit (stertor) Confusion post-critique : la personne peut récupérer une certaine conscience et puis s'endormir ou passer directement dans un sommeil plus ou moins profond et plus ou moins prolongé. Amnésie totale de la crise				
Crises généralisées	Une crise dite "généralisée" ou "Grand Mal" est caractérisée par des manifestations cliniques et électriques bilatérales et symétriques. Cette crise motrice, qui est la plus impressionnante, implique l'ensemble de la musculature squelettique et comporte une perte de conscience et des manifestations végétatives. Une autre forme de crise "généralisée" est "l'absence", encore appelée "Petit Mal". Ces crises se manifestent par une brusque rupture de la conscience qui apparaît comme un arrêt de toute activité pendant quelques secondes. Certains types d'absence sont accompagnés de "myoclonies", des secousses musculaires des racines des membres et de l'axe du corps qui peuvent entraîner une chute. Certaines crises généralisées sont en fait secondaires à la propagation dans le reste du cerveau de crises partielles : ce sont des crises "secondairement généralisées".				
Evolution	L'évolution la plus redoutée est l'état de mal épileptique qui se manifeste par des crises continues ou subintrantes (sans retour à la conscience) ≥ 5 min Urgence médicale +++. Risque vital : état de choc ... Buccolam buccal ou Valium IV				

Les épilepsies bénignes sont les plus fréquentes chez l'enfant d'âge scolaire, pouvant souvent laisser augurer d'un avenir sans crise.
Les crises de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (sphère bucco-faciale), une épilepsie propre à l'enfant, disparaissent spontanément et dans tous les cas à l'adolescence, en général sans séquelle.
2 à 3 crises/an et pendant 2 à 3 ans/ 100% guérison
Dans l'épilepsie d'absences, les crises sont des absences, plusieurs fois par jour mais pas toujours facilement repérables. Ce sont parfois les instituteurs qui les décèlent car l'enfant est « réveut » en classe ou a des « trous de mémoire ». Un TTT est à initier et permettra à l'enfant de suivre un parcours scolaire normal

Causes	Toxiques	Alcool, médicaments, sevrage		Recherches de toxiques	
	Trauma crânien	HED, HSD		IRM ou scanner	
	Tumeur cérébrale			IRM ou scanner	
	Vasculaire	AVC (hémorragique)			
	Métabolique	Hypoglycémie		Dextro, glycémie	
	Infectieux	Méningite, encéphalite		IRM ou scanner, PL	
	Idiopathique			EEG, FO	
Chez l'enfant « Encéphalopathies épileptiques »	Des formes rares et précoces d'épilepsie : Il existe de nombreuses pathologies se traduisant par des symptômes épileptiques et se manifestant très tôt Syndrome de West touche le nourrisson avant un an (M4-M7). Il associe des spasmes à divers troubles du développement psychomoteur : crises + régression psychomotrice Syndrome de Lennox-Gastaut se déclare un peu plus tard, entre 3 et 5 ans : crises (toniques ou absences) + troubles mentaux Syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) apparaît dans les premiers mois de l'existence Dans certains cas, les convulsions fébriles du nourrisson sans cause connue (comme une méningite ou d'autres infections) peuvent annoncer la survenue plus tardive d'une épilepsie				
Crise convulsive hyperthermique (CCH)	Pic entre 16 et 18 mois (6 mois-5 ans) Le risque de première CCH est accru si un apparenté de premier degré a eu des CCH (fratrie) Une crise tonico-clonique généralisée, d'une durée de 1 à 3 minutes (< 5mn) Crise unique dans 50% des cas Toujours rechercher la cause (méningite, encéphalite ...) Dès que fièvre : découvrir l'enfant, faire boire, Paracétamol 15mg/kg/6H Si convulse : Dégager l'espace, Protéger la tête, Mettre en PLS dès que possible (phase post critique, retour de la conscience), utilisation d'anticonvulsivant (si crise > 5 mn ou si récidives) : Valium en IR 0,5mg/kg renouvelable 1 fois ou Buccolam 2,5 ml per os et appel du SAMU				
PARALYSIE FACIALE					
Trajet du nerf facial	Le nerf est à la fois moteur et sensitif. Lors de la paralysie de la face, on doit savoir si elle est centrale (au niveau du cerveau) ou au niveau du trajet du nerf qui va jusqu'à la face. - La paralysie faciale centrale ne touche que la partie basse de la face - La paralysie faciale périphérique touche toute la face				
Clinique, diagnostic et traitement	Effacement des plis frontaux et sourcil Signes de Charles Bell : inoclusion palpébrale et éversion de l'œil (en haut et en dehors) Effacement du pli nasogénien A la contraction (sourire) : inversion de l'inoclusion labiale (fume la pipe) Ouverture de la commissure labiale				
	Paralysie faciale périphérique (PFP)		Paralysie faciale centrale (PFC)		
	Atteinte des fibres du VII homolatérale au côté paralysé		Atteinte controlatérale au côté paralysé		
	Atteinte faciale et inférieure de l'hémiface homolatérale		PF sur le territoire inférieur		
	Signe de Charles Bell (œil ouvert) du côté paralysé		Pas de signes de Charles Bell		
	Traits du visage attiré du côté sain		Associé à une hémiplégie		
	La paralysie faciale aiguë idiopathique, « a frigore », est la cause la plus fréquente des PFP (50% des cas). Elle s'installe brutalement, souvent le matin au réveil, d'emblée maximale ou se complétant en moins de 48h. Elle est volontiers précédée de douleurs rétro-auriculaires et peut s'accompagner d'une hyperaccousie. Dans environ 1/3 des cas, le malade signale une sensation d'engourdissement de la face. Surtout, elle est totalement isolée, le reste de l'examen clinique est strictement normal, en particulier les autres nerfs crâniens. L'évolution spontanée est favorable dans la plus grande majorité des cas 80% des cas en 1 mois et 15% des cas lente et incomplète La complication est oculaire = kératite, ulcération de la cornée La récupération débute en 8 à 15 jours et la guérison est obtenue en moins de 2 mois dans la plupart des cas. Dans 5 à 10% des cas, la récupération est lente et incomplète, pouvant laisser des séquelles : persistance du déficit (esthétique), mouvements syncinétiques (le gonflement des joues entraîne la fermeture de l'œil), ou plus rarement syndrome des larmes de crocodile, secondaire à une réinnervation aberrante (larmolement lors du repas). Le traitement de la PF a frigore est dominé par la prévention des complications oculaires : protection oculaire nocturne par un pansement occlusif, instillation 3 fois par jour d'un collyre antiseptique. L'efficacité de la corticothérapie n'est pas prouvée. Elle est préconisée si la PF date de moins de 24h.				
NEURALGIE DU TRIJUMEAU					
Douleur unilatérale dans le territoire du V2 ++, intense en salves paroxystiques (sec), déclenchée par effleurement d'une « zone gâchette » On peut voir : hypoesthésie faciale, réflexe cornéen ? Bilan : éliminer une sclérose en plaque, pathologie neurologique... Faire IRM cérébrale					
TRAUMATISME CRÂNIEN (TC)					
	Hématome extra-dural (HED)	Hématome sous-dural (HSD) aigu	Hématome sous-dural (HSD) chronique	Hématome intra-cérébral	
Description	Sujet jeune : sang entre os et dure-mère (déchirure de l'artère méningée)	Sujet âgé : rupture d'une veine, sang entre dure-mère et arachnoïde	Sujet âgé : rupture d'une veine, sang entre dure-mère et arachnoïde	Contusion hémorragique du parenchyme	
Clinique	Intervalle libre puis troubles de conscience dans les 24h après TC	Troubles de conscience et déficit moteur immédiats	Signes cliniques retardés de quelques semaines	Troubles de conscience et déficit focal immédiats	
Scanner	Hyperdensité extra-parenchymateuse	Hyperdensité en croissant	Hypodensité en croissant	Hyperdensité intra-parenchyme	
Traitement	Evacuation neurochirurgicale	Evacuation neurochirurgicale	Evacuation neurochirurgicale	Evacuation neurochirurgicale	
SYNDROME DE SILVERMAN = SYNDROME DU BEBE SECQUE : Souvent dû aux secousses de la tête du bébé → trauma crânien + fractures du cubitus, des côtes... Signalement judiciaire					
AUTISME DE L'ENFANT					
Garçons > Filles, ATCD familiaux Syndrome autistique : anomalies de la communication et des interactions sociales (isolement autistique avec retrait, évitement du contact oculaire, indifférence...) et troubles du langage (mutisme, écholalie) Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts et activités : troubles intellectuels, bizarreries (cris, marche sur pointe des pieds, automutilations...), réactions anxieuses, retard de propreté, troubles du sommeil ... Diagnostic par pédopsychiatre après entretiens Éliminer par diagnostic différentiel avec examen clinique complet et bilan : ORL (surdité), orthophonie, ophtalmologie (cécité), IRM cérébrale, EEG, génétique (recherche de mutation X fragile), infectieux (TORSCH), métabolique, endocrinologie Facteurs de mauvais pronostic : fille, gravité du retard mental, entourage familial, précocité d'apparition des troubles, profondeur du retard de langage, épilepsie associée Prise en charge pluridisciplinaire symptomatique difficile et lourde					

SYNDROME DEMENTIEL

Définition	La démence est un syndrome défini par la présence simultanée des deux critères suivants : - Altération durable d'une ou plusieurs fonctions supérieures : cognitives (ou fonctions intellectuelles : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement, etc...) et/ou comportementales (personnalité, affects, régulation des comportements sociaux, etc...) - Les troubles -ci-dessus sont suffisamment sévères pour entraîner, indépendamment des autres atteintes (de la motricité, par exemple), une altération de l'autonomie dans la vie quotidienne = retentissement sur la vie quotidienne	
Démences dégénératives primitives (1 ^{ère} cause)	Les causes des démences sont dominées par les maladies neurodégénératives (70 à 90% des démences) et surtout par la maladie d'Alzheimer (plus de 70% des démences neurodégénératives), maladie de Parkinson, chorée de Huntington Les démences dégénératives sont des démences dont la cause n'est pas directement liée à un mécanisme carentiel, métabolique, vasculaire, inflammatoire, tumoral, infectieux, toxique ou traumatique La neurodégénérescence est un processus pathologique conduisant à la perte lente mais inexorable des cellules nerveuses. Les causes à la perte lente mais inexorable des cellules nerveuses. Les causes sont multiples (la plupart du temps, il s'agit de protéinopathies). Il ne faut pas confondre la neurodégénérescence avec le vieillissement normal.	
Démences secondaires	Démence vasculaire (2 ^{ème} cause) : terrain cardiovasculaire Démence toxique et carentielle (3 ^{ème} cause) : alcool, carence en B12, folates, hypothyroïdie Démence infectieuse : VIH, syphilis, Creutzfeldt-Jakob (Prion) Démence neurologique : HSD chronique, tumeur cérébrale La maladie de Creutzfeld-Jakob appartient au groupe des affections à prions, pathologies très rares liées à une isoforme anormale d'une petite particule protéique dépourvue d'acide nucléique : le prion, résistant aux agents inactivants des bactéries et des virus. Elle se caractérise à l'anatomopathologie par une atrophie cérébrale, une dégénérescence spongieuse avec perte neuronale et gliose sévères du cortex cérébral et des noyaux gris centraux. C'est une maladie transmissible à déclaration obligatoire. Affection habituellement sporadique chez le sujet âgé, elle se manifeste parfois plutôt vers l'âge de 50 ans	
Diagnostic	Eliminer un diagnostic différentiel : - Confusion mentale : début aigu, trouble de la conscience - Dépression, troubles du sommeil (insomnie et apnées du sommeil), anxiété chronique, prise de psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, hypnotiques, etc...) peuvent donner des troubles de l'attention et des fonctions exécutives retentissant sur le fonctionnement de la mémoire La maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique car c'est la 1^{ère} cause de démence (environ un million de personnes en France), sa prévalence est en augmentation régulière, la morbidité est majeure (perte d'autonomie pour le patient, souffrance pour les aidants) et son coût socio-économique est massif (soins chroniques très coûteux au domicile ou en institution). La cause de la maladie n'est pas identifiée mais la cascade biologique conduisant à la mort progressive des neurones est de mieux en mieux connue. Trois grandes anomalies neuropathologiques caractérisent l'affection : – l'accumulation anormale de protéines β-amyloïdes en amas extracellulaires (« plaque amyloïde » ou « plaque sénile ») ; celles-ci sont surtout présentes dans les cortex cérébraux associatifs (cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux) – l'accumulation anormale dans les prolongements neuronaux de protéines TAU anormalement hyperphosphorylées formant les dégénérescences neurofibrillaires ; ces dégénérescences neurofibrillaires sont trouvées en grande quantité dans les régions temporales internes (hippocampes en particulier) ; – la perte des neurones dont les prolongements ont préalablement été le siège des dégénérescences neurofibrillaires ; cette perte cellulaire, lorsqu'elle est massive, conduit à l'atrophie des régions affectées. Âge $\geq$ 65 ans. Début insidieux et évolution chronique sans trouble de la vigilance. Troubles mnésiques (faits récents) Syndrome aphaso-apraxo-agnosique (parole, mouvements volontaires, reconnaissance). Retentissement sur la vie quotidienne ou sociale Aggravation progressive Les facteurs de risque ne sont pas identifiés dans leur ensemble : certains sont génétiques, certains sont environnementaux ou liés au mode de vie (par exemple, les facteurs de risque cérébro-vasculaire et le faible niveau d'éducation) IRM cérébrale : - Cerveau sain : pas d'atrophie des hippocampes - Patient Alzheimer : atrophie hippocampique bilatérale. Atrophie corticale et sous-corticale Arguments positifs par détection des biomarqueurs de la pathologie Alzheimer : - Dosage dans le LCR des taux de la protéine βamyloïde (Aβ42) et de Tau hyperphosphorylée (Tau-p). - Le profil typique est une baisse massive d'Aβ42 et une augmentation de Tau-p Arguments négatifs par la pratique d'un bilan biologique plasmatique - Le bilan minimal comprend : NFS-plaquettes, VS, ionogramme plasmatique, calcémie, TSH et glycémie à jeun. - Selon le contexte, ajouter : B12/folates, sérologie syphilitique et VIH.	
		
	Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer symptomatique. Le MMS (Mini Mental Status) est un outil d'évaluation de la sévérité de l'atteinte clinique	
Phases	Plainte mnésique	La plainte mnésique est, de loin, le symptôme conduisant à évoquer le diagnostic. - Il s'agit d'un oubli à mesure (par exemple, le patient fait répéter plusieurs fois la même chose) témoignant de l'incapacité à former un souvenir durable à partir d'un événement vécu (c'est le trouble de la consolidation en mémoire épisodique). Il n'est pas rare que le patient minimise la plainte (« anosognosie ») alors que l'entourage s'en inquiète. - A l'épreuve des cinq mots, les patients présentant un trouble de la consolidation en mémoire épisodique ne sont pas capables de donner les cinq mots après un délai de quelques minutes. Surtout, ils ne sont pas aidés par les indices de catégorie. Cela suggère qu'ils n'ont pas enregistré les mots.
	Phase démentielle	L'autonomie est significativement altérée pour les gestes de la vie quotidienne (courses, toilette, habillage, repas, gestions des biens, etc.). Outre les troubles de la mémoire, il existe une atteinte plus ou moins sévère des fonctions instrumentales (syndrome dit « aphaso-apraxo-agnosique ») et des fonctions exécutives. Ces nouvelles atteintes cognitives reflètent l'extension des lésions aux régions corticales associatives (cortex préfrontal, pariétal et temporal externe).
	Phase très avancée de la maladie (démence sévère)	La perte de l'autonomie est totale. Souvent, les patients sont en institution. Cette phase précède la fin de vie et survient en moyenne 7 à 8 ans après la détection des premiers symptômes de la maladie Outre les troubles touchant l'ensemble des fonctions cognitives (et pouvant aller jusqu'à la non-reconnaissance des proches), il peut exister des troubles du comportement (agitation) Apathie, hallucinations, déambulation, trouble du sommeil et de l'appétit, trouble du contrôle des sphincters) et d'autres signes neurologiques (épilepsie, myoclonies, trouble de la marche et de la posture avec chutes, syndromes pyramidal et extrapyramidal). Le décès survient par une complication générale due à l'état grabataire (surinfection bronchique, suite d'une chute avec allitement prolongé...) ou par mort subite.
Traitement	- Il est actuellement purement symptomatique mais les perspectives futures (essais cliniques) vont dans le sens d'un blocage le plus précoce possible de la cascade biologique conduisant à la mort cellulaire (approche de neuroprotection) - Test thérapeutique aux antidépresseurs - Anticholinestérasiques Traitement non médicamenteux : la plupart de ces mesures ont pour but : - D'éviter le retrait social et l'absence de stimulation physique et cognitive - De soutenir les familles, souvent épuisées par la prise en charge chronique. - Aides humaines/intervention de tiers - Aides financières et médico-légales (tuteur)	

ETAT CONFUSIONNEL ET TROUBLE DE LA CONSCIENCE	
Urgence diagnostic et thérapeutique. Trouble aigu des fonctions supérieures traduisant une souffrance cérébrale habituellement transitoire et réversible Terrain : sujet âgé, éthyliques, polymédicamenté Altération de la conscience : fluctuante (aggravation le soir et la nuit). Vigilance altérée : troubles de l'attention et de la concentration - DTS (désorientation temporo-spatiale) et inversion du rythme nyctéméral - Troubles de la mémoire (faits anciens et récents) - Perplexité anxieuse - Onirisme : hallucinations visuelles - Troubles du sommeil, agitation, stupeur... Différence avec la démence où la vigilance est normale, pas de fluctuation, début insidieux. Causes : alcool (DT, encéphalopathie), toxiques, hypoglycémie, fièvre élevée, trauma crânien Rechercher chez le sujet âgé : globe vésical (rétention urine, fécalome, infection (urinaire)	
ANOREXIE MENTALE	
Généralités	Adolescente ou adulte jeune, dans les pays riches Triade des 3A : Anorexie (restrictive et/ou purgative par diurétiques, laxatifs ou vomissements), Amaigrissement et Aménorrhée (primaire ou secondaire) Besoin de contrôle, peur de grossir, préoccupation pondérale, restriction culinaire (tri des aliments, cuisine pour les autres...), hyperactivité intellectuelle et physique (sport, excellence dans les études). Déni de la maigreur Dénutrition : problèmes au niveau des phanères, escarres Hypoermétabolisme : bradycardie, hypothermie, hypotension artérielle Hypokaliémie, hyponatrémie Guérison dans 50% des cas, 10% de décès, 25% de chronique (boulimie). Attention à la dépression et au suicide +++ (1^{ère} cause de décès par suicide)
Diagnostic différentiel	MCI, maladie coeliaque, endocrinologique (thyroïde, surrénale, diabète), dépression Faire le bilan biologique,IRM ou scanner cérébral (recherche d'une autre étiologie et retentissement de la maladie)
SYNDROME DE LA QUEUE DE CHEVAL	
La moelle épinière s'arrête au niveau de L2. En dessous s'appelle la « queue de cheval » avec les nerfs qui innervent le bas. La hernie du disque va comprimer la queue de cheval, au niveau du disque intervertébral. → Atteinte des racines de L2 à S5 : touche les membres inférieurs, périnée, OGE, sphincters - Douleur mécanique uni ou pluri radiculaire - Déficit moteur (membres inférieures) : paraplégie - Abolition des ROT - Déficit sensitif : anesthésie en selle (périnée) +++ - Troubles génito-urinaires IRM +++ de la moelle en urgence. Etiologie : hernie discale, hématome local, tumeur, canal lombaire étroit. Traitement : urgence neuro-chirurgicale +++	
MUSCLE : MYOPATHIES	
Généralités	2 groupes de myopathies : - Les myopathies d'origine génétique comprennent les dystrophies musculaires progressives, les myopathies congénitales et les myopathies métaboliques - Les myopathies acquises surviennent sur un muscle antérieurement sain et regroupent les myopathies toxiques et médicamenteuses, les myopathies inflammatoires et les myopathies endocrinienne Il faut aussi savoir penser à une maladie musculaire dans certaines circonstances : - Hypotonie néonatale myopathies congénitales) - Lorsque l'examen est normal et que les symptômes sont intermittents, à type d'intolérance à l'exercice musculaire (myopathies métaboliques) - Devant une anomalie de la relaxation musculaire (myotonie) Recherche un déficit et s'assurer d'emblée qu'il répond aux critères du syndrome myogène par sa prédominance proximale l'absence de fasciculations, l'absence de troubles sensitifs, le respect prolongé des réflexes ostéotendineux Préciser la topographie du déficit au niveau des membres Rechercher d'autres signes que l'atteinte musculaire squelettique (altération de l'état général, signes cutanés ou articulaires, signes cardiaques ou respiratoires, signes neurologiques centraux. - L'âge d'apparition et le profil évolutif. L'ancienneté des symptômes n'est pas toujours facile à déterminer, d'où l'intérêt de s'aider de repères biographiques (période néonatale, âge des acquisitions motrices, gymnastique scolaire, aptitude au service national...) pour dater les difficultés motrices. Un déficit progressif des membres inférieurs débute d'abord par une difficulté à courir, monter les escaliers puis se relever de l'accroupissement - Le lever d'une chaise nécessite ensuite l'aide des mains (signe du tabouret) et le périmètre de marche se réduit progressivement. A un stade plus avancé, surviennent les chutes et l'usage d'une canne devient nécessaire. - L'existence éventuelle d'antécédents familiaux et le mode de transmission (arbre généalogique) - L'élévation du taux sérique de la créatine kinase (CK) est le reflet de la nécrose des fibres musculaires mais elle n'a aucune spécificité. Elle peut manquer dans d'authentiques myopathies. A l'inverse une élévation modérée (2 à 3 fois la normale) chez un sujet totalement asymptomatique est rarement le reflet d'une maladie musculaire - L'examen électrophysiologique : Electromyogramme (EMG) : - L'imagerie musculaire (scanner ou IRM) offre l'intérêt d'une analyse plus précise des muscles atteints - La biopsie musculaire : effectuée sous anesthésie locale, est un examen déterminant mais elle a ses limites et ne permet pas de conclure au diagnostic dans tous les cas. Elle ne devra jamais porter sur un muscle trop atteint (le tissu musculaire est remplacé par du tissu conjonctif et adipeux), ni sur un muscle récemment exploré par un EMG car l'aiguille peut induire une nécrose focale des fibres musculaires avec infiltrat inflammatoire. Surtout, son interprétation n'est fiable qu'en fonction du contexte clinique
Dystrophies musculaires progressives	Déficit héréditaire d'aggravation lente : la maladie de Steinert la plus fréquente. Se révèle à 25 ans Amyotrophie des muscles distaux des membres supérieurs et inférieurs, face, cou Myotonie : caractéristique, qui est une lenteur à la décontraction musculaire : après effort de préhension le malade a du mal à desserrer les doigts Calvitie précoce, cataracte bilatérale, TDR cardiaques Le diagnostic se fait avec l'EMG. Recherche de la mutation génétique spécifique le la maladie
Dystrophie musculaire de Duchenne	Hérédité récessive liée à l'X en rapport avec une mutation dans le gène codant pour la dystrophine (protéine présente dans les fibres musculaires) C'est la plus fréquente des myopathies chez l'enfant (1/3 500 nouveau-nés masculins). Elle débute entre 3 et 5 ans par des troubles de la marche, des chutes et des difficultés à la montée des escaliers. Le déficit musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs, le petit garçon se relève du sol en prenant appui sur ses cuisses pour redresser le tronc (signe de Gowers) L'hypertrophie musculaire (mollets, langue) est caractéristique mais inconstante Un retard mental est observé dans 40% des cas L'autonomie de la marche est perdue vers l'âge de 10 ans et des complications orthopédiques s'installent (rétractions, déformation du rachis) tandis que progresse la faiblesse des membres supérieurs qui compromet tous les gestes de la vie quotidienne Le pronostic vital est engagé du fait de l'atteinte constante des muscles respiratoires et cardiaques (cardiomyopathie dilatée)
Myopathies congénitales	Trouble de la maturation des fibres musculaires pendant la période fœtale. Peut se manifester dès la naissance par une hypotonie néonatale ou se révéler plus tard. Diagnostic par la biopsie musculaire
Myopathies métaboliques	Dysfonctionnement d'une étape du métabolisme des sucres (glycogénose) ou des graisses (lipidoses) au sein des muscles Soit rhabdomyolyse aiguë, soit intolérance musculaire à l'effort , crampes musculaires
Myopathies acquises	Plus fréquentes et curables. Myopathies inflammatoires : - La polyomyosite : déficit proximal musculaire des membres, myalgies, arthralgies, dysphagie - La dermatomyosite : signes cutanés et troubles musculaires Diagnostic se fait par la biopsie musculaire, attention à rechercher une autre pathologie associée (lupus, cancer) Myopathies toxiques et médicamenteuses : aiguës et redoutables avec rhabdomyolyse Myopathies endocrinienne : thyroïde ou hypercorticisme

MYASTHENIE

Elle atteint surtout des adultes

Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, dans une proportion de 3 pour 2, surtout entre 20 et 30 ans, alors qu'au-dessus de 60 ans les cas masculins sont les plus fréquents. La plupart des cas sont sporadiques

Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort ou fatigabilité.

La faiblesse musculaire ainsi provoquée tantôt se limite aux muscles directement mis en action au cours de l'effort, tantôt se manifeste à distance d'eux.

La fatigabilité s'accroît au cours de la journée. Cette fatigue se corrige au repos.

Un caractère essentiel de ce phénomène est sa correction sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. Le froid l'améliore.

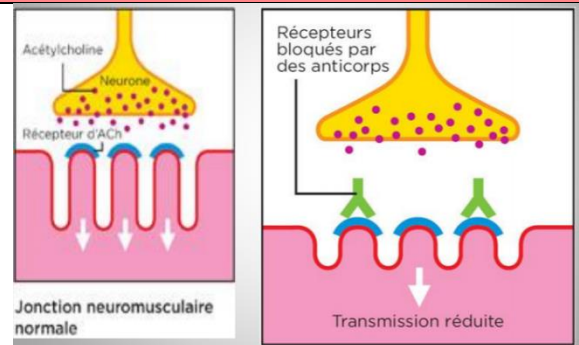
L'atteinte de la musculature oculo-palpébrale est évocatrice. Le ptosis est unilatéral au début et peut se bilatéraliser par la suite, restant éventuellement asymétrique. Parfois présent dès le réveil, il a tendance à augmenter en fin de journée. Il s'accompagne ou non d'une diplopie, le plus souvent intermittente.

Ptosis et diplopie sont augmentés par la fatigue, la lumière et la fixation d'un objet. La musculature pupillaire est indemne.

L'atteinte des muscles d'innervation bulbaire, retentit sur la phonation, la mastication et la déglutition (fausses routes) et atteinte des muscles respiratoires (IRA)

La recherche des anticorps anti-récepteurs d'Ach. Ils sont présents chez 85 à 90% des malades avec myasthénie généralisée et chez 50% de ceux avec myasthénie oculaire. Les taux sont variables et il n'existe pas de corrélation avec la gravité de la maladie.

Le scanner thoracique explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin



Evolution

Chronique : succession de poussées et de rémissions

Grossesse : 30% d'aggravation en post-partum

Risque vital si crise myasthénique

Gravité de l'atteinte de la musculature respiratoire (détresse aiguë : crise myasthénique) +++

VERTIGES

Périphérique (nerf VIII) ou central (cerveau) ?

Périphérique : vertige rotatoire franc, nystagmus unidirectionnel (secousse rapide horizontale ou verticale de l'œil), et signes auditifs associés (surdité, acouphènes)

Central : le contraire et signes neurologiques centraux

Avec surdité :

- Maladie de Ménière : adulte jeune, grand vertige rotatoire prolongé (quelques heures) + vomissements avec des acouphènes + surdité de perception + plénitude de l'oreille et évolution par poussée

- Neurinome de l'acoustique (VIII) : tumeur bénigne à croissance lente avec vertiges modérés, surdité de perception d'installation progressive

= à évoquer systématiquement devant toute hypoacousie unilatérale et/ou vertige et/ou surdité asymétrique

Traitement : chirurgie ou radiothérapie

Sans surdité :

- Vertiges paroxystiques bénins et positionnels : vertige intense mais bref

- Névrite vestibulaire : vertige de quelques jours (contexte viral)

Surdité

Oreille externe : bouchon cérumen, Trauma (coton tige, otite externe)

Oreille moyenne : OSM, Cholestéatome (lyse osseuse, otorrhée purulente), Otospongiose (ankylose de l'étrier)

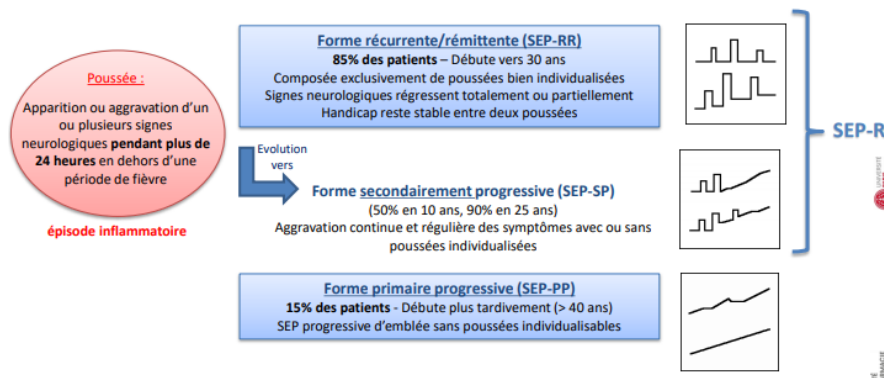
Oreille interne : Ménière, neurinome acoustique, Surdité brusque idiopathique unilatérale, Isolée (corticothérapie rapide)

PHARMACIE CLINIQUE : SCLEROSE EN PLAQUES

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie neurologique et évolutive. 100 000 personnes en France sont atteintes de sclérose & ues. C'est une maladie du jeune adulte, diagnostiquée le plus souvent entre 25 et 35 ans. En France, ¼ des malades sont des femmes. Les symptômes sont variés, souvent invisibles : extrême fatigue, problèmes de concentration et de mémoire, troubles de la marche... Aucun traitement ne guérit la SEP, certains existent pour améliorer le quotidien des malades. C'est une maladie handicapante pour 50% des patients : 1^{ère} cause de handicap neurologique du sujet jeune

- Après 8 ans : gêne à la marche
- Après 15 ans : canne
- Après 30 ans : fauteuil roulant



Les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent ainsi :

- Les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM
- Les **SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR)** caractérisées par une activité inflammatoire avec des épisodes démyélinisants (poussées) entrecoupés de périodes de rémission
- Les SEP secondairement progressives (SEP-SP) avec poussées, formes évolutives des SEP-RR caractérisées par une progression continue d'un handicap irréversible sur laquelle se greffent des poussées.

Les SEP-R sont dites actives quand la récurrence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révèlent une activité inflammatoire soutenue. Les SEP-R définies comme très actives incluent les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP
- Ou patients présentant une SEP-R sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 (ou plusieurs) lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Traitement des poussées

Objectifs thérapeutiques : réduire la durée et l'intensité de la poussée/accélérer la récupération :

Repos + corticothérapie IV : Méthylprednisolone : 1g/jour en perfusion IV sur 3 heures, pendant 3 à 5 jours

Efficacité : traitement symptomatique, pas d'effet préventif sur les poussées ultérieures et sur la progression de la maladie

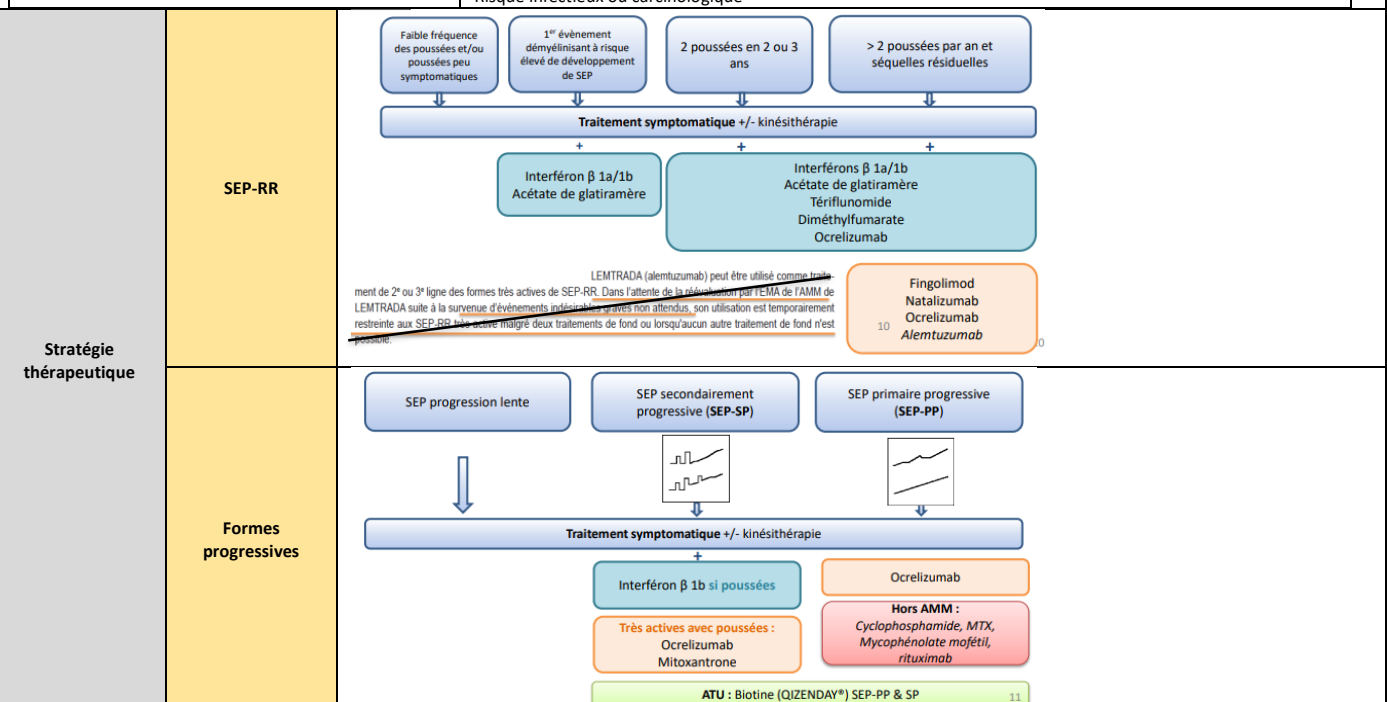
Contre-indications : tout état infectieux ; hypersensibilité, états psychotiques non contrôlés par un traitement

Vaccins vivants **Mais pas de cure de méthylprednisolone dans le mois suivant un vaccin vivant atténué**

Traitement de fond des SEP-R

Objectifs thérapeutiques : diminuer la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap. *Uniquement de la monothérapie*

1 ^{ère} intention	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} intention
Interférons bêta 1a/1b Acétate de glatiramère Térfunomide Diméthylfumarate Ocrelizumab	Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab Mitoxantrone Alemtuzumab
	Formes très actives et formes agressives . Augmentation de l'efficacité et diminution de la tolérance Risque infectieux ou carcinologique



Traitements de 1 ^{ère} intention des SEP-R	Interférons β1a/1b : injectable Acétate de glatiramère : injectable Térfiflunomide : per os Diméthylfumarate : per os Ocrelizumab : injectable, réserve à l'usage hospitalier Sont des médicaments d'exception . Prescription réservée aux neurologues . Surveillance particulière																	
	Interférons bêta 1a/1b	Médicaments d'exception, prescription réservée aux neurologues, surveillance particulière → Chef de file																
			<table><tr><th>Spécialité</th><th>Présentation/dosage</th><th>Posologie/voie d'administration</th></tr><tr><td rowspan="3">IFN β-1a</td><td>Avonex® 2-8° C 1 semaine < 30° C</td><td>Seringues, stylo prérempli(e)s : 30 µg 30µg, IM, 1 fois/semaine</td></tr><tr><td>Rebif® 2-8° C</td><td>Seringues, stylos prérempli(e)s : 8,8 ; 22 ; 44 µg 22 ou 44µg, SC, 3 fois/semaine</td></tr><tr><td>Piégridy® 2-8° C (2015)</td><td>Cartouches (multidoses) : 22 ; 44 µg/mL Seringues ou stylos pré-rempli(e)s : 63µg (orange), 94µg (bleu) ou 125µg (gris) SC J0 63µg J14 94µg J28 125µg puis 125µg 1 fois/2 semaines</td></tr><tr><td rowspan="2">IFN β-1b</td><td>Bétaféron® < 25° C</td><td>Poudre + solvant + seringues adaptables au flacon : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/ tous les 2 jours</td></tr><tr><td>Extavia® < 25° C</td><td>Poudre + solvant + seringue : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/tous les 2 jours</td></tr></table>	Spécialité	Présentation/dosage	Posologie/voie d'administration	IFN β-1a	Avonex® 2-8° C 1 semaine < 30° C	Seringues, stylo prérempli(e)s : 30 µg 30µg, IM, 1 fois/semaine	Rebif® 2-8° C	Seringues, stylos prérempli(e)s : 8,8 ; 22 ; 44 µg 22 ou 44µg, SC, 3 fois/semaine	Piégridy® 2-8° C (2015)	Cartouches (multidoses) : 22 ; 44 µg/mL Seringues ou stylos pré-rempli(e)s : 63µg (orange), 94µg (bleu) ou 125µg (gris) SC J0 63µg J14 94µg J28 125µg puis 125µg 1 fois/2 semaines	IFN β-1b	Bétaféron® < 25° C	Poudre + solvant + seringues adaptables au flacon : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/ tous les 2 jours	Extavia® < 25° C	Poudre + solvant + seringue : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/tous les 2 jours
		Spécialité	Présentation/dosage	Posologie/voie d'administration														
		IFN β-1a	Avonex® 2-8° C 1 semaine < 30° C	Seringues, stylo prérempli(e)s : 30 µg 30µg, IM, 1 fois/semaine														
			Rebif® 2-8° C	Seringues, stylos prérempli(e)s : 8,8 ; 22 ; 44 µg 22 ou 44µg, SC, 3 fois/semaine														
			Piégridy® 2-8° C (2015)	Cartouches (multidoses) : 22 ; 44 µg/mL Seringues ou stylos pré-rempli(e)s : 63µg (orange), 94µg (bleu) ou 125µg (gris) SC J0 63µg J14 94µg J28 125µg puis 125µg 1 fois/2 semaines														
		IFN β-1b	Bétaféron® < 25° C	Poudre + solvant + seringues adaptables au flacon : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/ tous les 2 jours														
			Extavia® < 25° C	Poudre + solvant + seringue : 250 µg/mL 250µg, SC, 1 fois/tous les 2 jours														
	Efficacité	- Réduction de 30% de la fréquence des poussées - Réduction du nombre de lésions visibles à l'IRM (60%) - Peu ou pas d'efficacité démontrée sur la progression du handicap																
Contre-indications	- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux IFN β - Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires - Décompensation d'une insuffisance hépatique (IFN β-1b)																	
Effets indésirables	- Syndrome pseudogrippal : myalgies, fièvre, frissons, hypersudation, asthénie, céphalées et nausées - Réactions cutanées au point d'injection : érythème transitoire, induration, prurit - Syndrome dépressif, anxiété, tentative de suicide - Apparition d'Ac neutralisants → Diminution de l'efficacité - élévation transitoire des transaminases - Leucopénie, lymphopénie, thrombopénie - Réactions d'hypersensibilité																	
Interactions médicamenteuses	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée																	
	Acétate de glatiramère : Copaxone®	Médicaments d'exception, prescription réservée aux neurologues , surveillance particulière																
			<table><tr><th>Spécialité</th><th>Présentation/dosage</th><th>Posologie/voie d'adm</th></tr><tr><td>Acétate de glatiramère Copaxone® (+ 2° C à + 8° C)</td><td>Seringues préremplies : 20mg/ml & 40mg/mL</td><td>20mg, SC, 1 fois/jr 40 mg, SC, 3 fois/sem</td></tr></table>	Spécialité	Présentation/dosage	Posologie/voie d'adm	Acétate de glatiramère Copaxone® (+ 2° C à + 8° C)	Seringues préremplies : 20mg/ml & 40mg/mL	20mg, SC, 1 fois/jr 40 mg, SC, 3 fois/sem									
Spécialité		Présentation/dosage	Posologie/voie d'adm															
Acétate de glatiramère Copaxone® (+ 2° C à + 8° C)		Seringues préremplies : 20mg/ml & 40mg/mL	20mg, SC, 1 fois/jr 40 mg, SC, 3 fois/sem															
		Efficacité	- Comparable aux IFN-β sur la réduction de la fréquence des poussées - Pas d'efficacité démontrée sur la progression du handicap (HAS 2010) - En pratique : alternative en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IFN-β															
	Contre-indications	Hypersensibilité																
	Effets indésirables	- Réactions cutanées au point d'injection : érythème transitoire, induration, prurit - Réactions immédiates post-injection transitoires : vasodilatation, bouffées de chaleur, sensation d'oppression thoracique ou douleur thoracique, dyspnée, palpitations - Apparition d'Ac neutralisants - élévation des enzymes hépatiques - Leucopénie, thrombopénie																
	Interactions médicamenteuses	Non évaluées																
	Térfiflunomide : Aubagio®	Médicaments d'exception, prescription réservée aux neurologues , surveillance particulière																
		Indications	Traitement des adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). Alternative thérapeutique par voie orale aux interférons β et à l'acétate de glatiramère.															
		Efficacité	Diminution des poussées de 32% Diminue le risque de progression de 30%															
		Modalités	Administration par voie orale, comprimé pelliculé, 1 prise/jour. Conservation à température ambiante															
		Contre-indications	- Hypersensibilité - Insuffisance hépatique et rénale sévères - Grossesse, allaitement, absence de contraception efficace (tératogène) - Infection sévère, insuffisance médullaire, immunodéficience sévère															
		Effets indésirables	- Troubles digestifs : nausées, diarrhées - Amincissement/chute de cheveux - Augmentation de la pression artérielle - Diminution de lymphocytes, augmentation des enzymes hépatiques - Infections (sphère ORL, voies urinaires)															
		Interactions médicamenteuses	- Association déconseillée avec les vaccins vivants atténués - PE : topiques gastro-intestinaux, antiacides															
	Diméthyl fumarate : Tecfidera®	Médicaments d'exception, prescription réservée aux neurologues, surveillance particulière																
		Indications	Traitement des adultes atteints de formes rémittentes récurrentes de scléroses en plaques (SEP-RR). Alternative thérapeutique par voie orale aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.															
		Efficacité	Diminue les poussées de 44 à 53% Diminue le risque de progression de 38%															
		Modalités	Voie orale, gélules gastro-résistantes. Posologie : 120 mg le matin et soir, pendant 7 jours puis 240mg matin et soir. Conservation à température ambiante															
		Contre-indications	- Hypersensibilité - LEMP suspectée ou confirmée															
		Effets indésirables	- Troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales - Bouffées congestives avec apparition possible de rougeurs et démangeaisons - Diminution de lymphocytes, augmentation de transaminases, augmentation de protéinurie															
		Interactions médicamenteuses	- Association à prendre en compte avec les vaccins vivants atténués															
L'encoencéphalopathie multifocale progressive : maladie démyélinisante du SNC liée à la réactivation du virus JC. Troubles de la coordination, troubles du langage, pertes de mémoire, troubles de la vision, faiblesse musculaire des bras et des jambes.																		

Traitements de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} intention des SEP-R	Fingolimod : per os Natalizumab* Ocrelizumab* Mitoxantrone* Alemtuzumab * Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux neurologues. Surveillance particulière Pour les formes très actives et les formes agressives → Risque infectieux ou carcinologique		
	Gilenya® (Fingolimod)	Médicaments d'exception, prescription réservée aux neurologues, surveillance particulière	
		Spécialité	Présentation/dosage
		Gilenya®	Gélule 0,5 mg
		Posologie/ voie d'administration	1 gélule / jour
		Indications	En monothérapie dans les formes très actives de SEP-RR : - Malgré un traitement bien conduit par au moins 1 traitement de fond - SEP sévères et d'évolution rapide, définies par > 2 poussées invalidantes sur un an
Efficacité	Réduction de 50% du taux annuel de poussées au-delà de 2 ans Réduction de 30% de la progression du handicap au-delà de 2 ans		
Modalités	Administration : 1 ^{ère} administration sous surveillance médicale → ECG et PA avant l'administration puis toutes les heures pendant 6 heures		
Contre-indications	- Syndrome d'immunodéficience connu, infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose). - Cancers diagnostiqués en évolution - Insuffisance hépatique sévère - Hypersensibilité - Patients présentant des maladies cardiaques (11/2017) - Femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace (09/2019)		
Effets indésirables	- Troubles du rythme, hypertension - Lymphopénie, leucopénie, infections (notamment LEMP) - Vision trouble, œdème maculaire - ↑ ASAT, ALAT, GGT - Fatigue, maux de tête - Diarrhées - Carcinomes baso-cellulaires		

Traitements symptomatiques

Qualité de vie +++

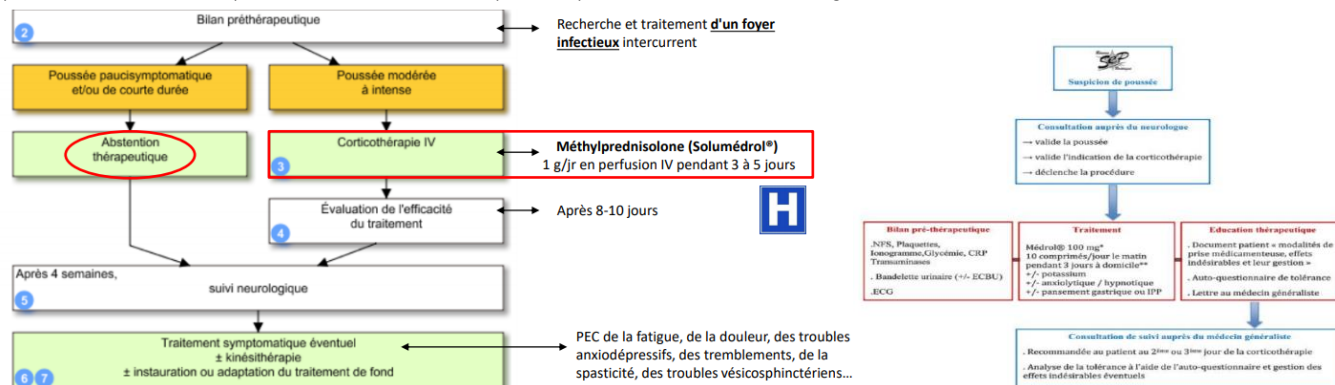
Troubles de la marche	Fampridine (Fampyra®)
Spasticité	Kinésithérapie Anti-spastique : baclofène (Lioréal®), dantrolène (Dantrium®), toxine botulique par voie IM Tétrahydrocannabinol (THC) + cannabidiol (Sativex®)
Tremblements	Anti-épileptiques Bêta-bloquants
Constipation	Mesures hygiéno-diététiques Laxatifs
Fatigue	Amantadine (Mantadix®) : hors AMM
Douleurs neuropathiques	Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine Anti-épileptiques : carbamazépine ; gabapentine
Troubles vésicosphinctériens	Hyperactivité vésicale (sans résidu) : anticholinergiques (Ceris®, Ditropan®, Dritane®) Hyperactivité du sphincter lisse : alpha-bloquants (Xatral®, Omix®, Josir®) Auto-sondages urinaires, toxine botulique

Fampridine (Fampyra®)	Indication : amélioration de la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche Envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme. L'instauration du traitement devrait se faire à distance d'une poussée chez les patients avec un EDSS compris entre 4 et 6,6 (7 correspondant au fauteuil roulant au moins 12h par jour) Effets indésirables : convulsions, anxiété, insomnies, sensations vertigineuses, fatigue
Sativex®	Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol, solution pour pulvérisation buccale. AMM accordée (01/2014) : traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial. Toujours en attente de la fixation du prix

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

Optimisation du traitement des poussées

Optimisation du traitement des poussées et Parcours de soin d'un patient en poussée dans le réseau SEP-Bretagne



Optimisation du traitement de fond																								
Traitement à vie dont l'objectif est de diminuer la fréquence des poussées/ralentir la progression du handicap → Importance de l'observance +++ Instauration à distance d'une poussée Choix thérapeutique : selon la forme de SEP, évaluation B/R, contexte personnel du patient, voie d'administration, conditions de conservation, désir de grossesse...																								
Optimisation du traitement par IFN bêta 1a/1b et conseils au patient	Syndrome pseudogrippal : injection le soir + prémédication par 1g de paracétamol Réactions au point d'injection : rotation des sites d'injections (calendrier/agenda) Modalités de reconstitution : bêtaféron® et Extavia® Modalités d'administration : différents dispositifs d'auto-injection disponibles, apprentissage geste SC/IM Rythme d'administration variable : 1 fois/2 jours → 1 fois/2 semaines Modalités de conservation : température ambiante/2-8°C Gestion des déchets : containers DASRI Exemple d'outil pour la consignation des dates et sites d'injection. L'IFN beta-1b doit être reconstitué (lyophilisat) : raccorder l'adaptateur pour flacon avec l'aiguille au flacon, raccorder la seringue préremplie de solvant à l'adaptateur pour flacon et injecter les 1,2 mL de solvant dans le flacon de Betaferon. Laisser dissoudre complètement le produit sans agiter le flacon. Dispositifs d'auto-injection : Avonex Pen, Betacomfort, auto-injection Extavia, dispositif électronique dinjection Rebismart® (pour les cartouches multidoses Rebif®)																							
Teriflunomide (Aubagio®) : Conseils au patient	1 prise/jour : prendre les comprimés avec un grand verre d'eau. En cas d'oubli d'une prise, ne pas doubler la dose. Prendre la prochaine dose à l'heure habituelle : si le patient se rend compte de son oubli dans la même journée, il peut prendre son comprimé. Prise suivante le lendemain à l'heure habituelle. Ne pas prendre 2 comprimés dans la même journée. Prise au moment ou en dehors des repas Les diarrhées, nausées et l'alopécie sont d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitent rarement l'interruption du traitement. Femme en âge de procréer : contraception efficace obligatoire.																							
Diméthylfumarate (Tecfidera®) : conseils au patient	Ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, mâcher, sucer les gélules Prendre les gélules avec un grand verre d'eau 2 prises/jour, matin et soir : en cas d'oubli d'une prise, ne pas doubler la dose. La dose oubliée peut être prise jusqu'à 4h avant la prochaine prise. En cas d'effets indésirables gastro-intestinaux : prise au moment des repas Réduction temporaire de la dose à 120 mg 2 fois par jour en cas de bouffées congestives et effets indésirables gastro-intestinaux Femme en âge de procréer : méthode de contraception appropriée																							
Education thérapeutique du patient (ETP)																								
Rendre le patient autonome : acquisition de compétences d'auto-soin et d'adaptation face à sa maladie. Maladie chronique Processus continu et intégré dans la PEC du patient Pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire Implication active du patient	Quelles peuvent être les compétences travaillées en ETP dans la SEP ? - Connaître les différents traitements disponibles - Se connaître soi-même pour orienter le choix du traitement en fonction de sa personnalité et de son mode de vie - Faire les injections avec une bonne technique et en respectant les règles de sécurité et d'hygiène - Reconnaître et gérer les effets secondaires des traitements - Maintenir sa motivation et son observance au long court - Connaître les risques et respecter les règles de sécurité liées aux traitements de 2^{ème} intention et dépister les possibles effets secondaires																							
SEP et désir de grossesse																								
La grossesse n'est pas associée à une aggravation de la SEP. L'étude PRIMS (pregnancy in Multiple Sclerosis) a montré une diminution de la fréquence des poussées au cours de la grossesse. Mais possible début SEP en post-partum... Programmation d'une grossesse = situation idéale En cas de découverte d'une grossesse : consulter rapidement son médecin/neurologue Traitements stoppés pendant la grossesse, avec un arrêt préalable d'au moins 3 à 6 mois avant la conception pour les immunosuppresseurs. Utilisation possible des IFN-β/Glatiramère pendant la grossesse/allaitement Térfunomide (Aubagio®) et grossesse : - La demi-vie médiane est d'environ 19 jours après une administration répétée de doses de 14 mg → En cas de désir de grossesse ou de découverte d'une grossesse. - Procédure d'élimination accélérée : après l'arrêt du traitement par le térfunomide : - Administration de 8g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours (ou 4g de cholestyramine 3 fois par jour en cas de problème de tolérance) - il est également d'administrer 50g de poudre de charbon actif par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours → Pour diminuer la concentration de térfunomide en-dessous de 0,02 mg/L																								
SUIVI DU PATIENT																								
Prise en charge globale	Suivi multidisciplinaire : - Médecins : neurologue (prescription des traitements de fond), médecin généraliste, médecin spécialiste de médecine physique et de réadaptation (rééducation), urologue, psychiatre... - Infirmiers, kinésithérapeutes, orthophonistes... Soutien et accompagnement social : aide à domicile, reconnaissance de la qualité de travailleur en situation de handicap (RQTH), invalidité... SEP = ALD ouvrant droit à une prise en charge à 100% D'après le plan maladies neuro-génératives 2014-2019 : améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades, assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants, développer et coordonner la recherche																							
Suivi de l'efficacité	Outil de suivi : pas de consensus - Examens neurologiques : évaluation du périmètre de marche + échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) - Interrogatoire : nombre de poussées - Baisse des capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne Dosage des anticorps neutralisants (IFN-β)																							
Réévaluation du traitement de fond SEP-R et Suivi clinico-biologique de la tolérance	En cas d'intolérance ou de survenue d'une poussée malgré traitement de fond bien conduit ➤ Switch au sein de la même catégorie ➤ Escalade thérapeutique vers traitements de 2^{ème} / 3^{ème} lignes <table><tr><th>1^{ère} ligne</th><th>2^{ème} / 3^{ème} lignes</th></tr><tr><td> • Interféron bêta 1a/1b • Acétate de glatiramère • Térfunomide • Diméthylfumarate • Ocrelizumab </td><td> • Fingolimod • Natalizumab • Ocrelizumab • Mitoxantrone • Alemtuzumab </td></tr></table> switch Escalade thérapeutique <table><tr><th></th><th>Suivi clinique</th><th>Suivi biologique</th></tr><tr><td>IFN-β</td><td>- symptômes dépressifs</td><td>- NFS - ASAT/ALAT - Bilan thyroïdien (si ATCD)</td></tr><tr><td>Acétate de glatiramère (Copaxone®)</td><td></td><td>- NFS - ASAT/ALAT</td></tr><tr><td>Diméthylfumarate (Tecfidera®)</td><td>- Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM)</td><td>- NFS - ASAT/ALAT</td></tr><tr><td>Térfunomide (Aubagio®)</td><td>- Pression artérielle</td><td>- NFS - ASAT/ALAT</td></tr><tr><td>Fingolimod (Gilenya®)</td><td>- Tension artérielle - Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM) - Bilan ophtalmologique</td><td>- NFS - ASAT/ALAT/Bilirubine</td></tr></table>		1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} / 3 ^{ème} lignes	• Interféron bêta 1a/1b • Acétate de glatiramère • Térfunomide • Diméthylfumarate • Ocrelizumab	• Fingolimod • Natalizumab • Ocrelizumab • Mitoxantrone • Alemtuzumab		Suivi clinique	Suivi biologique	IFN-β	- symptômes dépressifs	- NFS - ASAT/ALAT - Bilan thyroïdien (si ATCD)	Acétate de glatiramère (Copaxone®)		- NFS - ASAT/ALAT	Diméthylfumarate (Tecfidera®)	- Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM)	- NFS - ASAT/ALAT	Térfunomide (Aubagio®)	- Pression artérielle	- NFS - ASAT/ALAT	Fingolimod (Gilenya®)	- Tension artérielle - Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM) - Bilan ophtalmologique	- NFS - ASAT/ALAT/Bilirubine
1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} / 3 ^{ème} lignes																							
• Interféron bêta 1a/1b • Acétate de glatiramère • Térfunomide • Diméthylfumarate • Ocrelizumab	• Fingolimod • Natalizumab • Ocrelizumab • Mitoxantrone • Alemtuzumab																							
	Suivi clinique	Suivi biologique																						
IFN-β	- symptômes dépressifs	- NFS - ASAT/ALAT - Bilan thyroïdien (si ATCD)																						
Acétate de glatiramère (Copaxone®)		- NFS - ASAT/ALAT																						
Diméthylfumarate (Tecfidera®)	- Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM)	- NFS - ASAT/ALAT																						
Térfunomide (Aubagio®)	- Pression artérielle	- NFS - ASAT/ALAT																						
Fingolimod (Gilenya®)	- Tension artérielle - Surveillance des signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (+/- IRM) - Bilan ophtalmologique	- NFS - ASAT/ALAT/Bilirubine																						

MEDICAMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

INTRODUCTION

Maladie de Parkinson décrite par Dr James PARKINSON en 1817. Prévalence : 150/100 000 habitants) 1,5% au-delà de 65 ans (chiffre en augmentation)
Débute en général dans la sixième décennie mais peut survenir à tout âge (10% avant 40 ans). 2^{ème} cause de handicap moteur chez le sujet âgé

MALADIE DE PARKINSON

Voie tubéro-infundibulaire (hypothalamo-hypophysaire) : effets endocriniens

Voie mésocorticale : émotions, anxiété, fonctions cognitives → Psychoses

Voie nigrostriée : motricité → **Maladie de Parkinson**

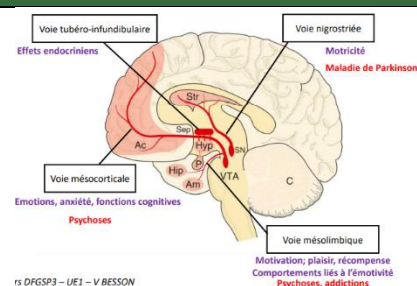
Voie mésolimbique : motivation, plaisir, récompense, comportements liés à l'émotivité → Psychoses, addictions

C'est une dégénérescence bilatérale irréversible de la voie nigro-striée

Mort des neurones dopaminergiques → **Déficit en Dopamine** → Symptômes moteurs : **Triade de symptômes moteurs**

(tremblements, akinésie, rigidité)

Puis déséquilibre Dopamine-Acétylcholine → **Excès d'Acétylcholine** → **Symptômes végétatifs** : hypersialorrhée, hypotension orthostatique, hypersudation



TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

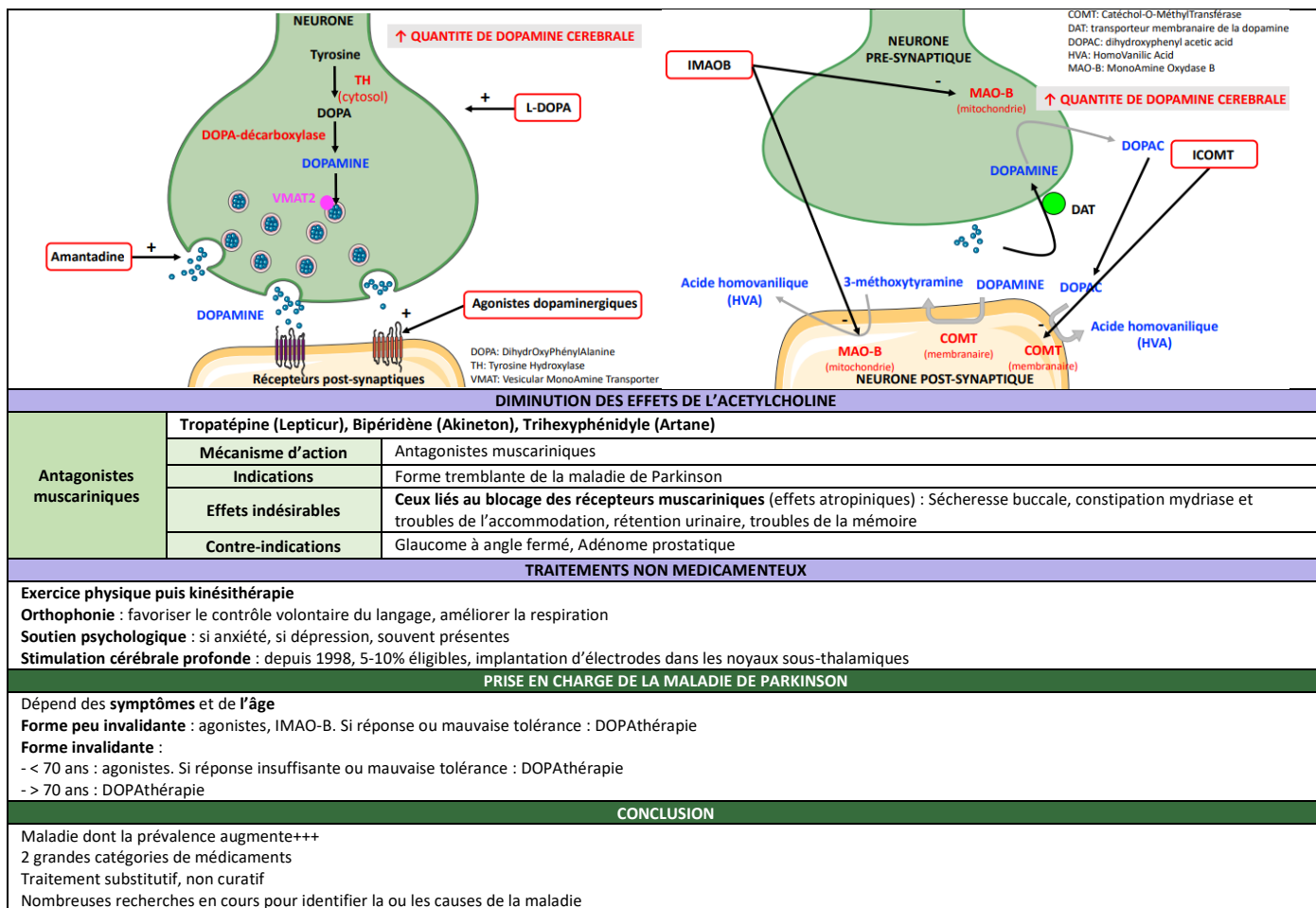
Traitement substitutif et symptomatique, non étiologique et non curatif

2 stratégies pharmacologiques :

- **Augmentation de la transmission dopaminergique** : Agonistes dopaminergiques, Amantadine, Inhibiteurs de MAO-B, Inhibiteurs de COMT, L-DOPA
- **Diminution des effets de l'Acétylcholine** : Antagonistes muscariniques

AUGMENTATION DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

Agonistes dopaminergiques	Dérivés de l'ergot de seigle		Non dérivés de l'ergot de seigle	
	D2-like : Lisuride (Arolac®)		- Non sélectif : Apomorphine (Apokinin, stylo inj) - D2-like : Ropinirole (Requip®), Rotigotine (Neupro en patch), Pramipexole (Sifrol)	
	Indications	Efficace sur les symptômes moteurs : seuls au stade précoce de la maladie En association avec la L-DOPA aux stades avancés (effets sur les fluctuations on/off)		
	Effets indésirables	Liés à la stimulation Dq, (le plus souvent à forte dose) : - Nausées vomissements (stimulation D2 area postrema) → association avec un antagoniste D (dompéridone, antagoniste dopaminergique périphérique) - Hypotension orthostatique - Somnolence et vertiges - Réaction cutanée au point d'injection (Apomorphine)		
	Contre-indications	- Troubles psychiatriques (psychoses, confusions, démences) - Affections cardiovasculaires, IDM récent		
Amantadine (Mantadix®)	Mécanisme d'action	- Favorise l'exocytose de la dopamine - Inhibe la recapture de la dopamine - Stimule les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques - Inhibe les récepteurs muscariniques - Inhibe les récepteurs NMDA		
	Indications	Efficace seul au stade précoce de la maladie (seulement chez 50% des patients) ou en association avec un autre anti-parkinsonien		
	Effets indésirables	Nausées, insomnie (éviter la prise après 17h), hallucinations		
Inhibiteurs de dégradation	Mécanisme d'action	Entacapone (Comtan®), Tolcapone (Tasmar®)		Sélegiline (Déprényl), Rasagiline (Azilect)
		Inhibe la COMT (réversible et compétitif)		Inhibe la MAO-B (irréversible)
		→ Augmente la quantité de dopamine. Les MAO se trouvent dans la mitochondrie		
	Indications	Efficace seul au stade précoce de la maladie pour retarder la prise de L-DOPA En association avec la L-DOPA pour diminuer les fluctuations motrices		
DOPATHérapie	Effets indésirables	Liés à la stimulation Dq, les plus souvent à forte dose : - Effets cardiovasculaires - Potentialisation des effets liés à la stimulation dopaminergique par la L-DOPA - Hépatotoxicité (TOLCAPONE → En dernière intention sous surveillance) - Dyskinésie (= spasme musculaire surtout face et cou)		
	Mécanisme d'action	Précurseur de la dopamine transformée en dopamine par le neurone Dq, mais fortement transformée au niveau périphérique par la DOPA-décarboxylase. Donc association L-DOPA + inhibiteur de DOPA-décarboxylase (bensérazide, carbidopa) Cette association diminue la transformation périphérique de la L-DOPA : - Augmente de la quantité de L-DOPA cérébrale, do diminue la dose nécessaire de DOPA. - Augmente la transformation cérébrale en dopamine - Augmente les effets centraux et diminue les effets périphériques		
	Fin cours 8 - 9/01 Cours 12 - 12/01	= Celles de la dopamine :		
	Propriétés pharmacologiques	- Amélioration des troubles moteurs (akinésie, tremblement, rigidité) (D2, striatum) - Hallucinations, confusion (D2-4, voie corticolimbique) - Inhibition de la sécrétion de prolactine (D2, voie hypothalamohypophysaire) - Émétisante (D2 et D3 area postrema) → Nausées et vomissements - Vasodilatation → Hypotension, hypertension et tachycardie (effets cardiovasculaires en fonction de la dose) → Instauration du traitement très progressivement sur plusieurs semaines afin de diminuer les effets indésirables		
	Indications	- Efficacité remarquable - Forme non invalidante du sujet < 70 ans, si intolérance ou inefficacité des autres traitements - Forme invalidante de la maladie de Parkinson du sujet > 70 ans		
	Effets indésirables	- « Effet on/off » : 80% à 10 ans - Effets moteurs tardifs : 50% à 5 ans : dystonies (= crampes douloureuses) de fin de dose et dyskinésies - Effets neuropsychiques : confusion mentale, accès paranoïaque ou psychotique, accès de somnolence - Effets digestifs : nausées, vomissements, anorexie		
	Précautions d'emploi	- Augmenter les doses progressivement pour limiter les effets indésirables dopaminergiques - Administrer pendant les repas pour limiter les effets digestifs - Déconseiller la conduite automobile - Utilisation avec prudence et sous surveillance en cas de troubles cardiovasculaires ou ATCD de troubles psychiatriques		
	Interactions médicamenteuses	Médicaments modifiant le système dopaminergique (IMAO non sélectif, NL) Médicaments sédatifs ou susceptibles d'induire une confusion mentale → Majoration des effets neuropsychiques		



PHARMACIE CLINIQUE : MALADIE DE PARKINSON

RAPPEL DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

- Dû à une perte de neurones dopaminergiques chez un patient parkinsonien et diminution de dopamine intracérébrale
- Au plan clinique : troubles moteurs → 4 signes cardinaux : la triade « historique » (tremblement de repos, bradykinésie et rigidité musculaire) + instabilité posturale
- Parfois formes plus atypiques avec dépression + douleurs scapulaires, autres...
- Maladie dégénérative
- Symptômes apparaissant que lorsque 50 à 70% des neurones sont affectés
- Autres atteintes neuronales évolutives non corrigées par la dopamine
- Maladie de Parkinson représente 70-80% des syndromes parkinsoniens
- Syndromes parkinsoniens consécutifs aux médicaments (neuroleptiques +++, amiodarone, lithium, Levodopa), intoxication (CO, Mn, pesticides) trauma crânien → Ne répondent pas à la dopathérapie (= différenciation)

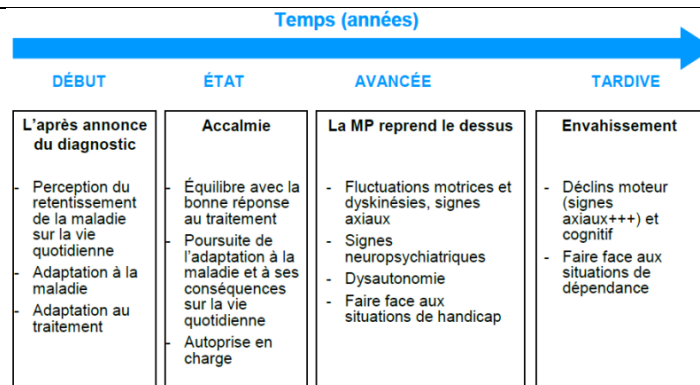
Focus sur la bradykinésie

- Délai à l'initiation de mouvements
- Mouvements rares et lents
- Indépendant de tout déficit moteur
- Raréfaction des mouvements spontanés tels que le clignement des yeux et la parole est monotone et monocorde
- Perte du ballant du bras lors de la marche
- Difficulté d'exécution de gestes alternatifs rapides : se brosser les dents

Autres signes

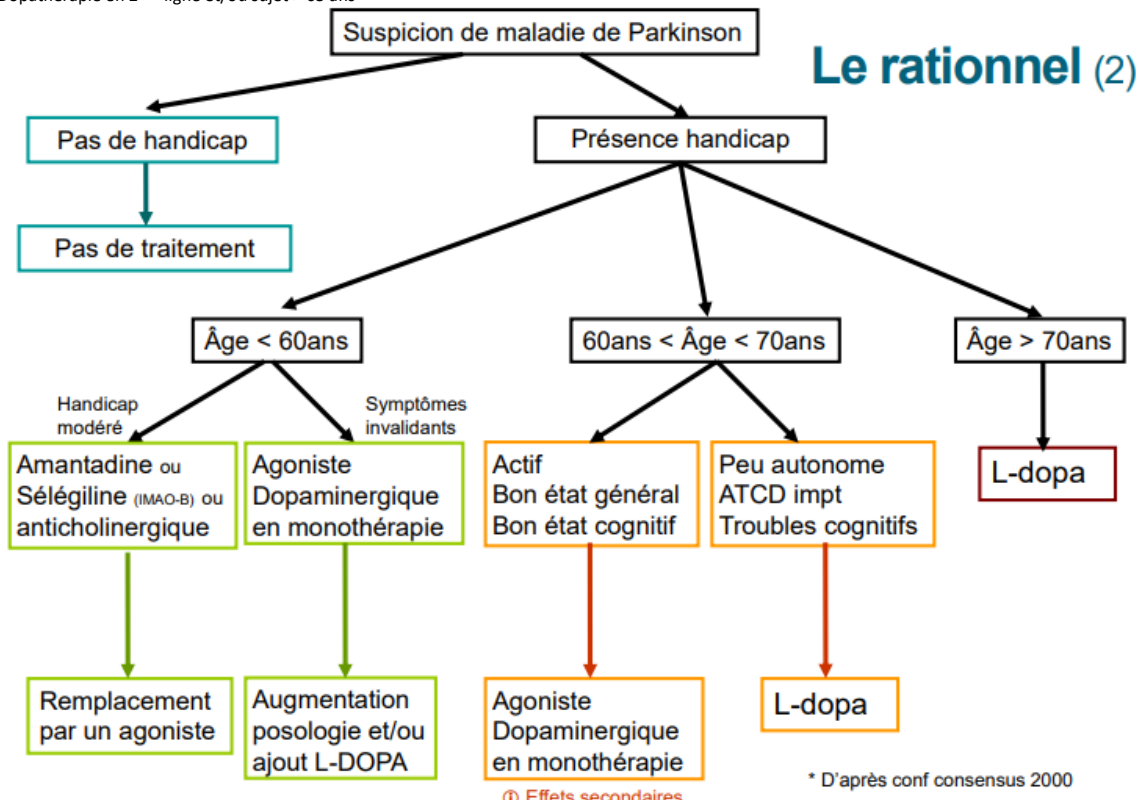
Hypertonie	Raideur générale, mouvement en roue dentée
Tremblements	Au repos Quand la mobilisation pour 1 geste → Neutralisation du tremblement Moins de gênes fonctionnelles pour le patient que l'entourage
Instabilité posturale, tonus axial	Relativement tardif Réfractaire au traitement médical Freezing : blocage des mouvements

Evolution de la pathologie au cours du temps



STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Principe général = substitution (comme en hormonothérapie)
- Un déficit en dopamine est compensé par un médicament stimulant ou remplaçant la dopamine (traitement symptomatique)
- Existence d'un épuisement d'effet à terme → Mise sous traitement quand les symptômes deviennent invalidants.
- En 1^{ère} approche, 2 grandes options de traitements :
 - Agonistes dopaminergiques ou IMAO-B
 - Levodopa + inhibiteurs de décarboxylase (toujours associés)
- Critères de choix définis par une conférence de consensus en 2000, avec préconisations :
 - Agonistes/IMAO B en début de traitement chez des sujets jeunes
 - Dopathérapie en 2^{ème} ligne et/ou sujet > 65 ans



LIGNES DE TRAITEMENT

On ne traite que les patients souffrant des symptômes :

- Agonistes DOPA : ropinirole, bromocriptine, pramiprexole
- IMAO-B : Sélégiline, Rasigiline
- Levodopa si contre-indications

Points communs à ces médicaments :

- Posologie progressive (paliers)
- Posologie personnalisée (patients, stades de la maladie)

1 ^{ère} option : prescription d'agonistes (type ropinirole)	Posologie démarre à 0,25 mg x 3 jours – jusqu'à à 9 mg/jour Efficacité assez limitée, mais peu de dyskinésie (mouvements anormaux) - Augmentation des posologies → Risque d'apparition d'effets indésirables notamment comportementaux (addiction comportementale) - Médicaments à éviter chez les patients à risque de comportements addictifs (tabac, alcool) Autres effets indésirables : - Nausées (prévenue par dompéridone) - Douleurs abdominales - Hypotension orthostatique - Somnolence brutale (risque pour conducteurs et opérateurs machine)						
1 ^{ère} option bis : prescription de patch de Rotigotine	Agoniste avec effet thérapeutique et effets indésirables d'agoniste Principe actif lipophile → Prérequis pour galénique Patchs dosés de 2 à 8mg Indications (avis HAS) Maladie de Parkinson (tous dosages) : NEUPRO est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »). Paradoxe : la majorité des patients préfère la forme orale LP à patch Profil de tolérance type agoniste Effets indésirables quantifiés sur les données de 2 essais cliniques (non exhaustifs) : - Somnolence 10 à 28% des patients - Réaction allergique au site de pose du patch chez 14 à 15% des patients (spécifique à la forme galénique) - Potentiellement diminution des réactions allergiques par variation des lieux de pose - Trouble de contrôle des impulsions chez 6 à 8% des patients						
Focus sur l'addiction comportementale	Effet indésirable très important et affectant près de 10% traités par agonistes Troubles du contrôle des impulsions : comportement addictif au jeu (des drames familiaux), boulimie, comportements addictifs au sexe (avec des libidos incontrôlables, drames familiaux) Fréquence 6-10%, mais conséquences potentielles dramatiques : mise sous curatelle des intéressés, ruine des familles, peut être évitable (mise sous séquestre des moyens de paiement, surveillance +++)						
2 ^{ème} option : prescription de rasagiline (Azilect®)	Comprimés à 1mg (1 comprimé/jour) IMAO-B : inhibe la dégradation de dopamine au niveau synaptique). - C'est un médicament récent : promesse d'une autre action pharmacologique que celle d'inhibiteur de dégradation de dopamine - Suivi de cohorte UK récente → Pas d'avantages spécifiques - Coût initial élevé = 100% la boîte pour 1 mois, soit 40€ en génériques Effets indésirables : - Hématologique et immunologique : leucopénie, allergies - Dépression céphalées, douleurs musculo-squelettiques Tous ces médicaments également prescrits (agonistes, IMAO-B) en complément de la dopathérapie, si épuisement d'effets						
Interactions médicamenteuses (importantes : IMAOB+++)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Agonistes de DOPA</th><th>IMAO B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interaction majeure avec les neuroleptiques (CONTRE-INDICATION, sauf clozapine) Des cas de déséquilibre de l'INR avec AVK Avec quinolones : augmentation du Cmax du ropinirole Avec hormonothérapie substitutive : augmentation du Cmax du ropinirole</td><td>Nombreuses : bien vérifier les autres prescriptions lors de la dispensation (DP) Sympathomimétiques type éphédrine et pseudo, même par voie locale Fluoxétine Neuroleptiques Triptans Tramadol Linezolid</td></tr> </tbody> </table>	Agonistes de DOPA	IMAO B	Interaction majeure avec les neuroleptiques (CONTRE-INDICATION, sauf clozapine) Des cas de déséquilibre de l'INR avec AVK Avec quinolones : augmentation du Cmax du ropinirole Avec hormonothérapie substitutive : augmentation du Cmax du ropinirole	Nombreuses : bien vérifier les autres prescriptions lors de la dispensation (DP) Sympathomimétiques type éphédrine et pseudo, même par voie locale Fluoxétine Neuroleptiques Triptans Tramadol Linezolid		
Agonistes de DOPA	IMAO B						
Interaction majeure avec les neuroleptiques (CONTRE-INDICATION, sauf clozapine) Des cas de déséquilibre de l'INR avec AVK Avec quinolones : augmentation du Cmax du ropinirole Avec hormonothérapie substitutive : augmentation du Cmax du ropinirole	Nombreuses : bien vérifier les autres prescriptions lors de la dispensation (DP) Sympathomimétiques type éphédrine et pseudo, même par voie locale Fluoxétine Neuroleptiques Triptans Tramadol Linezolid						
Dans la pratique clinique neurologique	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Réduction progressive de la durée de prescription des agonistes par les neurologues, au profit de la dopathérapie</th></tr> <tr> <th>Agonistes de DOPA par rapport aux agonistes</th><th>Inconvénients DOPA par rapport aux agonistes</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Puissance d'action (plus efficace sur le syndrome moteur) Meilleure tolérance : troubles du contrôle des impulsions, addictions comportementales (jeu, sexe, boulimie) Coût peu élevé</td><td>3 administrations à minima/jour Demi-vie de 60-90 min → 6 à 7h de durée d'action au départ puis réduction jusqu'à 2-3h Tolérance digestive Plus (+) de dyskinésies</td></tr> </tbody> </table>	Réduction progressive de la durée de prescription des agonistes par les neurologues, au profit de la dopathérapie		Agonistes de DOPA par rapport aux agonistes	Inconvénients DOPA par rapport aux agonistes	Puissance d'action (plus efficace sur le syndrome moteur) Meilleure tolérance : troubles du contrôle des impulsions, addictions comportementales (jeu, sexe, boulimie) Coût peu élevé	3 administrations à minima/jour Demi-vie de 60-90 min → 6 à 7h de durée d'action au départ puis réduction jusqu'à 2-3h Tolérance digestive Plus (+) de dyskinésies
Réduction progressive de la durée de prescription des agonistes par les neurologues, au profit de la dopathérapie							
Agonistes de DOPA par rapport aux agonistes	Inconvénients DOPA par rapport aux agonistes						
Puissance d'action (plus efficace sur le syndrome moteur) Meilleure tolérance : troubles du contrôle des impulsions, addictions comportementales (jeu, sexe, boulimie) Coût peu élevé	3 administrations à minima/jour Demi-vie de 60-90 min → 6 à 7h de durée d'action au départ puis réduction jusqu'à 2-3h Tolérance digestive Plus (+) de dyskinésies						

En 2^{ème} ligne : sujet
jeune (<65 ans) ou
en 1^{ère} ligne chez
sujet âgé :
dopathérapie

Prescription de dopathérapie active sur récepteur D1 et D2 et sur la composante akinésie et hypertonie.
→ Médicament = lévodopa + inhibiteur de dégradation périphérique
Association systématique avec :
- Soit carbidopa : Sinemet®
- Soit benzerazide : Modopar®
→ Par palier de dose : de 125 mg/jour jusqu'à 200mg/jour
→ Avec la posologie augmentant de manière très progressive (1 semaine 1 le soir, puis 1 semaine 2 matin et soir, puis 1 semaine x3/jour)
Rationnel de l'ajout d'un inhibiteur :
- Diminuer les concentrations de dopamine périphérique résultant du métabolisme de la L-DOPA
- Diminuer (conséquence) l'incidence des effets indésirables périphériques de type nausées et vomissements
Demi-vie courte de la levodopa expose à terme à des complications motrices mais traitement le plus efficace contre syndromes moteurs
- Posologie instaurée à 50mg x 3/jour puis augmentée par paliers jusqu'à 300/600 mg/jour en 3 prises par jour, voire jusqu'à 5 prises
- Efficacité évaluée après plusieurs semaines de traitement (bénéfice moteur du SNC, pas toujours immédiat)
- Existence de forme LP, intéressante le soir si problème de motricité la nuit, mais biodisponibilité aléatoire pas confortable pour patient le jour
- Existence de forme dispersible (Modopar®) : diminution du délai d'action (blocage du matin), SURTOUT si problème de déglutition liée à la maladie (très fréquent, risque +++)
Contre-indications : IDM en phase aiguë
Effets indésirables : troubles digestifs, syndrome confusionnel, hallucinations

SUIVI DES TRAITEMENTS

Suivi du traitement après la 1^{ère} et/ou 2^{ème} lignes de traitement	- Réapparition des syndromes cliniques, notamment moteurs, atteste de l'épuisement d'effet - Généralement, phase de stabilisation (lune de miel) dure de 7 à 10 ans max - Avec au cours du temps, apparition de phénomènes de blocage notamment le matin ou apparition de mouvements anormaux (dyskinésies) - Pour contrer ces phénomènes, augmentation des posologies et fractionnement des doses (jusqu'à 5 prises Levodopa/jour)								
En 3^{ème} ligne de traitement : après épuisement de l'effet de la dopathérapie	Après épuisement des effets du levodopa, on peut utiliser : - Agonistes dopa : ropinirole, bromocriptine, pramipexole - Entacapone : selegiline, rasagiline - IMAO-B - Amantadine Points communs à ces médicaments : - Recours intéressant, mais complexification de la prise - Cumul potentiel des effets indésirables de chacun ? - Diminue les périodes de blocage de 0,8 à 1,5h/jour <table border="1" data-bbox="276 353 1468 660"> <tr> <td>ICOMT = Entacapone 200mg/dose</td><td>Ne pas dépasser 10 x 200mg/j. Augmente la durée d'effet de la levodopa - Entacapone a les effets indésirables cumulés de la dopathérapie auquel il est associé, d'une certaine toxicité hépatique (à surveiller), de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, et d'aggravation des dyskinésies dopa-induites. - Seul (Comtan®) ou en combinaison avec la levodopa et carbidopa (Stalevo® à dose constante 200mg) : coût élevé et problème spécifique pour le générique des antiparkinsoniens (DCI à rallonge : 3 noms ici) - Diminution des périodes de blocage (off) de 0,6h environ</td></tr> <tr> <td>Agonistes</td><td>- Restent intéressants pour leur PK (longue durée d'action) - Diminution des périodes de blocage (off) de 1,5h environ</td></tr> <tr> <td>IMAO B (rasagiline-selegiline)</td><td>- Diminution des périodes de blocage (off) de 1h environ - Parfois combinaison de ces médicaments dans ces situations d'échec mais non évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques</td></tr> <tr> <td>Amantadine</td><td>- Effet sur le récepteur NMDA glutamate - Diminution des dyskinésies - Effets indésirables : fonctions rénales à surveiller, hallucinations, confusion, épilepsie</td></tr> </table> Au final, l'apport de ces thérapeutiques est intéressant mais assez modeste : il y a une diminution de seulement 0,8 à 1,5h de période off. Elles restent intéressantes toutefois pour la qualité de vie des patients	ICOMT = Entacapone 200mg/dose	Ne pas dépasser 10 x 200mg/j. Augmente la durée d'effet de la levodopa - Entacapone a les effets indésirables cumulés de la dopathérapie auquel il est associé, d'une certaine toxicité hépatique (à surveiller), de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, et d'aggravation des dyskinésies dopa-induites. - Seul (Comtan®) ou en combinaison avec la levodopa et carbidopa (Stalevo® à dose constante 200mg) : coût élevé et problème spécifique pour le générique des antiparkinsoniens (DCI à rallonge : 3 noms ici) - Diminution des périodes de blocage (off) de 0,6h environ	Agonistes	- Restent intéressants pour leur PK (longue durée d'action) - Diminution des périodes de blocage (off) de 1,5h environ	IMAO B (rasagiline-selegiline)	- Diminution des périodes de blocage (off) de 1h environ - Parfois combinaison de ces médicaments dans ces situations d'échec mais non évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques	Amantadine	- Effet sur le récepteur NMDA glutamate - Diminution des dyskinésies - Effets indésirables : fonctions rénales à surveiller, hallucinations, confusion, épilepsie
ICOMT = Entacapone 200mg/dose	Ne pas dépasser 10 x 200mg/j. Augmente la durée d'effet de la levodopa - Entacapone a les effets indésirables cumulés de la dopathérapie auquel il est associé, d'une certaine toxicité hépatique (à surveiller), de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, et d'aggravation des dyskinésies dopa-induites. - Seul (Comtan®) ou en combinaison avec la levodopa et carbidopa (Stalevo® à dose constante 200mg) : coût élevé et problème spécifique pour le générique des antiparkinsoniens (DCI à rallonge : 3 noms ici) - Diminution des périodes de blocage (off) de 0,6h environ								
Agonistes	- Restent intéressants pour leur PK (longue durée d'action) - Diminution des périodes de blocage (off) de 1,5h environ								
IMAO B (rasagiline-selegiline)	- Diminution des périodes de blocage (off) de 1h environ - Parfois combinaison de ces médicaments dans ces situations d'échec mais non évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques								
Amantadine	- Effet sur le récepteur NMDA glutamate - Diminution des dyskinésies - Effets indésirables : fonctions rénales à surveiller, hallucinations, confusion, épilepsie								
Fluctuations motrices et pharmacocinétique	Au début : - Neurone dopaminergiques survivants capables de stocker la dopamine produite à partir de levodopa - Niveau constant de dopamine intracérébrale - Stimulation stable et efficace Puis progressivement : - Perte des terminaisons pré-synaptiques → Réduction de la capacité de stockage - Taux de dopamine intra-cérébrale calquée sur les taux plasmatiques - Libération de quantité massive de dopamine de manière pulsative - Pas de stimulation continue → Récepteurs post-synaptiques abîmés → Fluctuations motrices et dyskinésies Stade précoce de la maladie : • Bénéfices cliniques réguliers et de longue durée • Faible incidence des dyskinésies Stade intermédiaire : • Diminution de la durée des bénéfices cliniques • Incidence accrue des dyskinésies Stade avancé : • La réponse clinique reflète le profil pharmacocinétique plasmatique de la levodopa • La durée 'on' s'accompagne de dyskinésies --- Seuil de dyskinésie --- Seuil de réponse Cleene et al, 2006								
Au final : plans de prise de ces traitements	Difficile à élaborer pour la dopathérapie car des séquences de traitement très variables d'un patient à l'autre Un exemple parmi d'autres d'un plan de prise thérapeutique du Parkinson								
Option de traitement quand la dopathérapie classique devient inefficace	Nombreuses périodes Off + Dyskinésies : - Apomorphine SC - Duodopa® - Neurostimulation - Thérapie génique Pas de consensus et d'algorithme préférentiel - Apomorphine solution simple et peu invasive - Duodopa® plus implanté dans les pays du Nord de l'Europe - Neurostimulation plus implantée en France.								
Critères de définition de l'inefficacité de la dopathérapie	Règle dite des « 5-2-1*** » (définition de consensus) : - + de 5 prises de DOPA par voie orale - + de 2 heures de off - + de 1h de dyskinésie Recours à la thérapie additionnelle notamment Apokinin® en complément de la dopathérapie avant « 5-2-1 »								
Autre alternative : pompe à apomorphine	Agoniste dopaminergique injectable à demi-vie courte. <table border="1" data-bbox="276 1384 1468 1729"> <tr> <td>Indications</td><td>- Relais d'un traitement par injections SC intermittentes répétées (> 7/jour) - Relais d'un traitement dopaminergique per os - Augmentation progressive des posologies : 0,5 mg/H puis 1 puis 1,5</td></tr> <tr> <td>Avantages</td><td>- Améliore les fluctuations motrices et dyskinésies, même après plusieurs années d'utilisation - Réduction de la durée des phases OFF : 50-70% - Réduction de la durée dyskinésie en phase ON : 60% - Réduction de la dose moyenne quotidienne de L-dopa : 20-80%</td></tr> <tr> <td>En pratique</td><td>- Prescrit avant d'atteindre le 5-2-1 avec dopathérapie - Souvent 2 doses/jour différentes avec doses + faibles - Prévention des nausées par dompéridone - Nécessite l'aide d'un prestataire</td></tr> <tr> <td>Inconvénients</td><td>- Lorsque la dopa est orale → 5-2-1 → Apokinin® assez vite insuffisant - Effets indésirables : cutanée (infections du site d'injection), nodules au point d'injection (devenu plus rare avec les nouvelles dilutions), thrombose veineuse, psychique (hallucination, délire, psychose, troubles cognitifs), ... - Contre-indications : insuffisance hépatocellulaire</td></tr> </table>	Indications	- Relais d'un traitement par injections SC intermittentes répétées (> 7/jour) - Relais d'un traitement dopaminergique per os - Augmentation progressive des posologies : 0,5 mg/H puis 1 puis 1,5	Avantages	- Améliore les fluctuations motrices et dyskinésies, même après plusieurs années d'utilisation - Réduction de la durée des phases OFF : 50-70% - Réduction de la durée dyskinésie en phase ON : 60% - Réduction de la dose moyenne quotidienne de L-dopa : 20-80%	En pratique	- Prescrit avant d'atteindre le 5-2-1 avec dopathérapie - Souvent 2 doses/jour différentes avec doses + faibles - Prévention des nausées par dompéridone - Nécessite l'aide d'un prestataire	Inconvénients	- Lorsque la dopa est orale → 5-2-1 → Apokinin® assez vite insuffisant - Effets indésirables : cutanée (infections du site d'injection), nodules au point d'injection (devenu plus rare avec les nouvelles dilutions), thrombose veineuse, psychique (hallucination, délire, psychose, troubles cognitifs), ... - Contre-indications : insuffisance hépatocellulaire
Indications	- Relais d'un traitement par injections SC intermittentes répétées (> 7/jour) - Relais d'un traitement dopaminergique per os - Augmentation progressive des posologies : 0,5 mg/H puis 1 puis 1,5								
Avantages	- Améliore les fluctuations motrices et dyskinésies, même après plusieurs années d'utilisation - Réduction de la durée des phases OFF : 50-70% - Réduction de la durée dyskinésie en phase ON : 60% - Réduction de la dose moyenne quotidienne de L-dopa : 20-80%								
En pratique	- Prescrit avant d'atteindre le 5-2-1 avec dopathérapie - Souvent 2 doses/jour différentes avec doses + faibles - Prévention des nausées par dompéridone - Nécessite l'aide d'un prestataire								
Inconvénients	- Lorsque la dopa est orale → 5-2-1 → Apokinin® assez vite insuffisant - Effets indésirables : cutanée (infections du site d'injection), nodules au point d'injection (devenu plus rare avec les nouvelles dilutions), thrombose veineuse, psychique (hallucination, délire, psychose, troubles cognitifs), ... - Contre-indications : insuffisance hépatocellulaire								
Duodopa®	Administration continue intraduodénale d'un gel de L-DOPA + Carbidopa via une sonde gastrojéjunale (Médicaments en réserve hospitalière) La pompe programmée délivre ne continue les doses de traitement qui sont adaptées en fonction de la réponse clinique de chaque patient. L'utilisation de Duodopa se fait en monothérapie, du lever au coucher, le traitement étant arrêté la nuit. Possibilité de réaliser des bolus en cas de blocage. Indication : maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères, et répondant à la L-dopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants. <table border="1" data-bbox="276 1881 1468 2123"> <tr> <td>Avantages</td><td>Court-circuite la vidange gastrique Délivrance continue de L-DOPA pour réduire les fluctuations motrices (faible variabilité du taux plasmatique) → Coût médicament +++, coût de prise en charge globale très élevée En cas de blocage, possibilité d'une faible dose (2mg L-DOPA) nécessaire évitant l'apparition de dyskinésies Utilisable chez les patients parkinsoniens en stade très évolué ayant une démence Maintien de l'efficacité supérieure à 10 ans Bonne tolérance générale</td></tr> <tr> <td>Inconvénients</td><td>Ergonomie et difficulté à remplacer la cassette Effets indésirables : liés à la gastronomie (infectieux transitoires), occlusion de la sonde intestinale, liée à l'utilisation de L-DOPA → Réduction des fluctuations et dyskinésies et augmentation de la durée quotidienne passée dans un état moteur proche de la normale</td></tr> </table>	Avantages	Court-circuite la vidange gastrique Délivrance continue de L-DOPA pour réduire les fluctuations motrices (faible variabilité du taux plasmatique) → Coût médicament +++, coût de prise en charge globale très élevée En cas de blocage, possibilité d'une faible dose (2mg L-DOPA) nécessaire évitant l'apparition de dyskinésies Utilisable chez les patients parkinsoniens en stade très évolué ayant une démence Maintien de l'efficacité supérieure à 10 ans Bonne tolérance générale	Inconvénients	Ergonomie et difficulté à remplacer la cassette Effets indésirables : liés à la gastronomie (infectieux transitoires), occlusion de la sonde intestinale, liée à l'utilisation de L-DOPA → Réduction des fluctuations et dyskinésies et augmentation de la durée quotidienne passée dans un état moteur proche de la normale				
Avantages	Court-circuite la vidange gastrique Délivrance continue de L-DOPA pour réduire les fluctuations motrices (faible variabilité du taux plasmatique) → Coût médicament +++, coût de prise en charge globale très élevée En cas de blocage, possibilité d'une faible dose (2mg L-DOPA) nécessaire évitant l'apparition de dyskinésies Utilisable chez les patients parkinsoniens en stade très évolué ayant une démence Maintien de l'efficacité supérieure à 10 ans Bonne tolérance générale								
Inconvénients	Ergonomie et difficulté à remplacer la cassette Effets indésirables : liés à la gastronomie (infectieux transitoires), occlusion de la sonde intestinale, liée à l'utilisation de L-DOPA → Réduction des fluctuations et dyskinésies et augmentation de la durée quotidienne passée dans un état moteur proche de la normale								

Stimulation cérébrale profonde	Avantages	Améliore les fluctuations motrices et dyskinésies Diminue la durée quotidienne des périodes OFF Effet favorable sur l'anxiété et les troubles thymiques et la qualité de vie Améliore l'effet durant plusieurs années → Améliore l'ensemble des signes majeurs de la maladie de Parkinson permettant une diminution importante du traitement médical (50 à 90%) voire son arrêt et améliore les dyskinésiesdopa-induites
	Inconvénients	Risques opératoires (4%) : hémorragie intracérébrales, infections, ... Effets indésirables : hypophonie, troubles de l'équilibre, prise de poids Il ne semble pas y avoir de répercussion sur les fonctions cognitives, à condition qu'il n'existe pas de déclin cognitif au moment de l'intervention
	Contre-indications	Présence de troubles cognitifs et comportementaux sévères Présence de troubles axiaux non dopa-sensible
	Critères de sélection	Maladie de Parkinson évoluant depuis plusieurs années Patients ayant : - Un grand tremblement non contrôlé par le traitement ou des fluctuations motrices majeures avec des blocages prolongés et/ou dyskinésies sévères - Une bonne sensibilité à la L-DOPA (tremblement excepté) - Patients sans détérioration cognitive et/ou troubles psychiatriques non contrôlés - Patients n'ayant pas de contre-indications à la chirurgie, anesthésie générale, ou de contre-indications révélées par l'IRM (séquelles, AVC, anévrismes, atrophie cérébrale majeure)
Question importante de la préférence du patient et de l'entourage entre la neurostimulation et le duodepa ?		
RÔLE SPECIFIQUE DU PHARMACIEN		
Quel est le besoin « patient » par rapport à la pharmacie ?	En région PACA, une analyse du besoin de prestation pharmacie réalisée chez 43 patients : - Prenant en moyenne 5,8 médicaments différents - 60% déclarent sortir de la consultation neurologique avec des questions - A 84% ne connaissent pas les services d'accompagnement - 60% intéressés par des entretiens individuels avec le pharmacien - Thématiques d'intérêt : - Compréhension de la maladie et de ses symptômes - Gestion du traitement médicamenteux et des effets indésirables - Préparation de la prochaine consultation avec le neurologue - Innocuité du traitement/effets indésirables	
Au départ et notamment avant et lors de l'initiation du traitement	Avant initiation : le pharmacien peut participer à un diagnostic précoce, conseiller avec tact le recours à un neurologue Lors de l'initiation : écouter, expliquer, accompagner et dédramatiser, conseils de prises, vigilance dans la dispensation (LP pas LI...), observance (avec le mandataire), surveillance des effets indésirables Attention : forme LP-LI, notamment suite à un refus du générique, retrouvé pour agoniste et dopathérapie, Stalevo 100 remplacé par 2x50 alors que l'entacapone reste à dose fixe !	
Pourquoi ce rôle est important ?	Prise en charge médicamenteuse dans plus de 90% des situations : - Effets des traitements à connaître et anticiper - Echec au traitement parfois difficile à différencier de la non-observance - Nécessité d'intégrer des conseils sur le mode de vie des patients	
Avis pharmaceutique	- Explication des modalités des prises - Pour les agonistes, focus sur effets indésirables : - Troubles du contrôle des impulsions et comportements compulsifs - Information préventive conjoint ? (carte bleue...) - Conduite automobile ou de machines (risque de somnolence brutale, vertiges, altération réactivité) → Information préventive patient et conjoint - Par rapport à l'alimentation pour la dopathérapie : - Demi-vie à 1h avant le repas - Protéines interférant avec transport de DOPA → Prise le soir car moins de conséquences cliniques si interférences - Pour toutes prescriptions : risque d'hallucinations et contrôle de la tension - Explication aux patients et aux mandataires l'intérêt des formes LP - Forme LP permet écrêtement du pic plasmatique, évitant les 1ères dyskinésies - → A traduire en langage accessible du patient - Facilite l'observance - Si forme Li et LP coexiste sur 1 seule prescription, expliquer : - Couverture en DOPA sans rupture de l'apport - Confiance dans le neurologue prescripteur → Synergie du discours - Conseiller de rapporter les boîtes, dont la prescription a été modifiée pour éviter tout risque de confusion : des codes couleurs sur princeps entre LI et LP mais différenciation non reproduite sur tous les génériques disponibles : - Analyser avec le patient et/ou son mandataire ces différences - Inviter à une lecture attentive de dosage et LP - Répondre à une question, suite à une erreur ou une omission de prise → Suivre une attitude « logique et rassurante »	
	Au de-là du médicament	- Coloration brune des urines à évoquer avec les patients pour la dopathérapie - Problématique plus générale de l'hydratation des patients - Cycle infernal : besoin impérieux, anticipation (risque de chute, patient boit moins), risque d'infection urinaire, dédramatiser l'urinoir - Piège de la vie domestique : tapis, fils électriques
	Plus généralement	- Aspects règlementaires - Faire un bilan PcP à chaque dispensation et expliquer le rationnel des prescriptions (notamment la cohabitation LP et LI) - Valider l'observance et analyser la tolérance - Faire un plan de prises et apposer sur le frigo - Expliquer les risques d'un arrêt brutal de traitement (effet pseudoneuroleptique) - Expliquer le suivi spécifique (surveillance hépatique Tolcapone) - Prudence concernant l'automédication - Privilégier la communication avec le mandataire au fil de l'aggravation de la maladie - Rôle des tapis, fil électrique, bassins, étages
	Contre-indications	- Neuroleptiques (mécanisme anti-dopaminergique) sauf les antipsychotiques atypiques : - Clozapine (Leponex®), permet de traiter les hallucinations, complications non dopa-sensibles de la maladie de Parkinson - Quétiapine (Xeroquel®) - Certains antidépresseurs et thymorégulateurs (fluoxétine, lithium, ...) - Certains antihypertenseurs (methyldopa et antagonistes calciques) - Certains antiépileptiques (valproate, phénytoïne) - Certains anti-infectieux (cephalosidine, amphotéricine B, ...) - Certains cytostatiques (vincristine, adriamycine, ...) - Amiodarone

CONCLUSION

La spécificité entre la pharmacie et Parkinson : différencier l'échappement et la non-observance, la cohabitation des formes LP et LI assez spécifique, l'importante du plan de prise et de sa notification, place spécifique des règles d'hygiène de vie (hydratation, conduite automobile...)

Détection des interactions :

- Vigilance +++

- Consultation du DP : très importante dans cette famille thérapeutique avec risque majeur, association Levodopa + neuroleptiques antipsychotiques déconseillée (sauf Leponex®), association neuroleptiques antiémétiques + agonistes dopaminergique ou levodopa contre-indiquée, problématique des neuroleptiques cachés, problématique spécifique des interactions avec IMAO, interactions avec les protéines alimentaires

Bien connaître et prendre en charge les effets indésirables collatéraux de la maladie : exemple des troubles vésico-sphinctériens

- Signes irritatifs (nycturies, urgenturies, pollakiuries)

- → Anticholinergiques franchissant peu la BHE (toltérodine detrusitol® et chlorure de trospium (Ceris®))

- Dysurie → α-bloquants (alfuzoline (Xartal®), tamsulosine (Josir®))

Mais aussi, toujours s'assurer de leur compréhension par son interlocuteur : patient ou accompagnant (participation à éducation thérapeutique du patient)

Proposer de consulter le site France Parkinson

Réexpliquer au patient et à son mandataire : les principes du traitement, reprendre les propos du neurologue pour avoir un discours convergent, bien évaluer ce que sait ou ne sait pas le patient, bien vérifier que le mot Parkinson (qui fait peur) a été ou non employé antérieurement par le neurologue

Aborder avec beaucoup de tact la problématique conduite automobile : surtout chez les hommes de – 60 ans, encourager les véhicules avec degré d'autonomie +++ et freinage automatique et maintien en ligne sur routes balisées

MÉDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

MALADIE D'ALZHEIMER

Maladie neurodégénérative décrite en 1907 par Dr Aloïs Alzheimer. Démence la plus fréquente, touchant 6% des > 65 ans et 20% des > 75 ans

Physiopathologie encore mal connue, altérations anatomiques cérébrales :

- Dépôts extracellulaires de peptides de bêta-amyloïdes = plaques séniles
- Dégénérescence neurofibrillaire de protéine tau hyperphosphorylée

→ Marqueurs biologiques, marqueurs histologiques + atrophie corticale

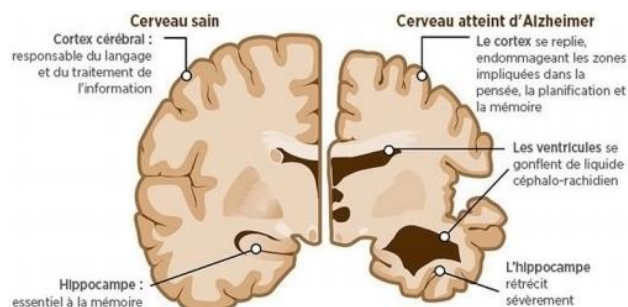
Mécanismes : inflammation, stress oxydant

Atteinte cognitive : déclin progressif de la mémoire, déclin des capacités à acquérir de nouvelles informations, troubles du langage (aphasie), désorientation spatiale et temporelle, troubles attentionnels

Atteintes de l'hippocampe, cortex frontal, pariétal et temporal

Dégénérescence neuronale affectant majoritairement les voies cholinergiques : diminution de la synthèse d'Ach, diminution [Ach] tissulaire

Stade : léger, modéré ou sévère



TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Traitement purement symptomatique : stabiliser ou au mieux freiner la progression de la maladie

2 stratégies pharmacologiques :

- Augmentation de la quantité d'Ach cérébrale : inhibiteurs d'Ach estérase = anticholinestérasiques (Donépézil, rivastigmine, galantamine)
- Diminution des effets d'une concentration en glutamate excessive : antagonistes NMDA (Mémanine)

ANTICHOLINESTÉRASIQUES

Donépézil (Aricept)	Mécanisme d'action	Inhibiteur réversible spécifique de l'Ach estérase
	Propriété pharmacologique	Augmentation d'Ach cérébrale
	Indications	Forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer
	Pharmacocinétique	- Fortement lié aux protéines plasmatiques (95%) - Métabolisme par CYP3A4 et CYP2D6 - 1 métabolite actif (6-O-déméthyl-donépézil) et plusieurs métabolites inactifs - Élimination urinaire
	Effets indésirables	(effets dose-dépendants, nécessité d'instauration du traitement progressivement) : - Effets neuropsychiatriques : confusion, hallucinations, agitation, comportements agressifs, fatigue, crampes musculaires, symptômes extrapyramidaux, insomnie, cauchemar, céphalées - Effets digestifs : nausées ++, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées (activation cholinergique périphérique), anorexie, perte de poids - Effets cardiaques : syncope, bradycardie - Effets divers : hypersudation, fièvre, infections des voies aériennes, troubles urinaires
	Contre-indications	Grossesse et allaitement, autres démences
	Interactions médicamenteuses	Communes à tous les anticholinestérasiques - Médicaments affectant le système cholinergique (y compris ceux à effets atropiniques cachés) → Antagonisme pharmacologique - Médicaments bradycardisants ou induisant des torsades de pointes (antiarythmiques, bêta-bloquants) → Risque majoré d'effets indésirables cardiaques - Médicaments myorelaxants (suxaméthonium, BZD) → Potentialisation des effets myorelaxants - Médicaments inducteurs ou inhibiteurs de CYP3A4 et CYP2D6 (antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, rifampicine, alcool, jus de pamplemousse) → Modification du métabolisme hépatique et variations de C^e plasmatiques → Risque de surdosage ou perte d'efficacité
Rivastigmine (Exelon®)	Mécanisme d'action	Inhibiteur de l'acétylcholine estérase et de la butyrylcholinestérase Forme un complexe enzyme dérivé carbamylé stable hydrolysée lentement → Effet durant 10 heures
	Propriété pharmacologique	Augmente la quantité d'Ach cérébrale
	Indications	Commune à tous les anticholinestérasiques : forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer
	Pharmacocinétique	- Faiblement lié aux protéines plasmatiques (30-40%) - Métabolisée par hydrolyse en métabolite décarbamylé - Élimination urinaire
	Effets indésirables	(effets dose-dépendants, nécessité d'instauration du traitement progressivement) : - Effets neuropsychiatriques : confusion, hallucinations, agitation, comportements agressifs, fatigue, crampes musculaires, symptômes extrapyramidaux, insomnie, cauchemar, céphalées - Effets digestifs : nausées ++, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées (activation cholinergique périphérique), anorexie, perte de poids - Effets cardiaques : syncope, bradycardie - Effets divers : hypersudation, fièvre, infections des voies aériennes, troubles urinaires
	Contre-indications	Grossesse et allaitement, autres démences
	Interactions médicamenteuses	Communes à tous les anticholinestérasiques - Médicaments affectant le système cholinergique (y compris ceux à effets atropiniques cachés) → Antagonisme pharmacologique - Médicaments bradycardisants ou induisant des torsades de pointes (antiarythmiques, bêta-bloquants) → Risque majoré d'effets indésirables cardiaques - Médicaments myorelaxants (suxaméthonium, BZD) → Potentialisation des effets myorelaxants
Galantamine (Reminyl®)	Mécanisme d'action	Inhibiteur sélectif, réversible et compétitif de l'acétylcholine estérase
	Propriété pharmacologique	Augmentation de la quantité d'Ach cérébrale
	Indications	Commune à tous les anticholinestérasiques : forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer
	Pharmacocinétique	- Faiblement lié aux protéines plasmatiques (20%) - Métabolisée par CYP3A4 et CYP2D6 en métabolites actifs - Élimination urinaire
	Effets indésirables	(effets dose-dépendants, nécessité d'instauration du traitement progressivement) : - Effets neuropsychiatriques : confusion, hallucinations, agitation, comportements agressifs, fatigue, crampes musculaires, symptômes extrapyramidaux, insomnie, cauchemar, céphalées - Effets digestifs : nausées ++, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées (activation cholinergique périphérique), anorexie, perte de poids - Effets cardiaques : syncope, bradycardie - Effets divers : hypersudation, fièvre, infections des voies aériennes, troubles urinaires
	Contre-indications	Grossesse et allaitement, autres démences
	Interactions médicamenteuses	Communes à tous les anticholinestérasiques - Médicaments affectant le système cholinergique (y compris ceux à effets atropiniques cachés) → Antagonisme pharmacologique - Médicaments bradycardisants ou induisant des torsades de pointes (antiarythmiques, bêta-bloquants) → Risque majoré d'effets indésirables cardiaques - Médicaments myorelaxants (suxaméthonium, BZD) → Potentialisation des effets myorelaxants

		Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
Indications		Forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer		
Pharmacocinétique		Liaison aux protéines (95%) CYP3A4 et CYP2D6 1 métabolite actif, le reste inactif	Liaison aux protéines (30-40%) Décarbamylé	Liaison aux protéines (20%) CYP3A4 et CYP2D6 Métabolites actifs
Elimination		Urinaire		
Effets indésirables		Effets dose-dépendants, nécessité d'instauration du traitement progressivement : - Effets neuropsychiatriques : confusion, hallucinations, agitation, comportements agressifs, fatigue, crampes musculaires, symptômes extrapyramidaux, insomnie, cauchemar, céphalées) - Effets digestifs : nausées +++, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées (activation cholinergique périphérique), anorexie, perte de poids - Effets cardiaques : syncope, bradycardie - Effets divers : hypersudation, fièvre, infections des voies aériennes, troubles urinaires		
Fin cours 12 - 10/91				
DIMINUTION DES EFFETS D'UNE CONCENTRATION EN GLUTAMATE EXCESSIVE				
Mémantine (Ebixa)	Mécanisme d'action	Antagoniste non compétitif du récepteur NMDA = bloqueur de canal → S'oppose à l'hyperactivation glutamatergique et s'oppose à l'excitotoxicité		
	Indication	Forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer		
	Pharmacocinétique	- Liée aux protéines plasmatiques (45%) - Métabolisée en métabolites actifs - Elimination urinaire		
	Effets indésirables	- Effets neuropsychiatriques +++ (sommolence, confusion, hallucinations) - Effets digestifs (constipation, vomissements) - Effets cardiaques (insuffisance cardiaque, hypertension)		
	Interactions médicamenteuses	Autres médicaments à activité antagoniste NMDA (amantadine, kétamine) → Risque de psychose pharmacotoxique		
	Contre-indications	Hypersensibilité		
PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER				
	A mettre en place le plus précocément possible : ralentir l'évolution de la maladie, améliorer la qualité de vie, maintenir la dignité, l'autonomie et le lien social Inhibiteur de l'acétyl cholinestérase : stade léger à modéré Ou Mémantine : stade modéré ou sévère Arrêt du traitement envisagé si plus de preuve de l'effet thérapeutique ou intolérance. Aménagement de l'environnement du patient → Faciliter le repérage Stimulation cognitive → Préserver les capacités restantes Prise en charge comportementale au stade plus avancé (psychologue, psychomotricien)			
CONCLUSION				
Maladie neurodégénérative, Démence la plus fréquente 2 stratégies pharmacologiques Efficacité remise en cause (non remboursée)				

<

EPILEPSIE, GROSSESSE ET NOUVEAU-NE	
Cours 30 - 21/01	Monothérapie : x2-3 risque de malformation Polythérapie : x4-5 risque de malformation → Informer la patiente et programmer la grossesse Si grossesse envisagée : - Poly à monothérapie à la plus faible dose (lamotrigine) - Acide folique au moins 1 mois avant la grossesse - Surveillance étroite pendant la grossesse → Risque avéré du valproate sur le risque de troubles neuro-développementaux Nouveau-né : - Dépression du SNC durant les 2-3 premiers jours - Syndrome de sevrage : agitation, insomnie, pleurs - Risque hémorragique si exposé à un anti-E inducteur (+ vit K en prophylaxie)
PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE	
	But : diminuer la sévérité et la fréquence des crises Critère de choix de l'antiépileptique : le type de crises Monothérapie : attention aux interactions Polythérapie : attention +++ aux interactions Surveillances, dosages plasmatiques Traitement continu, ininterrompu Patient observant Arrêt du traitement ? En cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante → Résurrection chirurgicale du foyer épileptique : lobe temporal, si résection sûre et sans conséquence neurologique. Rémission totale chez 65% des patients.
CONCLUSION	
	Nombreux médicaments 1^{ère} génération : interactions et pharmacocinétique complexe 2^{ème} génération : moins d'interactions et moins d'effets indésirables

PHARMACIE CLINIQUE : EPILEPSIE

INTRODUCTION

La prise en charge d'un patient épileptique comporte :

- Traitement préventif des crises
- Recherche d'éventuelles causes curables
- Aide pour assumer une maladie vécue comme un handicap

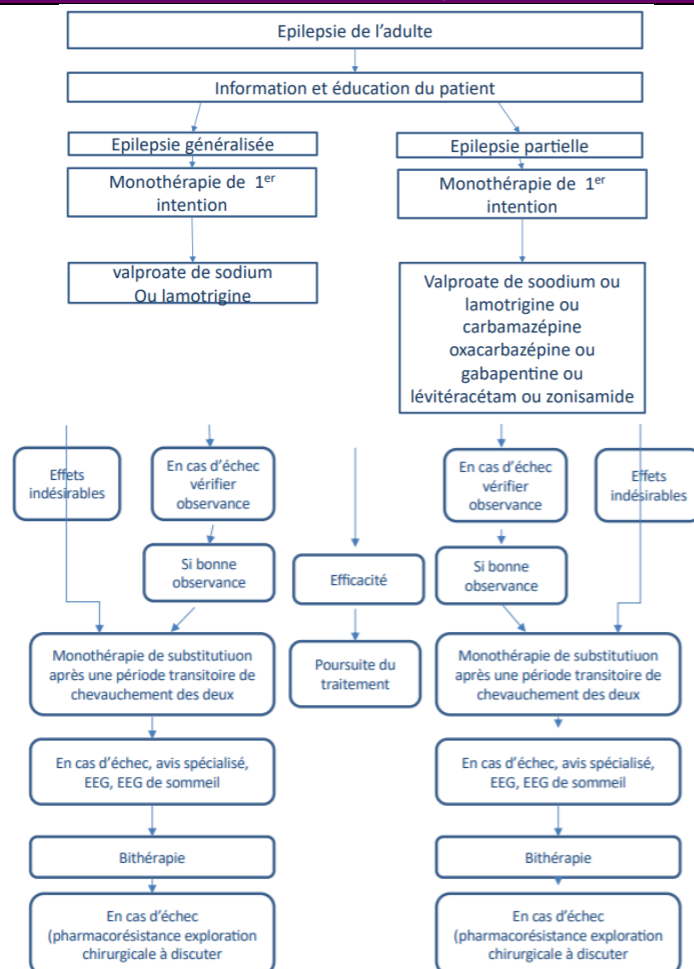
→ Education thérapeutique +++

L'épilepsie de l'adulte est une affection neurologique chronique : répétition spontanée de crises, mise en évidence d'une propension du cerveau à générer des crises dès la 1^{ère}, diagnostic d'un syndrome spécifique.

Une crise est une manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones cérébraux

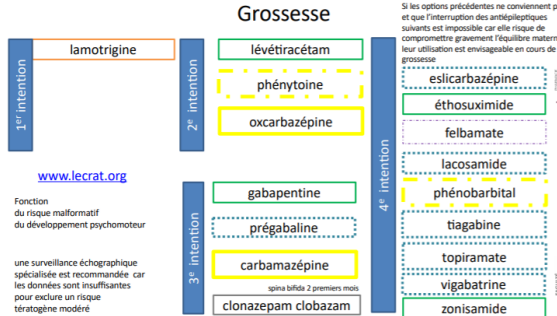
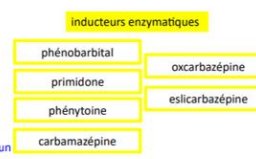
Epidémiologie	Une personne sur 26 développera une épilepsie au cours de sa vie. Incidence 50 cas pour 100 000 habitants : survenue d'au moins 2 crises spontanées Epilepsie plus fréquemment : enfant, sujet âgé Le taux de prévalence global est 5‰ en France avant 60 ans et 1‰ après 60 ans						
Décès	2 à 3 fois plus fréquents chez les patients épileptiques que dans la population générale Surmortalité liée aux conséquences : - Directes : état de mal, mort subite - Indirectes (noyades, traumatismes) des crises, conséquences des traitements - Le risque de mort subite inattendue a une incidence de 3 à 9/1000 patients-année dans l'épilepsie réfractaire → SUDEP sudden, unexpected death of someone with epilepsy Des interactions complexes entre le terrain, le syndrome épileptique et le traitement peuvent être à l'origine de complications cognitives ou comportementales						
Classification des épilepsies	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #FFDAB9; text-align: center; width: 15%;">Crises généralisées</td><td> Epilepsie tonico-clonique = « Grand mal » : peut conduire à un état de mal épileptique (GM1), durée d'environ 2 min - Phase tonique : contraction tonique de l'ensemble de la musculature - Phase clonique : secousses bilatérales - Phase de récupération : ou phase post-ictale (« épuisement », récupération) Absences = « Petit mal » : 10 à 100 fois/jour sans traitement (PM1, PM2, PM3) Myoclonies : bras ou jambes (sans perte de conscience) (MCB, MCJ) </td></tr> <tr> <td style="background-color: #FFDAB9; text-align: center;">Crises partielles</td><td> Très polymorphes : dépend de la zone touchée - Crises partielles simples : sans trouble de la conscience - Crises partielles complexes : avec trouble de la conscience </td></tr> <tr> <td style="background-color: #FFDAB9; text-align: center;">Syndromes épileptiques</td><td> Syndrome de Lennox-Gastaut : triade symptomatique : - Crises souvent toniques, axiales, diurnes et nocturnes, parfois atoniques et, rarement, des absences atypiques. - Tracé EEG associant des bouffées de pointes ondes lentes diffuses lors de la veille et des bouffées de pointes ondes rapides et polypointes lentes et, surtout, des rythmes rapides généralisés pendant le sommeil - Un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité Syndrome de West : crise de type Salaam chez un nourrisson âgé de 5 mois. Durée de 2 à 3 secondes 1. Avant la crise 2. Brusque jeté des bras tendus et flexion des jambes 3. Spasme tonique en flexion 4. Relâchement et pleurs réactifs </td></tr> </table>	Crises généralisées	Epilepsie tonico-clonique = « Grand mal » : peut conduire à un état de mal épileptique (GM1), durée d'environ 2 min - Phase tonique : contraction tonique de l'ensemble de la musculature - Phase clonique : secousses bilatérales - Phase de récupération : ou phase post-ictale (« épuisement », récupération) Absences = « Petit mal » : 10 à 100 fois/jour sans traitement (PM1, PM2, PM3) Myoclonies : bras ou jambes (sans perte de conscience) (MCB, MCJ)	Crises partielles	Très polymorphes : dépend de la zone touchée - Crises partielles simples : sans trouble de la conscience - Crises partielles complexes : avec trouble de la conscience	Syndromes épileptiques	Syndrome de Lennox-Gastaut : triade symptomatique : - Crises souvent toniques, axiales, diurnes et nocturnes, parfois atoniques et, rarement, des absences atypiques. - Tracé EEG associant des bouffées de pointes ondes lentes diffuses lors de la veille et des bouffées de pointes ondes rapides et polypointes lentes et, surtout, des rythmes rapides généralisés pendant le sommeil - Un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité Syndrome de West : crise de type Salaam chez un nourrisson âgé de 5 mois. Durée de 2 à 3 secondes 1. Avant la crise 2. Brusque jeté des bras tendus et flexion des jambes 3. Spasme tonique en flexion 4. Relâchement et pleurs réactifs
Crises généralisées	Epilepsie tonico-clonique = « Grand mal » : peut conduire à un état de mal épileptique (GM1), durée d'environ 2 min - Phase tonique : contraction tonique de l'ensemble de la musculature - Phase clonique : secousses bilatérales - Phase de récupération : ou phase post-ictale (« épuisement », récupération) Absences = « Petit mal » : 10 à 100 fois/jour sans traitement (PM1, PM2, PM3) Myoclonies : bras ou jambes (sans perte de conscience) (MCB, MCJ)						
Crises partielles	Très polymorphes : dépend de la zone touchée - Crises partielles simples : sans trouble de la conscience - Crises partielles complexes : avec trouble de la conscience						
Syndromes épileptiques	Syndrome de Lennox-Gastaut : triade symptomatique : - Crises souvent toniques, axiales, diurnes et nocturnes, parfois atoniques et, rarement, des absences atypiques. - Tracé EEG associant des bouffées de pointes ondes lentes diffuses lors de la veille et des bouffées de pointes ondes rapides et polypointes lentes et, surtout, des rythmes rapides généralisés pendant le sommeil - Un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité Syndrome de West : crise de type Salaam chez un nourrisson âgé de 5 mois. Durée de 2 à 3 secondes 1. Avant la crise 2. Brusque jeté des bras tendus et flexion des jambes 3. Spasme tonique en flexion 4. Relâchement et pleurs réactifs						
Comment traiter ?	Stratégies médicamenteuses : mécanisme d'action spectre d'efficacité, tolérance, pharmacologie Stratégies non médicamenteuses : chirurgie, stimulations cérébrales, régime cétoène						

STRATEGIE THERAPEUTIQUE



Information et éducation du patient	Le traitement nécessite une observance rigoureuse, aussi un accord éclairé du patient doit-il être obtenu avant prescription. L'abstinence d'alcool et respect d'une durée de sommeil satisfaisant sont systématiquement préconisées																													
Monothérapie : règle en 1 ^{ère} intention	Epilepsies généralisées idiopathiques Valproate de sodium Lamotrigine Lévétiracétam Topiramate	Epilepsies partielles Carbamazépine Oxcarbazépine Valproate de sodium Lamotrigine Lévétiracétam Zonisamide Gabapentine	Epilepsie-absence Ethosuximide Valproate de sodium Lamotrigine Lévétiracétam Topiramate																											
Débuter par des doses faibles et les augmenter progressivement par paliers de 7 à 15 jours jusqu'à la dose minimale efficace la mieux tolérée.																														
Bithérapie	<table><tr><td>Epilepsies généralisées</td><td>Valproate de sodium + Lamotrigine : surtout en cas de retard mental associé Valproate de sodium + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques Lamotrigine + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Epilepsies partielles</td><td> carbamazépine oxcarbazépine valproate de sodium lamotrigine lévétiracétam zonisamide gabapentine </td><td> Associé en 1^{ère} intention topiramate lévétiracétam tiagabine vigabatrine zonisamide prégabaline lacosamide eslicarbazépine </td><td> Associé en 2^{ème} intention pérampnel Brivaracétam </td></tr></table> Rufinamide : n'est indiqué en association que dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Topiramate et lévétiracétam : efficaces dans les syndromes généralisés Felbamate : réservé aux spécialistes (toxicité médullaire et hépatique)			Epilepsies généralisées	Valproate de sodium + Lamotrigine : surtout en cas de retard mental associé Valproate de sodium + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques Lamotrigine + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques			Epilepsies partielles	carbamazépine oxcarbazépine valproate de sodium lamotrigine lévétiracétam zonisamide gabapentine	Associé en 1^{ère} intention topiramate lévétiracétam tiagabine vigabatrine zonisamide prégabaline lacosamide eslicarbazépine	Associé en 2^{ème} intention pérampnel Brivaracétam																			
Epilepsies généralisées	Valproate de sodium + Lamotrigine : surtout en cas de retard mental associé Valproate de sodium + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques Lamotrigine + Pérampnel : crises généralisées tonico-cloniques																													
Epilepsies partielles	carbamazépine oxcarbazépine valproate de sodium lamotrigine lévétiracétam zonisamide gabapentine	Associé en 1^{ère} intention topiramate lévétiracétam tiagabine vigabatrine zonisamide prégabaline lacosamide eslicarbazépine	Associé en 2^{ème} intention pérampnel Brivaracétam																											
Echec du traitement	Chez 30% des patients : - Crises persistent malgré un traitement adapté - Pharmacorésistance est définie par l'échec de 2 molécules prescrites de manière séquentielle ou en association. Un bilan pré-chirurgical est indiqué précocement dans les épilepsies partielles temporales par sclérose mésiale de l'hippocampe. Il doit être discuté devant toute épilepsie partielle pharmacorésistante en rapport avec un foyer épileptogène supposé unique.																													
Enfant	Etiologie des épilepsies	L'épilepsie de l'enfant est caractérisée par la diversité des syndromes épileptiques et des étiologies sous-jacentes. Elles peuvent aussi bien être l'expression de situations bénignes transitoires liées à la maturation cérébrale que liées à des pathologies telles que des malformations, des causes acquises (séquelles d'anoxie, de méningites, post-traumatiques, tumeurs, etc...), d'anomalies génétiques ou métaboliques, parfois extrêmement sévères. La prise en charge des encéphalopathies épileptiques (syndrome d'Ohtahara, syndrome de West, pointes ondes continues du sommeil, syndrome de Lennox-Gastaut) représente un enjeu majeur pour les neuropédiatres en raison des conséquences sur les fonctions cognitives du risque particulièrement important liées aux anomalies intercritiques																												
	Diagnostic syndrome	Permet le choix thérapeutique et le pronostic.																												
Noms commerciaux	<table><tr><td>carbamazépine Tegrétol®</td><td>oxcarbazépine Trileptal®</td><td rowspan="2">Phénytoïne Di-Hydan®</td></tr><tr><td>clobazam Urbanyl®</td><td>pérampnel</td></tr><tr><td>clonazepam Rivotril®</td><td>prégabaline Lyrica®</td><td rowspan="2">phénobarbital Alepsal®, Gardénal®</td></tr><tr><td>eslicarbazépine Zebinix®</td><td>pérampnel Fycompa®</td></tr><tr><td>éthosuximide Zarontin®</td><td>rufinamide Inovelon®</td><td rowspan="2">primidone Mysoline®</td></tr><tr><td>felbamate Taloxa®</td><td>tiagabine Gabitril®</td></tr><tr><td>gabapentine Neurontin®</td><td>topiramate Epitomax®</td><td></td></tr><tr><td>lacosamide Vimpat®</td><td>vigabatrine Sabril®</td><td></td></tr><tr><td>lamotrigine Lamictal®</td><td>zonisamide Zonégran®</td><td></td></tr><tr><td>lévétiracétam Keppra®</td><td></td><td></td></tr></table>			carbamazépine Tegrétol®	oxcarbazépine Trileptal®	Phénytoïne Di-Hydan®	clobazam Urbanyl®	pérampnel	clonazepam Rivotril®	prégabaline Lyrica®	phénobarbital Alepsal®, Gardénal®	eslicarbazépine Zebinix®	pérampnel Fycompa®	éthosuximide Zarontin®	rufinamide Inovelon®	primidone Mysoline®	felbamate Taloxa®	tiagabine Gabitril®	gabapentine Neurontin®	topiramate Epitomax®		lacosamide Vimpat®	vigabatrine Sabril®		lamotrigine Lamictal®	zonisamide Zonégran®		lévétiracétam Keppra®		
carbamazépine Tegrétol®	oxcarbazépine Trileptal®	Phénytoïne Di-Hydan®																												
clobazam Urbanyl®	pérampnel																													
clonazepam Rivotril®	prégabaline Lyrica®	phénobarbital Alepsal®, Gardénal®																												
eslicarbazépine Zebinix®	pérampnel Fycompa®																													
éthosuximide Zarontin®	rufinamide Inovelon®	primidone Mysoline®																												
felbamate Taloxa®	tiagabine Gabitril®																													
gabapentine Neurontin®	topiramate Epitomax®																													
lacosamide Vimpat®	vigabatrine Sabril®																													
lamotrigine Lamictal®	zonisamide Zonégran®																													
lévétiracétam Keppra®																														

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

Éléments à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique	Âge : enfant, adulte, sujet âgé Sexe : Femme en âge de procréer Antécédents : Allergiques, Psychiatrique (bénéfiques (valproate, carbamazépine, lamotrigine) ou aggravants (topiramate, lévétiracétam)), Insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire, Douleurs associées, migraine associée → Terrain Polythérapie, prise de contraception orale Poids	Objectif : impliquer le patient et sa famille dans l'objectif thérapeutique - But différent selon le syndrome épileptique : arrêt des crises dans les épilepsies bénignes, diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises dans les épilepsies partielles pharmaco-résistante, objectifs « négociables » - Expliquer la nécessité de réadaptation thérapeutique itérative (« cuisine ») - Carnet de suivi des crises +++
Comment traiter ?	L'instauration d'un traitement antiépileptique (titration) doit toujours se faire progressivement, avec des paliers, plus ou moins longs selon les molécules (dépend de la demi-vie d'élimination des molécules), pour s'assurer d'une bonne tolérance tout en ayant une efficacité suffisante.) Il faut viser une posologie minimale efficace. Avant de majorer la posologie d'un médicament, s'il persiste des crises, il convient d'attendre une période de quelques semaines à quelques mois (selon la sévérité des crises). Chez un sujet de plus de 65 ans, les posologies moyennes doivent être réduites de moitié. Il faut motiver le patient à noter, dans un carnet de suivi, chaque crise et son intensité, ainsi que d'éventuels facteurs déclenchants. Si un traitement s'avère totalement inefficace, il est inutile d'atteindre ses posologies maximales. Si un traitement s'avère partiellement inefficace, à la posologie maximale, il y a deux options : - Le remplacer par une autre molécule (monothérapie de substitution) - Rajouter une autre molécule (bithérapie d'addition). L'arrêt d'un traitement doit toujours être progressif, avec des paliers différents selon les molécules, pour éviter des crises de sevrage. Au maximum, dans le cas des barbituriques, le sevrage doit s'effectuer par palier de 10mg par mois. Dans le cas d'une monothérapie de substitution, il convient d'introduire progressivement la nouvelle molécule en même temps que l'ancienne est progressivement arrêtée. Il faut éviter d'associer plus de deux molécules antiépileptiques entre elles. Il faut alors privilégier l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différentes et donc des effets indésirables différents. Il faut éviter de prescrire des benzodiazépines au long court.	
Epilepsie et femme en âge de procréer ou grossesse	Crise épileptiques délétères pour la mère et le fœtus : le traitement antiépileptique doit être poursuivi au cours de la grossesse. Chez les femmes traitées par un antiépileptique : - Risque de malformations fœtales est 2 à 5 fois plus élevé par rapport à celui de la population générale - Risque fœtal est variable en fonction des antiépileptiques et est affiné avec le recul de leur utilisation Grossesse PAS DE VALPROATE DE SODIUM : - Entraîne des malformations (tube neural, face, cœur) dans 10% des cas. Il est également responsable de troubles du développement psychomoteur et/ou de troubles du spectre autistique chez 30% des enfants exposés in utero (ANSM 2016) - Il ne doit pas être prescrit chez les femmes en âge de procréer, ni a fortiori chez les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Si âge de procréer : contraception efficace NE PAS DONNER DE TOPIRAMATE ET CARBAMAZÉPINE Phénobarbital : augmentation du risque tératogène (fentes labiales et/ou palatines, malformations cardiovasculaires, hypospadias). Topiramate : effet tératogène chez l'animal Carbamazépine : risque d'anomalie du tube neural est également signalé dans le libellé d'AMM  Acide folique La supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique est inefficace pour prévenir l'apparition de malformations liées aux anticonvulsifs tératogènes, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5mg/jour) et quelle que soit la pathologie maternelle (épilepsie ou non), y compris avec ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural (carbamazépine et acide valproïque) Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0,4 mg/jour), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5mg/jour). - Commencer 1 mois avant la conception - Poursuivre 8 semaines après la conception. En résumé sur l'acide valproïque 1. Dès la première consultation : informer la patiente sur les risques tératogènes des alternatives (notamment carbamazépine et topiramate), mettre en place une contraception, envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles. 2. L'acide valproïque ne doit pas être prescrit, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives existantes. 3. Chez les femmes déjà traitées par l'acide valproïque : - Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse : ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque, mais instaurer une alternative après l'avis « en urgence » d'un neurologue. Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté, informer la patiente des risques pour l'enfant à naître, utiliser la dose minimale efficace, privilégier les formes à libération prolongée, répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatale spécialisée (détection des éventuelles malformations) et prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance. - Si une grossesse n'est pas envisagée : ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque mais instaurer un nouveau traitement après avis d'un neurologue. Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté, informer la patiente sur les risques associés à la grossesse et prescrire une contraception efficace Alternatives recommandées Dans une épilepsie généralisée : lamotrigine à privilégier. En cas d'intolérance, les autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association. Dans une épilepsie focale : en 1^{ère} intention, la lamotrigine, la carbamazépine (risque tératogène), le lévétiracétam et l'oxcarbazépine.	
Epilepsie et contraception	Contraception orale et contraception d'urgence Diminution d'efficacité des contraceptifs d'urgence lévonorgestrel ou ulipristal. Dispositif intra-utérin au cuivre : il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé IAM antiépileptiques et estroprogestatifs : lamotrigine Induction modeste de la lamotrigine sur son propre métabolisme (sans conséquence clinique) Les estroprogestatifs induisent significativement la glucuronidation de la lamotrigine : - (C_{1MB} lamotrigine) x 2 par Adepal® - (Ethinylestradiol 3° µg / levonorgestrel 150 µg) → Possibilité de diminution de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique → [lamotrigine] x 2 dans la semaine sans pilule → Effet indésirable dose-dépendante ne sont pas à exclure → Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine [Association déconseillée] Pour les « associations déconseillées » : utilisation de contraception mécanique OP une pilule dosée à au moins 50 µg d'estrogènes associée à des moyens contraceptifs mécaniques (préservatifs, crème spermicide) est indiquée pour assurer la contraception P contraceptifs contenant uniquement un progestatif (pilule ou implant) ne conviennent pas chez les femmes qui prennent ces antiépileptiques. inducteurs enzymatiques 	
Epilepsie et sujet âgé	L'incidence des épilepsies augmente avec l'âge : atteint 160/100 000 par an après 80 ans Mauvaise tolérance des traitements : du fait des comorbidités, des traitements associés et de l'altération des paramètres pharmacocinétiques liée à l'âge Carbamazépine parfois mal tolérée : troubles neurosensoriels, troubles de l'équilibre, hyponatrémie, interactions médicamenteuses multiples.	

SUIVI DU PATIENT							
Risque cutané ?	Les plus : phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine Cause fréquente d'arrêt de traitement. Tableaux de différentes sévérités. Semble plus fréquent chez l'enfant. Risque augmenté si antécédents Respecter les posologies progressives ... (lamotrigine + valproate de sodium)						
Prise de poids	Augmentation		Pas d'effet			Baisse	
	Valproate de sodium Pérampanel Carbamazépine Oxcarbamazépine		Lamotrigine Vigabatrine			Topiramate Zonisamide	
Lévétiracétam : augmentation ou pas d'effet							
Tableau		Indications	Posologie (paquets) [T _{1/2}]	Nombre prises par jour	Principaux effets indésirables	IAM	Particularités
	Lamotrigine (LAMICTAL®)	Épil. partielles / généralisées (± myoclonies) Monoth ⁺ ou association	100 à 500 mg) (jusq'à 100 mg : 25 mg/15 j puis 50 mg/15 j) [T _{1/2} = 24 – 35 h]	1 à 2	Allergies cutanées Insomnies Céphalées	±	Pas sédatif Un des AE les – foetotoxiques Propriétés thymorégulatoires associées
	Valproate de Na (MICROPARKINE®)	Spectre large dont SLG Monoth ⁺ 1 ^{ère} int. ou association	20 à 30 mg/kg) = 1000-1200 mg) (500 mg/3 à 7 j) [T _{1/2} = 15 – 17 h]	2	Somnolence Prise de poids Chute de cheveux Tremblements Hépatite/Pancréatite	++ inhibiteur enzymat.	Propriétés thymorégulatoires associées
	Lévétiracétam (KEPPRA®) * Hors AMM	Spectre large Monoth ⁺ ou association	1000 à 3000 mg) (500 mg/2 à 7 j) [T _{1/2} = 7 ± 1 h]	2	Somnolence Irritabilité Labilité émotionnelle	-	Diapo. forme IV Titration rapide
	Oxcarbazépine (TRILEPTAL®)	Épil. partielles/ tonico-cloniques* Monoth ⁺ 1 ^{ère} int. ou association	600 à 2400 mg) (300 mg/7 j) [T _{1/2} = 9 ± 2 h]	2	Somnolence Vertiges Diplopie	+ inducteur enzymat.	Propriétés thymorégulatoires associées
	Topiramate (EPITOMAX®)	Spectre large Monoth ⁺ après échec IT antérieur ou association	100 à 300 mg) (50 mg/15 j) [T _{1/2} = 21 h]	2	Somnolence Perte de poids Lithase rénale Glaucome Trouble langage	±	Propriétés antimigraineuses associées
	Phénobarbital (GARDENAL®)	Épil. partielles / généralisées sauf absences Monoth ⁺ 1 ^{ère} int.	2 à 3 mg/kg) = 100 – 200 mg) Pleine dose d'emblée [T _{1/2} = 50-140 h]	1 (le soir)	Somnolence Troubles cognitifs Hyperactivité Aggravation des allergies cutanées	+++ inducteur enzymat.	Très longue T _{1/2} Très bon marché Titration rapide
Epilepsie et risque de dépression	Une personne épileptique sur 4 connaît un trouble dépressif au cours de sa vie, une personne sur 2 en cas d'épilepsie pharmacorésistante. Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo, portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Un antidépresseur peut être prescrit chez un patient sous antiépileptique.						
Suivi et adaptation du traitement	Prise en charge de l'épilepsie de l'enfant se distingue de celle de l'adulte : en raison de la diversité des syndromes épileptiques, de leur évolution avec l'âge et la maturation cérébrale et des restrictions d'âge spécifiées dans les AMM des molécules de nouvelle génération (peu d'AMM chez les enfants < 2 ans). Lors de l'initiation ou du changement du traitement antiépileptiques, de vérifier qu'il dispose d'une AMM compatible avec l'âge. La fréquence des consultations est rythmée par la stabilité de l'épilepsie. En cas d'épilepsie bien équilibrée : consultations spécialisées peut être semestrielle ou annuelle (dans l'intervalle, pédiatre ou médecin pour le suivi et renouvellement des ordonnances) Certaines molécules peuvent être dosées dans le sang (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine) : les dosages plasmatiques ne sont pas réalisés de façon systématique, mais sont recommandés en cas de recrudescence de crises, de modification de doses ou adjonction d'un autre antiépileptique, de suspicion d'intolérance ou de mauvaise observance. – Phénytoïne 10 à 20 mg/L chez l'adulte // 6 à 11 mg/L chez l'enfant – Valproate de sodium 50 à 100 mg/L – Carbamazépine 4 à 12 mg/L mais à adapter si mono 6 à 12 ou polythérapie 4-8mg/L Après 2 ans sans crise d'épilepsie, la question de la diminution du traitement antiépileptique se pose. La décision dépend toutefois de chaque situation individuelle, notamment du syndrome épileptique et de l'étiologie sous-jacente						
Conseils aux patients	Nécessité d'une observance rigoureuse du traitement doit être clairement comprise : le traitement nécessitant une observance rigoureuse, un accord éclairé du patient et/ou des parents doit être obtenu avant toute prescription. Une explication aussi claire que possible de la maladie et des enjeux du traitement doit être apportée aux parents et à l'enfant, en insistant sur le pourcentage très important d'épilepsies bien équilibrées, compatibles avec une vie quasi-normale. Les parents doivent être bien informés des effets secondaires possibles du traitement . En particulier, selon le traitement prescrit, expliquer aux parents les signes annonciateurs des effets indésirables nécessitant une consultation en urgence. Facteurs favorisant les crises (alcool, fatigue, manque de sommeil, etc.) doivent être bien identifiés et évités. Deux mesures sont systématiquement préconisées : abstinence d'alcool (chez l'adolescent) et respect d'une durée de sommeil satisfaisante. Les recommandations pour les jeux vidéo et la télévision sont à évaluer en fonction du type d'épilepsie et de la photosensibilité. En cas de crise, conseiller aux proches d'écarter du patient tout objet contre lequel il pourrait se blesser, ou de l'en protéger (couvertures, vêtements pour amortir les chocs), de le placer dès que possible en position latérale de sécurité et ne pas le laisser seul dans les minutes qui suivent la crise. La pratique d'une activité sportive régulière est recommandée . Certains sports doivent toutefois être évités, en fonction du risque évalué de perte de contrôle sur l'environnement en cas de crise (plongée sous-marine, sports aériens, escalade, etc...) La conduite automobile professionnelle (permis C, D et EC) est interdite , même en cas d'épilepsie équilibrée sous traitement. La loi est plus souple avec la conduite individuelle (permis A et B) : un patient épileptique peut conduire après avis de la Commission départementale du permis de conduire. Certaines activités professionnelles sont interdites : pilotage, contrôle de machines, travail en hauteur, etc... Une consultation est nécessaire en cas de projet de grossesse ou de grossesse en cours . Pour les patientes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes) suivant un traitement par le valproate de sodium, une carte patiente est disponible sur le site de l'ANSM. Elle rappelle les risques encourus pour l'enfant à naître en cas d'exposition in utero à ce traitement et la nécessité d'utiliser une contraception efficace. Elle doit être remise systématiquement aux patientes ou à leur représentant au moment de la consultation annuelle avec le spécialiste (neurologue, psychiatrique ou pédiatre) en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information Les risques d'interaction entre les médicaments antiépileptiques et d'autres traitements (contraception hormonale, antibiotiques, etc...) doivent être connus. Il est important d'insister sur la nécessité de maintenir un mode de vie et une intégration scolaire et sociale aussi normale que possible. En cas de risque de survenue de crise à l'école, une information adaptée doit être faite auprès de l'équipe enseignante, et un protocole d'accueil individualisé peut faciliter l'intégration. Les modalités d'administration et les doses du diazépam par voie intraréctale à administrer en cas de nouvelle convulsion, doivent faire l'objet d'une démonstration aux parents et aux personnes en charge de l'enfant. En cas d'utilisation du midazolam, il convient de définir avec précision les modalités de préparation et d'utilisation du médicament avec les parents (ANSM, avril 2013). Un document destiné au patient et à son entourage explique comment administrer le midazolam. Un carnet de suivi est mis à disposition sur le site de l'ANSM. Il reprend les conseils d'administration, les gestes à faire en cas de crise, et permet de noter les différentes caractéristiques des crises afin d'assurer un meilleur suivi.						
Etat de mal épileptique	Se définit par une crise de durée > 30min ou par des crises répétées sans reprise de la conscience entre les crises, nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente comprenant des mesures générales (monitoring cardiorespiratoire, voie d'abord, surveillance neurologique) et des médicaments spécifiques. 4 molécules peuvent être utilisées en 1 ^{ère} intention par voie parentérale : le diazépam, le clonazépam, la phénytoïne (et sa prodrogue, la dosphénytoïne, chez l'enfant de plus de 5 ans), et le phénobarbital Le clonazépam et le diazépam ont un spectre d'action large et sont particulièrement indiqués en cas d'état de mal généralisé, de type myoclonique, la phénytoïne est plutôt prescrite en cas d'état de mal partiel, de type tonique. Le phénobarbital est administré de préférence en cas d'état de mal au décours d'une pathologie infectieuse et d'un œdème cérébral. En cas d'état de mal inaugural, il convient de rechercher et de traiter une cause occasionnelle (infection, tumeur, traumatisme, cause métabolique). En cas						

	d'état de mal survenant dans un contexte d'épilepsie connue, il est judicieux de rechercher un facteur déclenchant (infection, vomissements, changement de traitement) et de procéder à un dosage des antiépileptiques (lorsque cela est possible). Il convient de maintenir le traitement en cours, sauf en cas de surdosage évident ou de nette aggravation lors de l'introduction d'un antiépileptique. Le clonazépam et le diazépam sont préférés au phénobarbital en raison de leur large spectre et de leur moindre risque d'interactions médicamenteuses. La fosphénytoïne administrée par voie injectable a une AMM dans cette indication chez l'enfant de plus de 5 ans, mais il n'y a pas actuellement de données pharmacocinétiques chez le jeune enfant.
Traitement de la crise épileptique	Les premières mesures à prendre sont des mesures de protection du patient. En cas de crise tonico-clonique : - Ne pas déplacer le patient pendant la crise, sauf en cas de danger immédiat - Ne pas tenter d'empêcher les mouvements convulsifs - Ne rien mettre dans la bouche - Ne pas donner à boire au patient. Minimiser des crises : entourage +++ - Au cours de la crise, interdire les doigts dans la bouche, mouchoirs, ... - Couverture ou coussin entre les points d'appui et le sol - Retirer, dans la mesure du possible, tous les objets susceptibles de blesser le patient : lunettes, montre, collier, ... - Eviter l'étouffement par inhalation liquidienne : mettre en PLS
Prise en charge de la crise convulsive	Au cours d'une crise généralisée, la prise en charge comporte la prévention des traumatismes et la préservation de la liberté des voies aériennes. Si la crise persiste plus de 5 minutes, une benzodiazépine ayant l'AMM dans cette indication (diazépam, midazolam), d'efficacité rapide, doit être administrée. En pré-hospitalier (domicile, institution), en l'absence d'accès veineux, les benzodiazépines doivent être administrées par voie trans-muqueuse : diazépam par voie rectale ou midazolam par voie buccale. La persistance de la crise nécessite l'intervention d'une équipe médicale d'urgence, qui sera rapidement appelée par le soignant avant, ou juste après l'administration du médicament, en cas de 1^{ère} utilisation, ou si l'enfant a des difficultés respiratoires. La seringue vide sera remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. L'utilisation du midazolam par voie buccale est plus appropriée au traitement ambulatoire en particulier chez le grand enfant et l'adolescent. En cas d'échec, une seconde dose ne doit pas être administrée sans avis médical. En milieu hospitalier ou lors d'un transport médicalisé, l'utilisation du diazépam par voie rectale ou du midazolam par voie buccale peut s'avérer pertinente lorsque l'abord veineux est difficile et retarde l'administration du médicament. Chez le nourrisson de 3 à 6 mois, le midazolam ne doit être administré qu'en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance adéquate et de disposer d'un équipement de réanimation
Traitement chirurgical curatif	Un traitement chirurgical curatif, avec résection corticale, doit être envisagé, après bilan pré-chirurgical, dans toutes les épilepsies partielles éligibles, spécialement l'épilepsie méiotemporale avec sclérose hippocampique. Un bilan pré-chirurgical est indiqué devant toute épilepsie partielle réfractaire après échec d'un traitement médicamenteux de 2 ans bien conduit.
Stimulation intermittente du nerf vague gauche	Une stimulation intermittente du nerf vague gauche sur son trajet cervical peut être proposée comme traitement adjuvant des épilepsies réfractaires, avec mise en place chirurgicale d'une électrode sur le nerf vague et d'un générateur sus-claviculaire. On observe une réduction de 50% de la fréquence des crises chez 50% des patients, mais les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique sont toujours mal connus.
Régime cétoène	Pour épilepsies réfractaires ou en cas d'effets indésirables des médicaments ou de la chirurgie non acceptés, chez les enfants de 1 à 8 ans. C'est un régime très riche en graisses et très pauvre en sucres et protéines. Il peut durer de 1 à 3 ans ! Jeûne pendant 2 à 3 jours pour épuiser les stocks de glucose. L'organisme va ainsi dégrader les graisses (en l'absence de sucres dans le régime). Les corps cétoniques vont ainsi s'accumuler. Mécanisme de fonctionnement inconnu. A été utilisé dès les années 1920.

PHARMACIE CLINIQUE : LA MIGRAINE

INTRODUCTION

La migraine est une pathologie **neurovasculaire chronique** caractérisée par la survenue d'épisodes récurrents de **céphalées** variables en intensité, en fréquence et en durée.
Diagnostic basé sur la clinique et reposant sur les critères de l'IHS (International Headache Society)

Trépied clinique :

- Evolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur
- Des caractéristiques sémiologiques propres
- Un examen clinique normal

Deux types de migraine	Migraine sans aura (80-90% des cas)	Migraine avec aura (10-20% des cas)
	A. Au moins 5 crises remplissant les critères B à D B : Crises de céphalées durant 4 à 72h (sans traitement) C : Céphalées ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : 1. Unilatérale 2. Pulsatile 3. Modérée à sévère 4. Aggravée par l'activité physique usuelle D : Céphalée accompagnée d'au moins un des symptômes suivants : 1. Nausées et/ou vomissements 2. Photophobie et phonophobie E : Absence de maladie organique évidente	A. Au moins 2 crises répondant aux critères B et C B : Aura ayant au moins 1 des caractéristiques suivantes : - Symptômes visuels totalement réversibles incluant des phénomènes positifs (lumières scintillantes, tâches, lignes) et/ou négatifs (perte de vision) - Symptômes sensitifs totalement réversibles incluant des phénomènes positifs (sensation de piqure et/ou négatifs (engourdissement) - Troubles phasiques totalement réversibles C : Au moins deux des caractères suivants : - Symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux - Au moins un des symptômes se développant progressivement sur ≥ 5 minutes et/ou plusieurs des symptômes survenant successivement sur 5 minutes ou plus - Durée de chaque symptômes ≥ 5 minutes et ≤ 60 minutes D : examen clinique normal en dehors des crises L'aura peut être : - Suivie d'une céphalée ayant ou non les caractéristiques de la migraine sans aura - Isolée

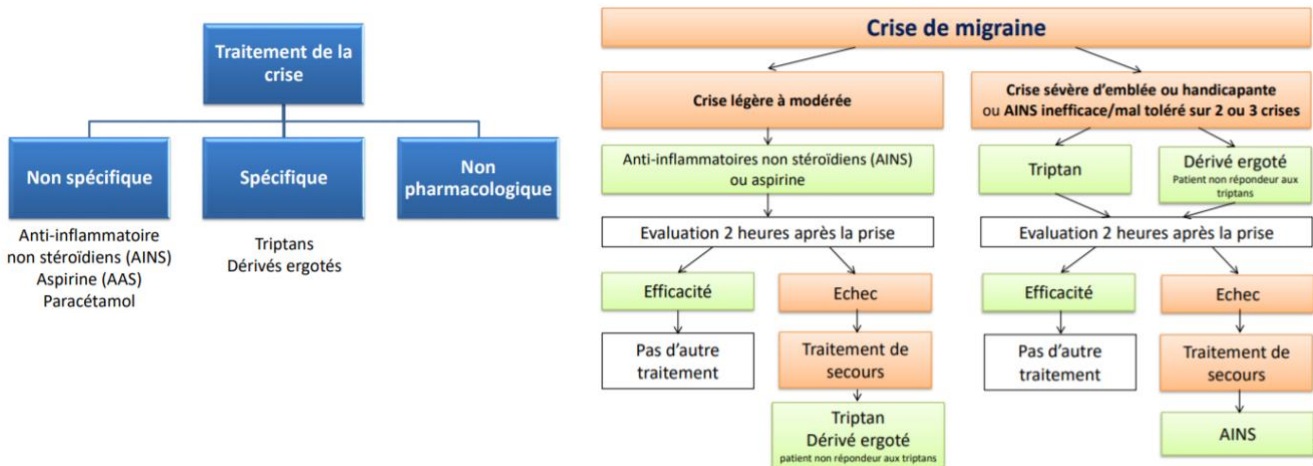
La migraine est une maladie :

- Fréquente : prévalence estimée entre 17-21% chez l'adulte, à prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme)
 - Sous-diagnostiquée : 30 à 45% des migraineux n'ont jamais consulté pour leur migraine, ignorent leur statut de migraineux et les possibilités de prise en charge
 - Handicapante : altération importante de la qualité de vie, répercussion anxieuse et/ou dépressive chez 50,6% des migraineux, 6^{ème} rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (OMS, 2016)
- Coûteuse : coûts directs = 1 milliard d'euros par an, coûts indirects = 3,2 jours de travail perdus tous les 3 mois par migraineux
- Rôle important du pharmacien clinicien

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

TRAITEMENT DE LA CRISE

Traitement symptomatique : soulager la douleur, réduire la durée et/ou l'intensité de la crise, permettre la reprise de l'activité



Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène*, kétoprofène*, naproxène, diclofénac (*AMM)
Acide acétylsalicylique
Acide acétylsalicylique + Métoclopramide*
Paracétamol

Attention : les dérivés opioïdes ne sont pas recommandés : risque d'abus médicamenteux et d'aggravation des nausées.

Traitements non spécifiques	DCI	SPECIALITE	POSOLOGIE	Posologie maximale
	Paracétamol	Doliprane® Efferalgan®... (cp, gel, sachet, lyoc, cpr eff...)	Prendre 500mg à 1g dès les 1 ^{ers} signes Respecter un intervalle de 4 à 6 h entre deux prises	4 g/j
	Ibuprofène*	Advil® 400mg (cp, capsule molle)	1 cp à 400mg dès les 1 ^{ers} signes Respecter un intervalle de 8 h entre deux prises	1200 mg/j
	Kétoprofène*	Profemigr® 150mg (cp sécable)	½ cp ou 1 cp dès les 1 ^{ers} signes Respecter un intervalle de 12h entre deux prises	150 mg/j
	Acétylsalicylate de lysine 900mg + métoclopramide 10mg*	Migpriv® (sachet)	1 sachet dès les 1 ^{ers} signes Respecter un intervalle de 6 heures entre deux prises	3 sachets/j

Les contre-indications des AINS
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'AINS
- Hypersensibilité (substance active ou excipients)
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS
- Ulcère gastro-duodénal évolutif, antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou d'hémorragie récurrente
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse : au-delà de la 24 ^{ème} semaine d'aménorrhée

Traitements spécifiques	Triptans	Efficace sur la céphalée mais aussi les symptômes digestifs associés ainsi que sur la phonophobie et la photophobie Existence d'une variabilité interindividuelle de la réponse : - 1 patient non répondeur à un triptan donné peut répondre à un autre - 1 patient non répondeur lors d'une 1 ^{ère} crise peut le devenir ensuite → Tester le triptan sur au moins 2 ou 3 crises																																						
		7 molécules disponibles : AMM dans le « traitement de la phase céphalalgique de la crise migraineuse » : Retenir que c'est 2 comprimés max pour les triptans																																						
		<table><tr><th></th><th>DCI</th><th>SPECIALITE</th><th>POSOLOGIE</th><th>Posologie maximale</th></tr><tr><td rowspan="5">Métabolisés par la MAO</td><td>Almotriptan</td><td>Almogran® 12,5mg</td><td>1 cp + 1 cp 2h après possible</td><td>25 mg/j</td></tr><tr><td>Rizatriptan</td><td>Maxalt® 5 ou 10mg Maxaltlyo 5 ou 10mg</td><td>1 cp + 1 cpr 2h après possible</td><td>20 mg/j</td></tr><tr><td>Sumatriptan</td><td>Imigrane® 50mg Imigrane 6mg/0,5ml Imigrane® spray (10mg ou 20mg)</td><td>1 cp + 1 cpr 2h après possible 1 injection SC 1 pulv nasale 20 mg + 1 autre 2h après, E> 12 ans</td><td>200 mg/j 12 mg/j 40 mg/j</td></tr><tr><td>Zolmitriptan</td><td>Zomig® 2,5mg Zomigoro® 2,5mg</td><td>1 cp + 1 cpr 2h après possible</td><td>5 mg/j</td></tr><tr><td rowspan="3">NON métabolisés par la MAO</td><td>Elétriptan</td><td>Relpax® 40mg Relpax® 20mg</td><td>1 cp + 1 cpr 2h après possible Cp à 20 mg pour IR légère</td><td>80 mg/j 40 mg/j si IR</td></tr><tr><td>Frovatriptan</td><td>Tigreat® 2,5mg Isimig® 2,5mg</td><td>1 cp + 1 cpr 2h après possible</td><td>5 mg/j</td></tr><tr><td>Naratriptan</td><td>Naramig® 2,5mg</td><td>1 cp + 1 cpr 4h après possible</td><td>5 mg/j 2,5 mg/j si IR</td></tr></table>					DCI	SPECIALITE	POSOLOGIE	Posologie maximale	Métabolisés par la MAO	Almotriptan	Almogran® 12,5mg	1 cp + 1 cp 2h après possible	25 mg/j	Rizatriptan	Maxalt® 5 ou 10mg Maxaltlyo 5 ou 10mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	20 mg/j	Sumatriptan	Imigrane® 50mg Imigrane 6mg/0,5ml Imigrane® spray (10mg ou 20mg)	1 cp + 1 cpr 2h après possible 1 injection SC 1 pulv nasale 20 mg + 1 autre 2h après, E> 12 ans	200 mg/j 12 mg/j 40 mg/j	Zolmitriptan	Zomig® 2,5mg Zomigoro® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	5 mg/j	NON métabolisés par la MAO	Elétriptan	Relpax® 40mg Relpax® 20mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible Cp à 20 mg pour IR légère	80 mg/j 40 mg/j si IR	Frovatriptan	Tigreat® 2,5mg Isimig® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	5 mg/j	Naratriptan	Naramig® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 4h après possible	5 mg/j 2,5 mg/j si IR
			DCI	SPECIALITE	POSOLOGIE	Posologie maximale																																		
Métabolisés par la MAO	Almotriptan	Almogran® 12,5mg	1 cp + 1 cp 2h après possible	25 mg/j																																				
	Rizatriptan	Maxalt® 5 ou 10mg Maxaltlyo 5 ou 10mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	20 mg/j																																				
	Sumatriptan	Imigrane® 50mg Imigrane 6mg/0,5ml Imigrane® spray (10mg ou 20mg)	1 cp + 1 cpr 2h après possible 1 injection SC 1 pulv nasale 20 mg + 1 autre 2h après, E> 12 ans	200 mg/j 12 mg/j 40 mg/j																																				
	Zolmitriptan	Zomig® 2,5mg Zomigoro® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	5 mg/j																																				
	NON métabolisés par la MAO	Elétriptan	Relpax® 40mg Relpax® 20mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible Cp à 20 mg pour IR légère	80 mg/j 40 mg/j si IR																																			
Frovatriptan		Tigreat® 2,5mg Isimig® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 2h après possible	5 mg/j																																				
Naratriptan		Naramig® 2,5mg	1 cp + 1 cpr 4h après possible	5 mg/j 2,5 mg/j si IR																																				
Sumatriptan solution injectable 6mg/0,5 mL : injecteur automatique, administration SC Deux indications : - Traitement de la crise de migraine sévère lorsque les autres traitements de la crise de migraine n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes - Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face																																								
En complément des traitements	Dérivés de l'ergot de seigle	De moins en moins utilisés, utilisés en 2 ^{ème} intention chez les patients ne répondant pas aux triptans.																																						
		<table><tr><th></th><th>DCI</th><th>SPECIALITE</th><th>POSOLOGIE</th><th>Posologie maximale</th></tr><tr><td rowspan="2">Dihydroergotamine</td><td rowspan="2">Diergo-spray® Flacon 4mg/ml</td><td rowspan="2"></td><td>1 pulvérisation de 0.5mg dans chaque narine à renouveler si besoin après ¼ h ou ½ h E > 16 ans</td><td rowspan="2">2 mg/j</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>Ergotamine tartrate (+ caféine)</td><td>Gynergène caféiné® (1mg ergotamine +100 mg caféine)</td><td></td><td>1 à 2 cp à renouveler si besoin après 2 ou 3h E > 12 ans</td><td>4 mg/j</td></tr></table> La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine					DCI	SPECIALITE	POSOLOGIE	Posologie maximale	Dihydroergotamine	Diergo-spray® Flacon 4mg/ml		1 pulvérisation de 0.5mg dans chaque narine à renouveler si besoin après ¼ h ou ½ h E > 16 ans	2 mg/j			Ergotamine tartrate (+ caféine)	Gynergène caféiné® (1mg ergotamine +100 mg caféine)		1 à 2 cp à renouveler si besoin après 2 ou 3h E > 12 ans	4 mg/j																		
	DCI	SPECIALITE	POSOLOGIE	Posologie maximale																																				
Dihydroergotamine	Diergo-spray® Flacon 4mg/ml		1 pulvérisation de 0.5mg dans chaque narine à renouveler si besoin après ¼ h ou ½ h E > 16 ans	2 mg/j																																				
Ergotamine tartrate (+ caféine)	Gynergène caféiné® (1mg ergotamine +100 mg caféine)		1 à 2 cp à renouveler si besoin après 2 ou 3h E > 12 ans	4 mg/j																																				
En complément des traitements		Repos, à l'abri de la lumière et du bruit Massage/compression de la tempe Macaron ou crayon au menthol Bandeau réfrigérant Café ou sodas caféinés Des nouveautés : Gépants (antagonistes oraux du récepteur du péptide lié au gène de la calcitonine)																																						
TRAITEMENT DE FOND																																								
Traitement prophylactique : réduire la fréquence et l'intensité des crises. Traitement de fond : - Pharmacologique : bêtabloquants, antiépileptiques, autres - Non pharmacologique																																								
Stratégie thérapeutique du traitement de fond	Instauration du traitement de fond : - En fonction de la fréquence, de l'intensité, de la sévérité et du retentissement social, familial et professionnel des crises - Dès que le patient consomme, depuis plus de 3 mois, son ou ses traitement(s) de crise plus de 2 jours par semaine (même en cas d'efficacité) Monothérapie, à faible dose, progressivement croissante Choix de la molécule à tenir compte selon : le terrain, les contre-indications, la balance bénéfice/risque, l'existence d'une AMM, des autres traitements du patient.																																							
	<table><tr><th>Bêtabloquants</th><th>Antiépileptiques</th><th>Antidépresseur</th><th>Antimigraineux</th></tr><tr><td>Propranolol*° Métoprolol*° Timolol Nadolol Aténolol</td><td>Topiramate*° Valproate et divalproate de sodium* (!\ Restriction prescription)</td><td>Amitriptyline</td><td>Pzotifène* Oxétorone* Flunarizine*</td></tr></table>					Bêtabloquants	Antiépileptiques	Antidépresseur	Antimigraineux	Propranolol*° Métoprolol*° Timolol Nadolol Aténolol	Topiramate*° Valproate et divalproate de sodium* (!\ Restriction prescription)	Amitriptyline	Pzotifène* Oxétorone* Flunarizine*																											
	Bêtabloquants	Antiépileptiques	Antidépresseur	Antimigraineux																																				
	Propranolol*° Métoprolol*° Timolol Nadolol Aténolol	Topiramate*° Valproate et divalproate de sodium* (!\ Restriction prescription)	Amitriptyline	Pzotifène* Oxétorone* Flunarizine*																																				
* AMM ° Efficacité démontée Au total : - 1 ^{ère} intention : propranolol, métoprolol - 2 ^{ème} intention : topiramate, puis valproate de sodium, amitriptyline - Puis : antimigraineux																																								
<table><tr><td rowspan="2">Révolution dans l'arsenal thérapeutique du traitement de fond ?</td><td colspan="4">Anticorps monoclonaux anti-CGRP, dirigés contre le ligand ou le récepteur CGRP : neuropeptide de 37 AA libéré au niveau du système TGV ayant 2 effets principaux : - Stimulation des nocicepteurs : douleur - Vasodilatation : inflammation 1^{er} traitements prophylactiques spécifiques 1 administration/mois AMM européenne pour : Fremanezumab (Avovy®), Galcanezumab (Emgality®), Erenumab (Aimovig®) En France, les anti-CGRP ont pour AMM « traitement prophylactique de la crise migraineuse uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 4 jours de migraine par mois en échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » - SMR modéré, ASMR V - Liste 1 : prescription restreinte aux spécialistes en neurologie Aimovig : non remboursé, agréé aux Collectivités uniquement chez les « patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » Emgality : non remboursé et non agréé aux collectivités Agréé aux collectivités = utilisables à l'hôpital</td></tr><tr><td colspan="4"></td></tr></table>					Révolution dans l'arsenal thérapeutique du traitement de fond ?	Anticorps monoclonaux anti-CGRP, dirigés contre le ligand ou le récepteur CGRP : neuropeptide de 37 AA libéré au niveau du système TGV ayant 2 effets principaux : - Stimulation des nocicepteurs : douleur - Vasodilatation : inflammation 1 ^{er} traitements prophylactiques spécifiques 1 administration/mois AMM européenne pour : Fremanezumab (Avovy®), Galcanezumab (Emgality®), Erenumab (Aimovig®) En France, les anti-CGRP ont pour AMM « traitement prophylactique de la crise migraineuse uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 4 jours de migraine par mois en échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » - SMR modéré, ASMR V - Liste 1 : prescription restreinte aux spécialistes en neurologie Aimovig : non remboursé, agréé aux Collectivités uniquement chez les « patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » Emgality : non remboursé et non agréé aux collectivités Agréé aux collectivités = utilisables à l'hôpital																																		
Révolution dans l'arsenal thérapeutique du traitement de fond ?	Anticorps monoclonaux anti-CGRP, dirigés contre le ligand ou le récepteur CGRP : neuropeptide de 37 AA libéré au niveau du système TGV ayant 2 effets principaux : - Stimulation des nocicepteurs : douleur - Vasodilatation : inflammation 1 ^{er} traitements prophylactiques spécifiques 1 administration/mois AMM européenne pour : Fremanezumab (Avovy®), Galcanezumab (Emgality®), Erenumab (Aimovig®) En France, les anti-CGRP ont pour AMM « traitement prophylactique de la crise migraineuse uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 4 jours de migraine par mois en échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » - SMR modéré, ASMR V - Liste 1 : prescription restreinte aux spécialistes en neurologie Aimovig : non remboursé, agréé aux Collectivités uniquement chez les « patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » Emgality : non remboursé et non agréé aux collectivités Agréé aux collectivités = utilisables à l'hôpital																																							
Moyens non pharmacologiques	Relaxation Thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress Acupuncture Hypnose...																																							

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE LA CRISE

Toujours avoir son traitement de la crise sur soi. Prendre son traitement le plus vite possible
En cas de soulagement partiel, la prise médicamenteuse peut être renouvelée. Mais tout en respectant les posologies maximales et l'intervalle entre deux prises
En cas d'échec du traitement de première ligne, recourir au traitement de secours
En cas de signes digestifs associés : penser au traitement adjuvant, utiliser une forme galénique adaptée (comprimé orodispersible, lyophilisat ou spray nasal)

Optimisation du traitement par les AINS	Troubles digestifs fréquents : inconforts gastro-intestinaux, douleurs épigastriques, ulcères gastriques quelle que soit la forme galénique et la voie d'administration → Prise pendant le repas ou avec une collation Responsables d'insuffisances rénales fonctionnelles : baisse anormale de la clairance de la créatinine avec anurie, prise de poids, anorexie, nausées et vomissements → Surveillance accrue chez la personne âgée, chez les insuffisants rénaux chroniques et cardiaques, en cas de déshydratation, en cas de co-prescription avec diurétiques, IEC, sartans Photosensibilisation (kétoprofène) Attention chez la femme enceinte : contre-indication au-delà de la 24 ^{ème} SA																		
Conseils pour bien utiliser les triptans	Ne pas utiliser à titre préventif ! A prendre précocement au moment de la céphalée En cas de soulagement partiel, possibilité d'une deuxième prise de triptan MAIS en respectant un intervalle de 2h (4h pour le naratriptan) ET sans dépasser la dose maximale journalière Informez sur l'éventuelle apparition de « l'effet triptan » (10%) : sensation de lourdeur ou de douleur musculaire au niveau des membres supérieurs, sensation d'oppression ou de lourdeur au niveau de la poitrine, sensation de serrement de gorge ou d'une « boule dans la gorge ». En cas de crise avec aura, prendre un AINS dès le début de l'aura et attendre le début de la céphalée pour prendre le triptan Un triptan peut être pris simultanément avec un AINS en cas de crise sévère, résistante avec de multiples rebonds * Respecter un délai de 6 heures (A, R, S, Z) ou 24 heures (E, F, N) entre la prise du triptan et la prise du dérivé ergoté <u>Imigrane® vs Diergospray®</u> Imigrane® : pulvérisateurs à usage unique emballés séparément sous blister. 1 prise = 1 pulvérisation = 1 dose de 20mg. A renouveler si besoin au bout de 2h Diergospray® : flacon de 4mg/1mL, dispositif pulvérisateur doit être assemblé. 1 prise = 1 pulvérisation dans chaque narine = 2 doses de 0,5 mg. A renouveler si besoin au bout de 15 à 30 minutes. Après ouverture, la solution a une durée d'utilisation de 8h	<table><tr><th></th><th>Triptans métabolisés par la MAO</th><th>Triptans non métabolisés par la MAO</th></tr><tr><td></td><td>Almotriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan</td><td>Elétriptan, Frovatriptan, Naratriptan</td></tr><tr><td>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur dihydroergotamine, ergotamine</td><td colspan="2">Contre-indication* Risque d'hypertension artérielle de vasoconstriction artérielle coronaire</td></tr><tr><td>IMAO irréversible iproniazide</td><td rowspan="3">Contre-indication Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire</td><td rowspan="4">Association déconseillée Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire</td></tr><tr><td>IMAO-A RÉVERSIBLES linéololide, moclobémide</td></tr><tr><td>IMAO-B rasagiline, sélégiline</td></tr><tr><td>ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline</td><td colspan="2">A prendre en compte Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Nausée, diarrhée, hyperthermie, sueur, tachycardie, hypertension artérielle, agitation, hallucination</td></tr></table>		Triptans métabolisés par la MAO	Triptans non métabolisés par la MAO		Almotriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	Elétriptan, Frovatriptan, Naratriptan	Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur dihydroergotamine, ergotamine	Contre-indication* Risque d'hypertension artérielle de vasoconstriction artérielle coronaire		IMAO irréversible iproniazide	Contre-indication Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire	Association déconseillée Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire	IMAO-A RÉVERSIBLES linéololide, moclobémide	IMAO-B rasagiline, sélégiline	ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline	A prendre en compte Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Nausée, diarrhée, hyperthermie, sueur, tachycardie, hypertension artérielle, agitation, hallucination	
	Triptans métabolisés par la MAO	Triptans non métabolisés par la MAO																	
	Almotriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	Elétriptan, Frovatriptan, Naratriptan																	
Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur dihydroergotamine, ergotamine	Contre-indication* Risque d'hypertension artérielle de vasoconstriction artérielle coronaire																		
IMAO irréversible iproniazide	Contre-indication Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire	Association déconseillée Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire																	
IMAO-A RÉVERSIBLES linéololide, moclobémide																			
IMAO-B rasagiline, sélégiline																			
ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline	A prendre en compte Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Nausée, diarrhée, hyperthermie, sueur, tachycardie, hypertension artérielle, agitation, hallucination																		

Dérivés ergotés : interactions		Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur <i>dihydroergotamine, ergotamine</i>		Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur <i>dihydroergotamine, ergotamine</i>
	Triptans		Contre-indication* Risque d'hypertension artérielle de vasoconstriction artérielle coronaire	Association déconseillée Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>clarithromycine, érythromycine, tétracycline, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole,</i>		Contre-indication Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme) ou de poussées hypertensives	
	Ombitasvir + paritaprévir <i>association fixe d'antiviraux à action directe VIEKIRAX®: ombitasvir/paritaprévir/ritonavir</i>		Contre-indication Augmentation des concentrations plasmatiques par diminution du métabolisme hépatique	
	Diltiazem		Contre-indication Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités par inhibition du métabolisme hépatique	
			Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) <i>étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, tuaminoheptane</i>	
			Sympathomimétiques indirects <i>bupropion, éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, pseudoéphédrine</i>	
			Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques <i>bromocriptine, cabergoline, lisuride</i>	

* Respecter un délai de 6 heures (A, R, S, Z) ou 24 heures (E, F, N) entre la prise du triptan et la prise du dérivé ergoté

* Respecter un délai de 6 heures (A, R, S, Z) ou 24 heures (E, F, N) entre la prise du triptan et la prise du dérivé ergoté

OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE FOND

Objectif « réaliste » : réduction de la fréquence des crises

	Propranolol	Métoprolol	Topiramate
Posologie	120 – 240 mg/j	200 mg LP/jour au moment du repas	100mg/jour en 2 prises
Effets indésirables	Asthénie transitoire, bradycardie, insomnie/cauchemar, trouble digestif, hypoglycémie, impuissance		Trouble de la mémoire, somnolence, fatigue, perte de poids, nausées et vomissement
Contre-indications	Hypersensibilité, asthme sévère, insuffisance cardiaque, BAV, bradycardie, hypotension, phénomène de Raynaud		Hypersensibilité, Grossesse, Femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace → TERATOGENE

Informez sur les facteurs déclenchants	Variables d'un individu à l'autre et chez un même individu au cours de la vie - Changements de rythmes : rythme personnel/professionnel (voyage, déplacement, surmenage), rythme du sommeil (manque ou excès de sommeil), rythme des repas (changements des horaires, jeûne, saut d'un repas) - Facteurs hormonaux : règles (migraine cataméniale), contraception orale - Facteurs psychologiques : stress, anxiété - Facteurs alimentaires : chocolat, alcool - Facteurs sensoriels : lumière vive, bruit, odeurs fortes Sensibiliser les patients afin qu'ils identifient leurs propres facteurs → Mise en place de mesures préventives ou éviction	Le traitement oestrogénique est CI chez la femme ayant une migraine avec aura. Utiliser -> progestative ou autre moyen
---	--	--

AUTRES

Migraine chez la femme enceinte	Dans la majorité des cas, la grossesse est associée à une rémission partielle voire complète des crises. La migraine n'est pas associée à une mauvaise évolution de la grossesse.	
	Traitement de la crise	Traitement de fond
	Privilégier les moyens non pharmacologiques 1 ^{ère} ligne : paracétamol Traitement de secours : AINS mais uniquement avant la 24 ^{ème} SA Le sumatriptan peut être utilisé quel que soit le terme Les dérivés ergotés sont contre-indiqués	Propranolol, Métoprolol ou Amitriptyline Le topiramate et le valproate de sodium sont tératogènes
Attention à l'automédication	Sous-consommation des antalgiques spécifiques. Surconsommation d'antalgiques non spécifiques. Utilisation inappropriée d'antalgiques opioïdes Céphalées chroniques par abus de médicaments	
	Céphalée chronique quotidienne par abus de médicaments	Céphalée présente ≥ 15 jours par mois depuis ≥ 3 mois chez un patient ayant une céphalée pré-existante Abus régulier depuis plus de 3 mois d'un ou de plusieurs médicaments pouvant être utilisé(s) comme traitement des céphalées : - Au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, de dérivés ergotés, de triptans ou d'association de plusieurs médicaments par le patient - Au moins 15 jours par mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes → Sevrage ambulatoire ou hospitalier
Promouvoir l'intégration des migraineux qui s'ignorent dans la filière de soin	ID migraine : test de dépistage relativement aisé, réalisable par tout professionnel de santé, validé par la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC) → Au cours des 3 derniers mois, en même temps que vos maux de tête, avez-vous : - Eu des nausées ou envie de vomir ? - Eté gêné(e) par la lumière ? - Eté limité(e) par vos maux de tête dans votre capacité à travailler, à étudier ou à faire ce que vous deviez faire pendant au moins un jour ? Si « oui » à ≥ 2 questions → Probabilité > 90% que le patient soit migraineux → Orienter le patient vers un médecin.	

SUIVI DU PATIENT

- Evaluation du traitement
- Agenda de crises
- Evaluation du handicap

Evaluation de l'efficacité du traitement	Traitement de la crise	Traitement de fond
	Basée sur l'interrogatoire du patient : « Lors de la prise de votre traitement habituel » : - Êtes-vous suffisamment soulagé 1 à 2 heures après la prise ? - Ce médicament est-il bien toléré ? - Utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans la journée ? - Ce médicament est-il efficace sur ≥ 2 crises sur 3 ? Si « oui » aux 4 questions : pas de modification du traitement Si « non » à ≥ 1 question → Modification du traitement	Traitement de fond quotidien <i>per os</i> ↓ Après 3 mois Évaluation de l'efficacité du traitement ↓ Efficacité ↓ 50% fréquence des crises ↓ intensité et durée des crises ↓ prise médicaments de crise ↓ Pendant 6 à 12 mois poursuite du traitement puis diminution très lente de la posologie jusqu'à l'arrêt ↓ Echec Augmentation de la posologie tant que le rapport bénéfice/risque est positif ou changement de principe actif
Education à la tenue d'un agenda de crises	Est utile pour le patient migraineux et pour son médecin. Il permet de suivre : - La fréquence des crises de migraine - La durée, l'intensité et la gêne occasionnée par chaque crise - Les prises de médicaments et leur efficacité - Le rôle éventuel de facteurs déclenchants Peut prendre différents aspects : au choix du patient (grille, carnet, application smartphone...) Reflète l'ensemble de la période considérée et non pas seulement la dernière crise marquante. La mémoire n'est pas toujours fiable	
Evaluation du handicap du patient migraineux	Evaluation du retentissement fonctionnel : Echelle HIT-6* (Headache Impact Test)	Evaluation de la composante émotionnelle de la migraine : échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)
	- 6 questions - Score global [36-78] - Discussion d'un traitement de fond pour score ≥ 60	- 14 questions - Réponses cotées de 0 à 4 - Composante anxieuse évaluée par la somme des réponses aux questions A1 à A7 - Composante dépressive évaluée par la somme des réponses aux questions D1 à D7 - Un score ≥ 8 signe un retentissement émotionnel
CONCLUSION		
Rôles clé du pharmacien clinicien	Conseiller les patients pour la prise des traitements Encourager la tenue de l'agenda de crises Détecter une surconsommation de traitement Déceler une sous-utilisation des traitements spécifiques Promouvoir l'intégration dans la filière de soins par le dépistage	

LE SOMMEIL

DEFINITIONS ET PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

Il existe 2 grandes définitions du sommeil :

Définition comportementale	Définition électrophysiologique
Sommeil = état physiologique, cyclique donc temporaire et réversible. Il se caractérise par une perte de conscience sans perte de la réception sensitive (différent du coma où il y a une perte sensitive). Nécessité homéostatique : récupération physique et psychique. Le manque de sommeil perturbe le système immunitaire, entraîne un déficit cognitif, etc...	Electroencéphalogramme : mesure de l'activité électrique de l'encéphale, au niveau cortical en mettant des électrodes sur le cuir chevelu Electromyogramme : enregistre l'activité des muscles car modifications musculaires pendant les différentes phases du sommeil Electro-oculogramme : évaluer les mouvements des globes oculaires (fluctues pendant les phases)

Electroencéphalogramme : permet de mesurer l'activité électrique au niveau du cortex. Il y a 4 grands types d'ondes qui se différencient par leur amplitude et leur fréquence

Ondes α , δ et θ	Ondes β
Dans les phases d'endormissement et de sommeil L'état de veille est caractérisé par les ondes α (fréquence plus longue que β), état de transition entre veille actif et sommeil	Dans l'état de veille actif, fréquence la plus élevée

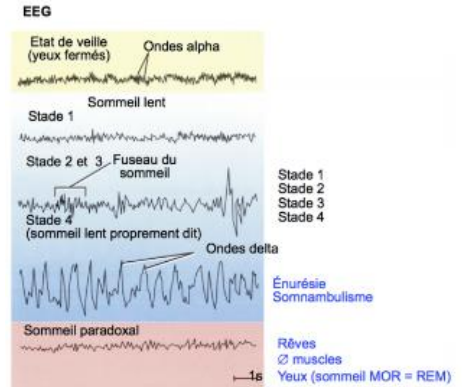
Il existe 2 types de sommeil :

- **Sommeil lent (SL)** : 4 stades de I à IV avec la fréquence qui diminue, l'amplitude qui augmente et le sommeil est de plus en plus profond

Stade	1	2	3	4
Caractéristiques	Perception de ce qui se passe à l'extérieur	Mélange des ondes δ et θ		Surtout des ondes δ (fréquence la moins rapide), présence de l'énurésie et somnambulisme
Sommeil	Sommeil léger		Sommeil lent profond (surtout stade IV)	

- **Sommeil paradoxal (SP)** : activité électrique corticale pendant cette phase.

- Présence de rêves
- Quasi-abolition du tonus musculaire : électromyogramme montrant une activité musculaire nulle. Important → empêche la réalisation des mouvements dont on rêve
- Mouvements très rapides des globes oculaires : raison pour laquelle on appelle aussi cette phase le « sommeil MOR » (mouvements oculaires rapides)

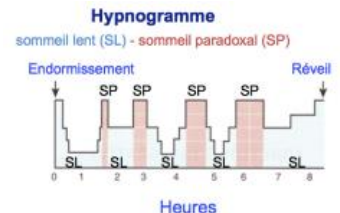


Hypnogramme :

1. Phase d'endormissement
2. 1^{ère} phase de sommeil lent dans laquelle on va passer des stades I à IV
3. On remonte les phases puis sommeil paradoxal
4. On repasse dans un sommeil lent
5. Comme ça pendant 3 à 5 cycles au cours de la nuit, alternance entre sommeil lent et paradoxal
6. Phase de réveil

→ Phases de sommeil lent profond (stade IV) sont plus importantes et longues en début de nuit et raccourcissent au fur et à mesure de la nuit

→ A l'inverse, les phases de sommeil paradoxal sont de plus en plus longues → Phases de rêves plus longues le matin.



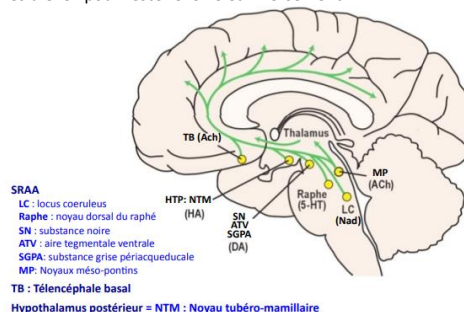
Evolution du sommeil avec l'âge

Diminution du nombre d'heures/jour en fonction de l'âge : les nourrissons dorment beaucoup, au cours de l'adolescence il y a une diminution de la durée du sommeil, puis stabilisation au stade de jeune adulte. Il y a une différence dans la quantité totale de sommeil et une différence dans la répartition SL/SP → Donc différence dans la quantité et la qualité du sommeil

Enfants	Jeunes adultes	Personnes âgées
Dorment plus (+) Stades IV de sommeil lent profond sont plus importants que chez les jeunes adultes Possibles phases de réveil	Sommeil lent puis stade IV puis sommeil paradoxal qui augmente Possibles brèves phases de réveil, sans souvenirs (physiologique)	Réveil plus tôt que les jeunes adultes : beaucoup plus de phases de réveil Pas de stade IV donc sommeil lent moins profond

Contrôle du cycle veille-sommeil

Jeu d'inhibition des structures de sommeil par celles d'éveil pour rester éveillé et inversement



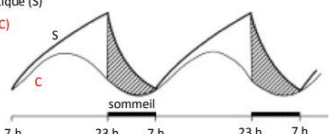
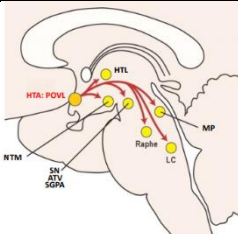
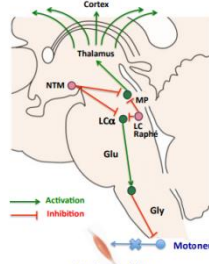
L'éveil est lié à l'activité du cortex.

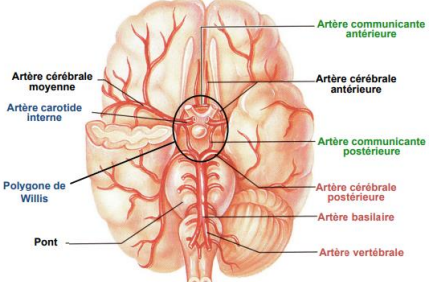
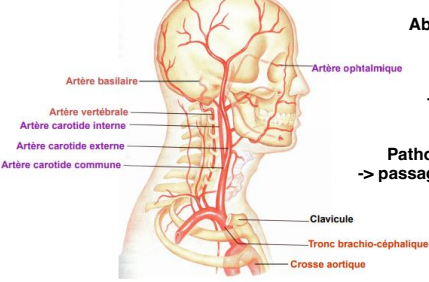
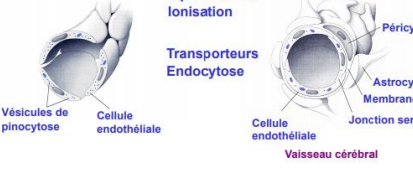
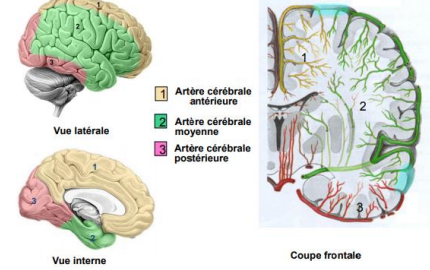
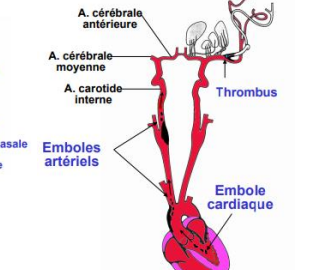
Les structures d'éveil sont :

- Le système réticulé activateur ascendant (tronc cérébral) : éveil et vigilance, contient des structures qui se projettent dans le cortex pour le stimuler. Il contient différentes structures :

- Locus coeruleus, neurone noradrénergique, a des neurones qui projettent dans la moelle épinière pour contrôler la douleur et dans le cortex pour le stimuler
- Noyau dorsal du Raphe : neurones sérotoninergiques
- Neurones dopaminergiques de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale, de la substance grise périacqueduale
- Noyaux méso-pontins : neurones cholinergiques
- Neurones cholinergiques du télencéphale basal
- Neurones de l'hypothalamus postérieur avec le noyau tubéro-mammillaire (histaminergiques)

Rôle de l'orexine : Découverte en 1998, les orexines A et B (= hypocretines 1 et 2) est synthétisé par les neurones de l'hypothalamus postérolatéral et projettent sur les structures de l'éveil qui sont activés par la stimulation des récepteurs OX_1 et OX_2

	Pour passer dans la phase de sommeil lent, il faut inhiber les structures de l'éveil, d'où le rôle du noyau pré-optique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur qui se projette sur toutes les structures d'éveil. Ainsi il va pouvoir libérer du GABA et de la galanine qui sont des neurotransmetteurs inhibiteurs. → Induction du sommeil à ondes lentes. Processus homéostatique (S) Processus circadien (C)  7 h 23 h 7 h 23 h 7 h Pour induire le sommeil, il y a superposition de processus homéostatique et circadien.																			
Inhibition des structures d'éveil : régulation du sommeil	Processus circadien	Le noyau suprachiasmatique a une activité sur les structures d'éveil et de sommeil en recevant les infos de l'extérieur (notamment sur la luminosité par les photorécepteurs de l'œil). <table><thead><tr><th>Action sur...</th><th>Activation du noyau (journée) par la lumière</th><th>Pas d'activation du noyau (baisse de luminosité)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Noyau pré-optique ventrolatéral (induit sommeil)</td><td>Diminution de l'activité par inhibition</td><td>Pas d'inhibition de ce noyau donc celui-ci va inhiber les structures d'éveil → phase de sommeil</td></tr><tr><td>Neurones orexinergiques</td><td>Augmentation de l'activité et stimulent les structures d'éveil</td><td>Pas d'activation donc plus d'activation des structures d'éveil</td></tr><tr><td>Mélatonine (induit sommeil)</td><td>Inhibition de la libération</td><td>Pas d'inhibition donc libération</td></tr></tbody></table>	Action sur...	Activation du noyau (journée) par la lumière	Pas d'activation du noyau (baisse de luminosité)	Noyau pré-optique ventrolatéral (induit sommeil)	Diminution de l'activité par inhibition	Pas d'inhibition de ce noyau donc celui-ci va inhiber les structures d'éveil → phase de sommeil	Neurones orexinergiques	Augmentation de l'activité et stimulent les structures d'éveil	Pas d'activation donc plus d'activation des structures d'éveil	Mélatonine (induit sommeil)	Inhibition de la libération	Pas d'inhibition donc libération						
	Action sur...	Activation du noyau (journée) par la lumière	Pas d'activation du noyau (baisse de luminosité)																	
Noyau pré-optique ventrolatéral (induit sommeil)	Diminution de l'activité par inhibition	Pas d'inhibition de ce noyau donc celui-ci va inhiber les structures d'éveil → phase de sommeil																		
Neurones orexinergiques	Augmentation de l'activité et stimulent les structures d'éveil	Pas d'activation donc plus d'activation des structures d'éveil																		
Mélatonine (induit sommeil)	Inhibition de la libération	Pas d'inhibition donc libération																		
	Processus homéostatique	Liée à l'activité pendant la journée. Quand on fait une activité il y a consommation de l'ATP cérébral, donc formation d'adénosine → augmentation de la concentration d'adénosine au fur et à mesure de la journée et est proportionnelle à l'activité de la journée → Fixation sur les récepteurs A1 et A2. - Récepteur A1 : au niveau du télencéphale basal, fixation surtout en fin de journée lorsqu'il y a beaucoup d'adénosine - Récepteur A2 : lors de la fixation d'adénosine, il y a augmentation de l'activité du noyau préoptique ventro-latéral, donc inhibition des structures de l'éveil. → Rôle de l'adénosine dans l'induction du sommeil.																		
Alternance sommeil lent et sommeil paradoxal	Sommeil paradoxal	2 grandes structures impliquées dans le sommeil paradoxal (actifs): - Neurones des noyaux méso-pontins : relai avec le thalamus puis stimulation du cortex (activité corticale dans le sommeil paradoxal) - Neurones du locus coeruleus = neurones glutamatergiques (acide aminé excitateur) → activés pendant le sommeil paradoxal → stimulation des neurones glycinergiques (acide aminé inhibiteur) → inhibition des motoneurones α → inhibition du tonus des muscles squelettiques Ces noyaux activent les nerfs III et VI innervant les muscles intrinsèques de l'œil responsables des mouvements oculaires → mouvement oculaire pendant le sommeil profond. Le III innerve les muscles droits supérieur, médial, inférieur et oblique inférieur et oblique inférieur et le IV le muscle droit latéral Les 3 signes du SP sont l'activité corticale, l'inhibition du tonus musculaire et les mouvements oculaires.																		
	Sommeil lent	Ces 2 noyaux vont être inhibés par des structures d'éveil et plus particulièrement celles avec monoamines : - Locus coeruleus utilisant la noradrénaline - Noyau du Raphé : sérotonine - Noyau tubéro-mammillaire : histamine Diminution de l'activité des structures d'éveil sauf ces 3 là qui gardent une petite activité pour inhiber les 2 autres.																		
	Transition	Au cours du SP ces structures vont devenir totalement inactives. Elles ne vont plus inhiber le LC et le noyau méso-pontin et le sommeil paradoxal va se mettre en place  ● Neurones actifs durant le SP ● Neurones éteints durant le SP Activation (vert) Inhibition (rouge) Atonie musculaire Nerf oculomoteur (III) M. droit supérieur M. droit médial M. droit inférieur M. oblique inférieur Nerf abducens (VI) M. droit latéral																		
LES TROUBLES DU SOMMEIL																				
Classification des troubles	<table><thead><tr><th>Troubles</th><th>Exemples</th></tr></thead><tbody><tr><td>Insomnie : répercussions sur la journée car fatigue due aux troubles du sommeil, peut être chronique ou occasionnelle</td><td>Plusieurs possibilités : la personne a du mal à s'endormir, elle va avoir des phases de réveil au cours de la nuit (qui ne sont pas physiologiques) qui seront plus nombreuses ou plus longues, personnes qui se réveillent trop tôt</td></tr><tr><td>Troubles du sommeil en relation avec la respiration</td><td>Syndrome de l'apnée du sommeil</td></tr><tr><td>Hypersomnies</td><td>Narcolepsie</td></tr><tr><td>Troubles du rythme circadien du sommeil</td><td>Décalage horaire (jet lag) ou chez les personnes travaillant la nuit</td></tr><tr><td>Parasomnies : phénomènes anormaux observés au cours du sommeil</td><td>Somnambulisme</td></tr><tr><td>Mouvements en relation avec le sommeil</td><td>Syndrome des jambes sans repos</td></tr><tr><td>Symptômes isolés, apparemment normaux ou non expliqués</td><td>Ronflements, somniloquie (personnes qui parlent pendant leur sommeil)</td></tr><tr><td>Autres troubles du sommeil</td><td>Troubles liés à l'environnement</td></tr></tbody></table>		Troubles	Exemples	Insomnie : répercussions sur la journée car fatigue due aux troubles du sommeil, peut être chronique ou occasionnelle	Plusieurs possibilités : la personne a du mal à s'endormir, elle va avoir des phases de réveil au cours de la nuit (qui ne sont pas physiologiques) qui seront plus nombreuses ou plus longues, personnes qui se réveillent trop tôt	Troubles du sommeil en relation avec la respiration	Syndrome de l'apnée du sommeil	Hypersomnies	Narcolepsie	Troubles du rythme circadien du sommeil	Décalage horaire (jet lag) ou chez les personnes travaillant la nuit	Parasomnies : phénomènes anormaux observés au cours du sommeil	Somnambulisme	Mouvements en relation avec le sommeil	Syndrome des jambes sans repos	Symptômes isolés, apparemment normaux ou non expliqués	Ronflements, somniloquie (personnes qui parlent pendant leur sommeil)	Autres troubles du sommeil	Troubles liés à l'environnement
	Troubles	Exemples																		
	Insomnie : répercussions sur la journée car fatigue due aux troubles du sommeil, peut être chronique ou occasionnelle	Plusieurs possibilités : la personne a du mal à s'endormir, elle va avoir des phases de réveil au cours de la nuit (qui ne sont pas physiologiques) qui seront plus nombreuses ou plus longues, personnes qui se réveillent trop tôt																		
	Troubles du sommeil en relation avec la respiration	Syndrome de l'apnée du sommeil																		
	Hypersomnies	Narcolepsie																		
	Troubles du rythme circadien du sommeil	Décalage horaire (jet lag) ou chez les personnes travaillant la nuit																		
	Parasomnies : phénomènes anormaux observés au cours du sommeil	Somnambulisme																		
	Mouvements en relation avec le sommeil	Syndrome des jambes sans repos																		
Symptômes isolés, apparemment normaux ou non expliqués	Ronflements, somniloquie (personnes qui parlent pendant leur sommeil)																			
Autres troubles du sommeil	Troubles liés à l'environnement																			
Pour diagnostiquer cette pathologie : présence de critères A ou B+C A : somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs B : deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, éveils répétés pendant le sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficultés de concentration, nycturie (+ d'une miction par nuit) C : critère polysomnographique : on fait un EEG, un électromyogramme, un électro-oculogramme																				
Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil	Au cours de la nuit, il va y avoir des phases d'apnée ou d'hypopnée → Mauvaise oxygénation du sang détectée → Remontée au cerveau et réveil de la personne. Un des mécanismes les plus fréquents est l'obstruction des voies aériennes supérieures avec affaissement du pharynx car diminution du tonus musculaire au niveau des muscles du cou → Bloque les voies aériennes supérieures → Il n'y a plus d'oxygénation → Le sommeil est non réparateur → Fatigue toute la journée → La pathologie est très fréquente : 2^{ème} maladie respiratoire après asthme, fréquent chez les adultes d'âge moyen, 2 fois plus chez les hommes, 2,5% des Français adultes (1 à 3 millions de gens), prévalence augmentant avec l'âge et le poids. → Pathologie grave car facteur de morbidité cardiovasculaire avec l'HTA, infarctus etc... → Facteur de mortalité → Cofacteur d'insuffisance respiratoire chronique																			
	Traitement : - Mesures hygiéno-diététiques - Ventilation nasale par pression positive continue : respiration de l'air avec une certaine P^o grâce à un dispositif avec un masque (maintient le pharynx ouvert) - Conseiller de dormir sur le côté et non sur le dos (qui favorise l'affaissement du pharynx) - Orthèses mandibulaires : avancent la mandibule, donc favorisent l'ouverture du pharynx et évitent l'affaissement - Chirurgie : on avance la mandibule pour à nouveau éviter l'affaissement																			

Syndrome des jambes sans repos : restless legs syndrome	Critères mis en place pour faire le diagnostic : - Besoin urgent de bouger les jambes - Début ou aggravation se passant au repos - Soulagé par le mouvement - Plus marqué le soir ou la nuit Touche 8,5% de la population, plus fréquent chez les femmes, prévalence augmentant avec l'âge jusqu'à 75 ans puis diminuant Syndromes idiopathiques ou primaires : on ne connaît pas la cause. Il y a une composante génétique dans 41% des cas (facteur héréditaire) Autosomique dominant C'est une affection neurologique touchant principalement les jambes et dans certains cas les bras. Au cours de ces périodes, on a des douleurs assez violentes au niveau des jambes type crampes, contractures en coups de couteau et le fait de bouger permet de stopper ou réduire la douleur. Syndromes secondaires : dus à une carence martiale, grossesse pendant le 3^{ème} trimestre, insuffisance rénale terminale Traitements : - Non pharmacologique : marcher, s'étirer → Activité - Éviter les excitants : café, nicotine, alcool - Si syndrome iatrogénique : supprimer le traitement quand on peut ou le changer - Si carence martiale : supplémentation en fer - Traitement pharmacologiques : BZD (stimule la transmission GABA inhibitrice), opioïdes, levodopa, agonistes dopaminergiques, gabapentine (potentialise aussi la transmission GABA)								
Narcolepsie	Maladie qui débute souvent à l'adolescence mais peut démarrer entre 15 et 50 ans <table border="1"> <tr> <td data-bbox="229 539 400 645">Symptômes</td><td data-bbox="400 539 1481 645"> Somnolence diurne excessive (100%) : endormissement spontané pendant la journée (besoin d'un traitement pour conduire) Attaque de cataplexie (60-70%) : pertes ou diminutions fortes du tonus musculaire sans perte de conscience : en général cou, membres supérieurs mais possibilité de généralisation Troubles du sommeil (20-50%) : Paralysies du sommeil et Hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques Perturbations du sommeil nocturne : éveils et cauchemars </td></tr> <tr> <td data-bbox="229 645 400 763">Causes</td><td data-bbox="400 645 1481 763"> Composantes auto-immune et héréditaire Orexine : neurotransmetteur capable de stimuler toutes les structures d'éveil et surtout celles qui inhibent le sommeil paradoxal. Mais diminution [orexine] dans les zones de projection et dans le LCR (neurotransmetteur non captés ou dégradés) car perte des neurones orexinergiques → Dosage d'orexine dans le LCR = critère diagnostic. Pour traiter, on cherche des agonistes des récepteurs à l'orexine. </td></tr> <tr> <td data-bbox="229 763 400 786">Epidémiologie</td><td data-bbox="400 763 1481 786"> 30 000 personnes en France, Début entre 15 et 50 ans. Impact social </td></tr> <tr> <td data-bbox="229 786 400 992">Traitements</td><td data-bbox="400 786 1481 992"> Somnolence diurne excessive : - Modafinil : sympathomimétique d'action centrale ($\alpha 1$) - En cas d'échec (20%) : dérivés amphétaminiques = Méthylphénidate (Ritaline®) ou Dexamphétamine (Dexedrine®) Sommeil paradoxal (SP) diurne : - ATD tricycliques : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline → Potentialisent l'action des 2 noyaux qui inhibent les structures du sommeil paradoxal GHB : ressemble au GABA → Va agir sur ses récepteurs → Effet inhibiteur sur le SNC → Favorise le sommeil lent la nuit → Augmentation de la quantité de sommeil → Moins de somnolence diurne </td></tr> </table>	Symptômes	Somnolence diurne excessive (100%) : endormissement spontané pendant la journée (besoin d'un traitement pour conduire) Attaque de cataplexie (60-70%) : pertes ou diminutions fortes du tonus musculaire sans perte de conscience : en général cou, membres supérieurs mais possibilité de généralisation Troubles du sommeil (20-50%) : Paralysies du sommeil et Hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques Perturbations du sommeil nocturne : éveils et cauchemars	Causes	Composantes auto-immune et héréditaire Orexine : neurotransmetteur capable de stimuler toutes les structures d'éveil et surtout celles qui inhibent le sommeil paradoxal. Mais diminution [orexine] dans les zones de projection et dans le LCR (neurotransmetteur non captés ou dégradés) car perte des neurones orexinergiques → Dosage d'orexine dans le LCR = critère diagnostic. Pour traiter, on cherche des agonistes des récepteurs à l'orexine.	Epidémiologie	30 000 personnes en France, Début entre 15 et 50 ans. Impact social	Traitements	Somnolence diurne excessive : - Modafinil : sympathomimétique d'action centrale ($\alpha 1$) - En cas d'échec (20%) : dérivés amphétaminiques = Méthylphénidate (Ritaline®) ou Dexamphétamine (Dexedrine®) Sommeil paradoxal (SP) diurne : - ATD tricycliques : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline → Potentialisent l'action des 2 noyaux qui inhibent les structures du sommeil paradoxal GHB : ressemble au GABA → Va agir sur ses récepteurs → Effet inhibiteur sur le SNC → Favorise le sommeil lent la nuit → Augmentation de la quantité de sommeil → Moins de somnolence diurne
Symptômes	Somnolence diurne excessive (100%) : endormissement spontané pendant la journée (besoin d'un traitement pour conduire) Attaque de cataplexie (60-70%) : pertes ou diminutions fortes du tonus musculaire sans perte de conscience : en général cou, membres supérieurs mais possibilité de généralisation Troubles du sommeil (20-50%) : Paralysies du sommeil et Hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques Perturbations du sommeil nocturne : éveils et cauchemars								
Causes	Composantes auto-immune et héréditaire Orexine : neurotransmetteur capable de stimuler toutes les structures d'éveil et surtout celles qui inhibent le sommeil paradoxal. Mais diminution [orexine] dans les zones de projection et dans le LCR (neurotransmetteur non captés ou dégradés) car perte des neurones orexinergiques → Dosage d'orexine dans le LCR = critère diagnostic. Pour traiter, on cherche des agonistes des récepteurs à l'orexine.								
Epidémiologie	30 000 personnes en France, Début entre 15 et 50 ans. Impact social								
Traitements	Somnolence diurne excessive : - Modafinil : sympathomimétique d'action centrale ($\alpha 1$) - En cas d'échec (20%) : dérivés amphétaminiques = Méthylphénidate (Ritaline®) ou Dexamphétamine (Dexedrine®) Sommeil paradoxal (SP) diurne : - ATD tricycliques : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline → Potentialisent l'action des 2 noyaux qui inhibent les structures du sommeil paradoxal GHB : ressemble au GABA → Va agir sur ses récepteurs → Effet inhibiteur sur le SNC → Favorise le sommeil lent la nuit → Augmentation de la quantité de sommeil → Moins de somnolence diurne								
ACCIDENTS VASCULAIRES CERVEAUX									
Epidémiologie	2^{ème} cause de mortalité, 1^{ère} cause de handicap 2^{ème} cause de démence Cause majeure de dépression								
Physiologie	Vascularisation de l'encéphale*  Vascularisation du SNC*  Echanges sang / tissu nerveux* Barrière hémato-encéphalique ✓ Composante physique - Taille - Liposolubilité - Ionisation - Transporteurs - Endocytose  ✓ Composante enzymatique : ecto-enzymes ✓ Composante d'efflux actif (ex: P-glycoprotéine) Territoires irrigués par les artères cérébrales*  Echanges sang/tissus nerveux Absence de Barrière hémato-encéphalique Organe circumventriculaires - Plexus choroïdes - Area postrema - Certaines régions de l'hypothalamus - Glande pinéale Ouverture de la BHE Pathologies → ouverture des jonctions serrées → passage de protéines (eau) → oedèmes vasogénique 								
Clinique	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="229 1865 667 1888">Hémorragiques</th><th data-bbox="667 1865 1481 1888">Ischémiques</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="229 1888 667 2056"> = Rupture d'un vaisseau : 15% - Augmentation brutale de pression artérielle - Traumatisme crânien - Rupture d'anévrisme - Malformation artérielle → Hémorragie intraparenchymateuses (10%) ou sous-arachnoïdiennes (5%) </td><td data-bbox="667 1888 1481 2056"> = infarctus cérébraux : 85% = occlusion d'un vaisseau - 50% artère cérébrale moyenne (artère sylvienne) - 20% artères perforantes (lacunes) - 15% artères vertébrales et tronc basilaire - 10% artère cérébrale postérieure → Ischémies focales ou ischémies globales → Accident ischémique transitoire AIT : perte brutale d'une fonction cérébrale ou oculaire durant moins de 24h, supposée due à une embolie ou à une thrombose vasculaire </td></tr> </tbody> </table> Etiologie des AVC ischémiques Thrombus : se forme in situ (direct au niveau de l'artère cérébrale) Embole se constitue à l'occasion d'une fibrillation artérielle et migre Compression : tumeur et traumatisme crânien	Hémorragiques	Ischémiques	= Rupture d'un vaisseau : 15% - Augmentation brutale de pression artérielle - Traumatisme crânien - Rupture d'anévrisme - Malformation artérielle → Hémorragie intraparenchymateuses (10%) ou sous-arachnoïdiennes (5%)	= infarctus cérébraux : 85% = occlusion d'un vaisseau - 50% artère cérébrale moyenne (artère sylvienne) - 20% artères perforantes (lacunes) - 15% artères vertébrales et tronc basilaire - 10% artère cérébrale postérieure → Ischémies focales ou ischémies globales → Accident ischémique transitoire AIT : perte brutale d'une fonction cérébrale ou oculaire durant moins de 24h, supposée due à une embolie ou à une thrombose vasculaire				
Hémorragiques	Ischémiques								
= Rupture d'un vaisseau : 15% - Augmentation brutale de pression artérielle - Traumatisme crânien - Rupture d'anévrisme - Malformation artérielle → Hémorragie intraparenchymateuses (10%) ou sous-arachnoïdiennes (5%)	= infarctus cérébraux : 85% = occlusion d'un vaisseau - 50% artère cérébrale moyenne (artère sylvienne) - 20% artères perforantes (lacunes) - 15% artères vertébrales et tronc basilaire - 10% artère cérébrale postérieure → Ischémies focales ou ischémies globales → Accident ischémique transitoire AIT : perte brutale d'une fonction cérébrale ou oculaire durant moins de 24h, supposée due à une embolie ou à une thrombose vasculaire								

Plan AVC 2010-2014	Objectif : diminution de 6% le nombre de décès et de handicap à 1 an → 24 000 patients - Axe 1 : prévention et information de la population : 31M d'euros - Axe 2 : filières de prise en charge : 97M d'euros - Axe 3 : formation des professionnels : 2,3M d'euros - Axe 4 : recherche : 2M d'euros	
Sévérité de l'ischémie	Débit sanguin cérébral résiduel Multitude de mécanismes délétères → mort neuronale → lésions vasculaire → transformation hémorragique	
Mécanismes physio-pathologiques	Accumulation de glutamate → ** Activation des recepteurs glutamatergiques → Excitotoxicité → Oedeme cytotoxique ou activation des différentes enzymes Augmentation de la production des radicaux libres oxygénés, capacité anti-oxydante insuffisante → Stress oxydant → → Dégradation (protéine/lipides/adn) ou activation de facteurs de transcription (-> expression de molécules dont celles de l'inflammation)	
Comment reconnaître un AVC	Act FAST : Inflammation : cellules gliales (microglie et astrocytes) et cellules sanguines (macrophages/PNN/L) - Face : demander la personne de sourire, est-ce qu'une partie de la face tombe ? - Arms : demander la personne de tendre les deux bras. Est-ce qu'un des bras pointe vers le bas ? - Speech : Aire de vernik et ed broca : possible aphasia (d'articulation ou d'incompréhension selon aire touchée) - Time : ** car URGENCE → appeler le SAMU Journée mondiale de l'AVC : 29 octobre Agir Vite pour le Cerveau : faiblesse musculaire ou paralysie, difficulté de langage, trouble visuel, perte de sensibilité, mal de tête brutal, inhabituel, intense, perte de l'équilibre, perte de la coordination, trouble de la conscience (sommolence vers le coma)	
Unités spécialisées dans la prise en charge des AVC	Unités de soins intensifs neurovasculaires USINV	Unités neurovasculaires UNV
	Prendre en charge 24h/24 des AVC récents Confirmer le diagnostic en urgence Surveiller l'état neurologique, les paramètres vitaux et hémodynamiques Assurer le traitement médical à la phase aiguë Débuter le bilan étiologique Prendre avis 24h/24 auprès de cardiologues, réanimateurs, neurochirurgiens, chirurgiens vasculaires Assurer la rééducation dès la phase aiguë Organiser le passage en UNV	Accueillir des AVC non récents (bilan étiologique et traitement) Adapter les traitements médicaux Poursuivre la rééducation Organiser le retour au domicile

Imagerie médicale :

Traitement de l'AVC ischémique : Reperfusion :

Diagnostic : ischémie ou hémorragie ?

Mise en place d'un TTT

Pronostic
Etiologie
Scanner
IRM
Angio IRM

Thrombolytique (alteplase : actilyse) → activateur tissulaire du plasminogène (rtPA)

plasminogène → plasmine (via rtPA) → lyse caillot → Reperfusion

- AMM: IV<3h après l'AVC (court +++)

Extension à 4h30 en 2008

Risque de transformation hémorragiques x6

Amélioration de la thrombolyse : EKOS

Disposition de retrait MERCI (mechanical embolus removal in cerebral ischemia) (que dans les vaisseaux d'une grande taille)

Prise en charge des AVC

- Surveillance neurologique et paramètres vitaux
Prise en charge des complications s générales
Prise en charge des complications neurologiques

Prévention des récides d'AVC ischémique. : Aspirine et clopidogrel

ANTIDEPRESSEURS			
Substance qui modifie l'activité mentale			
Psycholeptiques = diminuent activité mentale	Psychoanaleptiques = augmentent activité mentale	Psychodysleptique = perturbent activité mentale	Normothymiques = normalisent l'activité mentale
-Hypnotiques -Anxiolytiques = tranquilisant mineur -Antipsychotiques = NL= tranq majeur	-Antidépresseur - Psychostimulants - Amphétamines	- Hallucinogènes	- Sels de Lithium
Episode dépressif kesako ? ➤ Présence de différents symptômes toute la journée et presque tous les jours pdt au moins 2 semaines			
Classifiez les dépressions selon : ➤ Sévérité : épisode dépressif léger (2 principaux +2) modéré (2 principaux +3-4), sévère (3 principaux + >4) ➤ Durée : 1 épisode dépressif isolé de 6-12 mois, trouble dépressif récurrent (>2 épisodes avec 2M intervalle entre chaque), dépression chronique (symptômes > 2ans) ➤ Evolution : unipolaire (1 ou + épisodes), bipolaire (alternance de phases maniaque vs phase dépressives) ➤ Etiologie : 75% exogène (passagère en réaction à un évènement), endogène/ mélancolique (chronique, sans cause ext identifiée avec ++ symptômes et risque suicide) ➤ Etiologie : primaire (trouble de l'humeur), secondaire (patho psy mal stabilisé, patho neuronale type Alzeihmer, patho endoc, médicament, sevrage de substances)			
Quelle prise en charge ? ➤ 3 Obj : disparition des symptômes de l'épisode dépressif + prévention des rechutes et récidives + prévention Rsuicidaire ➤ Stratégie : psychothérapie si épisode léger, psychothérapie + ttt si épisode dépressif modéré ou sévère ➤ Important aussi : règles HD (pas d'alcool, diminuer café, sport et yoga) et voir l'entourage ➤ 2 phases : attaque (6-12semaines) pr rémission symptômes avec effet en 2-4 semaines puis consolidat*(4-9M) pour maintenir le bénéfice et diminuer Rrechute ➤ Organisation des soins : ambulatoire dans majorité, hospitalisat* si dépression sévère + Rsuicidaire ➤ Effets du ttt : humeur (normalisat* humeur dépressive), comportement (↗ de l'activité, ↘ tristesse et abattement, ↘ craintes et pessimisme, reprise des activités intellectuelles) anxiété (diminution anxiété et angoisse) ➤ Suivi ttt : ↗ la poso ou chgt d'ad si réponse insuffisante, surveillance étroite les 2 1 ^{ère} semaines car levée du ralentissement psychomoteur donc Rsuicide, arrêt progressif du ttt pour ↘ Rrechute			
Traitement général			
Les classes : ATC, IMAO, IRS, IRSNA, appTC, agomélatine, vortioxétine		Pharmacocinétique	
Effets indésirables ➤ Réactions paradoxales anxieuses, délires, hallucinations ➤ Inversion trop rapide de l'humeur => arrêt ttt ➤ Aggravation de l'état dépressif (en début de ttt) ➤ ↗NAD et 5-HT ↗ stimulation des autoRc ↘exocytose NAD et 5-HT ➤ ↗R suicidaire par levée du ralentissement psychomot ➤ Effet rebond ou syndrome de sevrage donc Arrêt progressif du ttt ➤ ↘ seuil épileptogène (ATC et IRS ++) => PE (PE ; épilepsie, antécédents convulsifs)		➤ Bonne résorption digestive ➤ Biodisponibilité variable (ATC, IMAO, IRS, appTC), bonne (IRSNA, Vortioxétine) ➤ 1/2 vie plasmatique très variable : courte (IMAO, IRSNA, Agomélatine), variable (ATC, IRS, appTC), longue (Vortioxétine) ➤ Forte liaison aux protéines plasmatiques (>80%), sauf IRSNA (15-30%) ➤ Métabolisme hépatique important, sauf IRSNA (variable), métabolites actifs (ATC ; certains IRS et apparentés aux tricycliques) ➤ Elimination principalement rénale	
Interactions médicamenteuses ➤ IMAO non sélectifs => syndrome sérotoninergique (5-HT) => CI ➤ IMAO sélectifs => syndrome 5-HT => déconseillé ➤ Autres antidépresseurs => syndrome 5-HT ➤ Médicaments dépresseurs du SNC, alcool ↗sédation et confusion ➤ Triptans (agonistes Rc 5-HT) => syndrome 5-HT		CONTRE -INDICATION : grossesse et allaitement	
I- ATC : Imipramine, clomipramine, Amitryptiline			
Mécanisme d'action des ATC 1- Inhibition recapture 5-HT : antidep émotionnel El IRS : troubles dig, anorexie, insomnie, céphalées, hypersudat*, ↘ libido, urticaire 2- Inhibition recapture NAD : antidep psychomoteur El : tremblements, tachycardie, insomnie 3- Inhibition recapture DA El : aggravation des psychoses, stimulation psychomotrice		Autre effets d'action moins cools 1- Blocage des rc cholinergiques muscariniques Effets atropiniques : sécheresse buccale, constipat*, rétent* urinaire, mydriase, troubles de l'accomodat*, ↗Pintraoc, tbles de la mémoire 2- Blocage des rc à l'histamine H1 : sédation, somnolence H2 : ↘sécrétions gastriques H3 : prise de poids 3- Blocage des rc α1 : hypoT orthostatique, vertiges 4- Blocage canaux K+, Na+ : cardiotox, allongement QT	
Indications ➤ Episode dépressifs caractérisés ➤ TOC ➤ Prévention attaques de panique : clomipramine ➤ Enurésie nocturne de l'enfant : imipramine, clomipramine, amitriptyline ➤ Ttt de fond des migraines : amitriptyline ➤ Douleurs neuropathique : imipramine, clomipramine, amitriptyline		Interactions médicamenteuses Déconseillé : sympathomimétiques direct (crise hypertensive + TDR PE : Inhibiteurs CY2D6 (risque de surdosage), antihypertenseurs (hypoT), médicaments atropiniques, médicament ↘seuil épileptogène	
Contre Indications ➤ Glaucome à angle fermé ➤ Hypertrophie et adénome prostatique ➤ Tbles sévère de la conduction cardiaque, IDM récent			
II- Les IMAO			
Mécanisme d'action ➤ IMAO irréversible non sélectif :Iproniazide ➤ IMAO-A réversible : Moclobémide ➤ IMAO-B : Séléginine, Rasagiline,Safinamide : ttt Parkinson		Effets indésirables ➤ Effets neuropsychiques : insomnie, agitation, anxiété, irritabilité, céphalées, vertiges ➤ Réactions cutanées (moclobémide) : rash, prurit, urticaires ➤ TGI : constipation, nausées ➤ Effets cv (iproniazide) : hypoT ➤ Syndrome 5-HT (rare) ➤ Crise hypertensive (iproniazide ++)	
Indications ➤ Episode dépressifs caractérisés			
Contre-Indications ➤ Insuffisance Hépatique			
Crise HyperT wtf ? ➤ Ceise tyramine/effet fromage ➤ Tyramine = inverseur des NET donc ↗Nad ➤ Symptômes : céphalée, raideur nuque, photophobie, mydriase Sueus, palpitationq >>> arrêt du ttttt		Interactions médicamenteuses CI : Bupropion (sevrage tabac, inhib NET et DAT, crise hyperT) Dextrométorphane, Tramadol, (syndrome 5HT) ATC, IRS, IRSNA (syndrome HT) avec iproniazide Aliments riche en tyramine avec iproniazide Triptans métabolisés par MAO Déconseillé : triptans non métabo par MAO (HTA) ATC IRS IRSNA avec moclobémide	
III- Les IRS : Sertaline, Paroxétine, Escitalopram, Fluvoxamine, Fluoxétine, Citalopram			
Mécanisme d'action : Inhibit* recapture 5-HT			

Indications ➤ Episodes dépressifs caractérisés ➤ Prévention récidives (Sertraline) ➤ TOC (Paroxétine, Escitalopram, Fluvoxamine, Fluoxétine) ➤ Prévention (citalopram) ou ttt (Sertraline, paroxétine, Escitalopram) attaque panique ➤ Phobie sociale (Sertraline, Paroxétine, Escitalopram) ➤ TAG (paroxétine, Escitalopram) ➤ ESPT (Setraline, Paroxétine) ➤ Boulimite (fluoxétine) Contre-indications ➤ Patient avec syndrome QT Syndrome 5-HT wtf ? ➤ Symptômes dig (diarrhée), végétatifs (sueurs, hyperT), moteurs (tremblements) ➤ Confusion) psychiques (confusion, agitat°, tbles consciences, coma) cv (HTA, tachycardie, QT long) ➤ Arrêt ttt, hospitalisation, => réhydratatio, bzd pr l'agitation, Cyproheptadine (antag 5-HT) pr hyperT	Effets indésirables ➤ <u>Tbles SNC</u> : insomnie, agitation, anxiété, nervosité, céphalées, confusion, tremblements, ↘libido ➤ <u>Hypersudation</u> ➤ <u>TGI</u> : diarrhée/constipation, nausées/vomi, sécheresse buccale ➤ <u>Fatigue</u> ➤ <u>Perturbation de l'appétit</u> Interactions médicamenteuses CI : Autres médicaments sérotoninergique Attention : Setraline, Escitalopram et Fluvoxamine = inhib CYP Rsurdosage d'autres médicaments Précaution d'emploi : AINS, aspirine, anticoag oraux ↗Rsaînement Médicaments ↘ seuil épiléptogène
LES IRSNA : Duloxétine, Milnacipran, Venlafaxine	
Mécanisme d'action : inhib recapture Nad et 5-HT Indications ➤ Episodes dépressifs caractérisés (venlafaxine) ➤ Prévention des récidives d'épisodes dépressifs caractérisés (venlafaxine) ➤ Attaques de panique (venlafaxine) ➤ Phobie sociale (venlafaxine) ➤ TAG (duloxétine, venlafaxine) ➤ Douleurs neuropath diabétiques périph (duloxétine) Pas de contre-indications	Effets indésirables ➤ <u>Tbles SNC</u> : insomnie, agitation, céphalées, tremblements, ↘libido ➤ <u>Hypersudation, éruption cutanée</u> ➤ <u>TGI</u> : diarrhée/constipation, nausées/vomi, sécheresse buccale ➤ <u>Fatigue</u> ➤ <u>Effets cv</u> : tachycardie, HTA, bouffées de chaleurs ➤ <u>↘de l'appétit</u> ➤ <u>Syndrome 5-HT</u> Interactions médicamenteuses CI : Autres médicaments sérotoninergiques Précaution d'emploi : AINS, aspirine, anticoag oraux ↗Rsaînement
Les appTC : Miansérine, Mirtazpine, Tianeptine	
Mécanisme d'action : ➤ [Mians et Mirta]Antagoniste des autorcα2 ↗libération Nad ➤ [Mirta] antag des hétérorcα2 ↗libération 5-HT ➤ [Mirta] antag des rc5-HT2 et 3 ↘EI 5-HT ➤ [Tiane] inconnu Indications : ➤ Episodes dépressifs caractérisés	Effets indésirables ➤ <u>Tbles SNC</u> : somnolence ➤ <u>TGI</u> : constipation, nausées/vomi, sécheresse buccale, douleurs abdo ➤ <u>Perturbation de l'appétit</u> : ↗ (Mians et Mirta), anorexie (Tianeptine) ➤ <u>Agranulocytose</u> : rare et uniquement Mians et Mirta Interactions médicamenteuses Déconseillé : Inhibiteurs CYP3A4 ↗c°Mirta VS antiépileptiques inducteurs CYP3A4 ↘ Mians et Mirta Précaution d'emploi : médicaments sérotoninergiques
Un esseulé : Agomelatine	
Mécanisme d'action ➤ Antagonise hétérorc 5-HT2 ↗libération Nad et Dopa = effet antidépresseur ➤ Agoniste rc MT1 et MT2 de la mélatonine = régulation rythme circadien et tbles du sommeil Indications ➤ Episodes dépressifs caractérisés Contre indications ➤ Insuffisance hépatique	Effets indésirables ➤ <u>Tbles SNC</u> : anxiété, céphalée, vertiges, somnolence, insomnie ➤ <u>TGI</u> : diarrhée/constipation, nausées/vomi, douleurs abdo ➤ <u>Fatigue</u> ➤ <u>Enzymes hépatiques</u> : contrôle et arrêt ttt si Transminases>3N Interactions médicamenteuses CI : Puissants inhibiteurs CYP1A2 ↗c°Agomelatine
Un esseulé : Vortioxétine	
Mécanisme d'action: ➤ Blocage recapture 5-HT ➤ Agoniste ou antag de différents ss types de rc 5-HT Indications : ➤ Episodes dépressifs caractérisés	Effets indésirables ➤ <u>Vertiges</u> ➤ <u>TGI</u> : diarrhée/constipation, nausées/vomi, ➤ <u>Prurit</u> Interactions médicamenteuses Précautions d'emploi : Médicaments sérotoninergiques Médicaments ↘ seuil épiléptogène
Un ptit dernier pour la route : Eskétamine	
Mécanisme d'action ➤ Antagoniste rc NMDA Indications ➤ Episode dépressif Résistant (avec IRS ou IRSNA) ➤ Ttt aigu à court terme d'épisode dépressif (urgence psy) Contre indications ➤ Maladie cv, antécédants hémorragie, évènement cv	Effets indésirables ➤ <u>Troubles du SNC</u> : vertiges , céphalées, somnolence, dysgueusie, hypoesthésie ➤ <u>TGI</u> : nausées/vomi, ➤ <u>Troubles psy</u> : dissociation ➤ <u>Troubles de l'oreille</u> : vertiges ➤ <u>PA</u> (mesurée avant le ttt) Interactions médicamenteuses Surveillance Dépresseurs SNC type bzd ↗sédation Médicament ↗PA

Priorité de PEC :

ANXIOLYTIQUES	
Anxiété kesako ? ➤ Anxiété = réaction normale de défense, sentiment de crainte, de mise en alerte ➤ Symptômes neurovégétatif : tension muscu/tremblements, nausées/douleur abdo/tbles transit, sueurs/bouffées de chaleur, oppression thoracique/sensation boule au ventre, vertiges/tbles sommeil ➤ Anxiété patho = réaction excessive, sans lien avec un danger réel, comportement désordonné et incontrôlé, symptômes neurovégétatifs ++ ➤ Femme 2 fois + affectés que les H, 21% des 18-65 ans Les types de troubles anxieux kesako ? ➤ Attaque de panique : apparition brutale, de courte durée (<2h) ➤ Trouble panique : >4 attaques de panique en 4 semaines, complication la + fréquente = agoraphobie ➤ Trouble Anxieux Généralisé (TAG) : anxiété quasi permanente sup 6 mois + symptôme anxieux non spécifiques (insomnie, céphalées, sursauts, irritabilité) ➤ Phobies : phobies spécifiques, sociale, agoraphobie (= peur d'avoir un pb à un endroit où on ne peut pas être sauvé genre en haut de la montagne) ➤ TOC Troubles Obsessionnel Compulsif ➤ ESPT Etat de Stress Post-Traumatique (avec un délai de latence après le trauma, syndrome de répétition) Origine des Troubles Anxieux ➤ Pas clairement définie mais: génétique, psy, développementaux ➤ Dysfonctionnement neurobio : anxiété = hyperactivité neuronale ➤ Hypofonctionnement transmission GABAergique ➤ Hyperactivation transmission noradrénergique ➤ Hyperactivation transmission sérotoninergique Prise en charge thérapeutique ➤ Règles HD (sommeil, alimentation, sociabilité) + Psychothérapie (réhabilitation sociale) + ttt médicamenteux NP ou Antipsychotiques +/- antidep ou normothymiques ➤ Psychothérapie ➤ Ttt médicamenteux fond (IRS, IRSNA) et aigu (bzd, hydroxyzine, buspirone, etiofine)	
BENZODIAZEPINES	
Mécanisme d'action ➤ Modulateur allostérique rc GABA ➤ ↗fréquence ouverture canal Cl⁻, hyperpolarisation ↘excitabilité neuronale ➤ ↗effet inhibiteur GABA Indications ➤ Troubles Anxieux - Alprazolam Clotiazépam Nordazépam - Bromazépam Diazépam Oxazépam - Clobazam Loflazépate d'éthyle Prazépam - Clorazépate dipotassique Lorazépam ➤ Insomnie ➤ Epilepsie : Clonazepam, Diazépam, Clobazam, Midazolam chlorhydrate ➤ Anesthésie : Diazépam, Midazolam, Midazolam chlorhydrate Effets indésirables ➤ ↘vigilance, somnolence (effet sédatif des bzd) ➤ Ralentissement psychomot (effet sédatif + myorelaxant des bzd) ↘coordonnat° motrice, ↗temps de réflexe > chute ➤ Amnésie antérograde en début de ttt ➤ Réactions paradoxale : agitation, irritabilité, agressivité, hallucinat° > arrêt ttt ➤ Tolérance ➤ Dépendance (phy et psy) : ↗avec dose et durée ➤ PRESCRIPTION : BZD hypnotiques <4semaines et anxiolytiques <12 semaines	Propriétés phco ➤ Anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant, myorelaxant, amnésiant en EI ➤ Effet prédominant selon structure chimique de la BZD, pk différent pareil, et selon stoéchiométrie des rc GABA-A Pharmacocinétique ➤ Résorption rapide et importante (70-90%) ➤ Biodisponibilité généralement très élevée (65-95%) ➤ Liaison aux p^o plasmatique forte ➤ Métabolisme hépatique important > métabo actifs ➤ 1/2 vie plasmatique courte à longue ➤ Elimination urinaire ➤ Molécule lipophile > passage BHE, placentaire, lait > déconseillé pdt grossesse et allaitement CONTRE-INDICATION : ➤ Insuffisance respi sévère, apnée sommeil / effet déprimeur respi ➤ Myasthénie /effet myorelaxant ➤ IHS, aiguë ou chronique / Rencéphalopathie hépatique Interactions médicamenteuses ➤ Déconseillé : Alcool ↗Rsomnolence ➤ PC : Opiodes ↗sédation, dépression respi - Autres déprimeurs SNC ↗dépression SNC ➤ Avec prudence : médicaments inhib certaines enzymes ↗c° bzd Rsurdosage
DVT DES EI ET SURDOSAGE	
Sevrage ➤ Symptômes fréquents : insomnie, céphalées, diarrhées, anxiété ++, myalgies, tension muscu, irritabilité ➤ Symptômes + rare : agit° , épisode confusionnel, paresthésie des extrémités, hyperactivité (lumière bruit constact physique), dépersonnalisat°, hallucinat°, convulsions Phénomène de rebond ➤ Transitoire ➤ Réapparit° des symptômes de la maladie ➤ Modif humeur, anxiété, tbles sommeil, nervosité ➤ Arrêt progressif du ttt	Surdosage ➤ Symptômes (dépression SNC) somnolence, ataxie, difficultés d'élocution, absence de réflexe, apnée, hypoT, dépression cardio-repsi, coma agitation excessive+ nécessité de bouger (soulage) > ttt beta bloquant ou bzd ➤ A faire : surveiller les signes vitaux + ttt symptomatique + lavage gastrique + antidote si dépression SNC sévère ➤ Antidote : Flumazénil : Antag compétitif des bzd et apparentés Autre indication : Anesthésiologie : interruption sédation ou anesthésie générale induite et maintenue par bzd
HYDROXYZINE	
Mécanisme d'action ➤ Antag rc H1 centraux et périph > effet anxio et sédatifs ➤ Antag musca > EI atropiniques PK ➤ Fort métabo hépatique > métabolite actif (cétirizine) Indications ➤ Manifestat° mineures de l'anxiété ➤ Prémédication anesthésie générale ➤ Ttt sympto urticaire Contre indications ➤ Glaucome à angle fermé ➤ Hypertrophie et adénome prostatique ↗rétention urinaire ➤ Patient présentant allongement QT > Rtorsade de pointe ➤ Déconseillé pdt grossesse (térato T1) et allaitement (innocuité non démontrée)	Effets indésirables ➤ Somnolence ➤ Céphalées ➤ Fatigue ➤ Effets atropiniques (sécheresse buccale) ➤ Allongement QT > Rtorsade de pointe Interactions médicamenteuses ➤ CI : médicament allongeant QT et/ou induisant Tpointes ↗Rarythmie cardiaque ➤ Déconseillé : Alcool ↗Reffet sédatif ➤ PC : Substance atropinique ↗EI atropiniques - Autres déprimeurs SNC ↗dépression SNC ➤ PE : puissant inhibiteurs CYP3A4/5 > ↗c° hydroxyzine > Rsurdosage

BUSPIRONE			
Mécanisme d'action ➤ agoniste rc 5-HT1A pré et post synaptique ➤ effet anxiolytique PAS sédatif, myorelaxant, anti-convulsivant PK ➤ Fort métabo hépatique CYP3A4 Indications ➤ Anxiété réactionnelle (tblé adaptat° avec humeur anxieuse et anxiété post trauma) ➤ Ttt appoint anxiété au cours névrose (hystérie, hypocondrie, phobie...) ➤ TAG Contre indications ➤ IHS IRS ➤ Epilepsie ➤ Déconseillé pdt grossesse et allaitement, innocuité non démontrée Antag rc 5-HT1A et 2A ➤ Voie mésocorticale > ↗libérat° DA ↘symptomes – ➤ Voie nigrostriée ↘SEP ➤ Voie tubéroinfundibulaire > ↘hyperprolactinémie			
Effets indésirables ➤ TGI : nausée ➤ Tbles SNC : excitat°, nervosité, vertiges, céphalées, somnolence ➤ Hypersudation Intéactions médicamenteuses ➤ Déconseillé : IMAO > HTA ➤ Déconseillé /PE : inhib CYP3A4 ↗c° buspirone > ↗sédation, toxicité ➤ PE : inducteurs CYP3A4 : ↘c° buspirone ➤ PC : médic sérotoninergiques > Rsyndrome 5-HT			
ETIFOXINE			
Mécanisme d'action ➤ ↗transmission GABAergique ➤ Directe : modulation allostérique + rc GABA ➤ Indirecte via prod neurostéroïdes ➤ Effet anxiolytique Indications ➤ Manifestation psychosomatiques de l'anxiété Contre indications ➤ IHS IRS ➤ Myasthénie ➤ Déconseillé pdt grossesse			
Intéactions médicamenteuses ➤ Déconseillé : alcool ➤ PC : autres dépresseurs SNC ↗dépression SNC ➤ PE : inducteurs CYP3A4 : ↘c° buspirone ➤ PC : médic sérotoninergiques > Rsyndrome 5-HT			
CHOIX DU TTT			
Attaque de panique > Psychothérapie ± BZD si besoin Trouble panique > Psychothérapie et/ou AD (IRS, IRSNA; ATC en cas d'échec) TAG > Psychothérapie et/ou AD (IRS, IRSNA; si échec : BZD, buspirone, ATC) Phobies spécifiques > Psychothérapie ± BZD si besoin Phobie sociale : modérée > Psychothérapie, sévère > Psychothérapie + AD (IRS; si échec: IRSNA, puis ATC), Situation sociale ponctuelle> Propranolol ± BZD si besoin TOC > Psychothérapie et/ou AD (IRS; ATC si échec) ESPT > Psychothérapie, si forme chronique > AD (IRS; ATC si échec) > ± hypnotique (troubles du sommeil)			
Psy	Psy +/- bzd	Psy et/ou AD	Propranolol
	Attaque panique	Tble panique	
	Phobie spé	TAG	
Phobie sociale modérée		Phobie sociale sévère	Situation sociale ponctuelle
ESPT		TOC	

NEUROLEPTIQUES

Trouble psychotique kesako ?

- Pathologie psy chronique
- Tbles psychotique : ensemble de symptômes dont au moins 1 délire et des hallucinations
- Perte de contact avec la réalité > état psychotique, perte de l'unité (schizo) et de l'esprit (phrénie)
- Différents tbles psychotiques : schizophrénie, tbles schizo-affectif, délirant, psychotique bref, psychotique induit par substances...

Schizophrénie kesako ?

- Triple incohérence : pensée, propos, comportement
- 2 ou + symptômes pdt 1 mois dont au moins 1 des 3 1^{er} : idées délirantes/hallucinatioⁿ/discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé, symptômes négatifs (aboulie) - signes permanent de perturbation pdt au moins 6 mois
- Dysfonctionnement social, professionnel, négligence de soi
- Cause : Facteurs génétiques (+charge génétique ↗ +R↗), env (complicatⁿ intra -utérines, post natales, infections virales du SNC pst grossesse ou ptite enfance) > anomalies neurodvptale, facteurs précipitant chez sujet vulnérable (socio-env : bouleversement vie affective, précarité, conso alcool, stup)

Symptômes

- **Positifs/Productifs** : idées délirantes (délire de persécutⁿ +++), hallucinations 5 sens (++) auditif), symptômes désorganisés (tbls pensée, comportement étrange/inadapté), symptômes agressif (comportement injurieux, violence délibérée)
- **Négatifs/Déficitaires** : émoussement affectifs(indifférence), anhédonie (pas intérêt pr activité sociales et loisir), apragmatisme (incapacité entreprendre actions), pauvreté du discours, asocialité
- **Cognitifs** : ↘attention, vitesse ttt de l'info, mémoire de travail, résolution de pb
- **Autres symptômes** : angoisse, dépression (80% des patients > tentative de suicide)
- **Grande variabilité interindividuelle** : on parle DES schizophrénies

Théories neurochimiques

- **Hyperactivité dopaminergique** > antagoniste rc D2
- **Hyperactivité sérotoninergique** > antagoniste rc 5-HT2
- **Hypoactivité glutamatergique** > pas de ttt utilisant cette voie
- **Autres NT** : on sait paas

Les voies dopaminergiques

- Voie mésocorticolimbique – émotions – rc D2/D3
Voie mésolimbique : hyperactivée > symptômes positifs
Voie mésocorticale : hypoactivée > symptômes négatifs
- Voie nigrostriée – fonctions motrices – rc D1/D2
- Voie tubéro-infundibulaire – sécrétion de prolactine – rc D2 - ↘prolactine
Les 2 dernières voies ne sont pas modifiées mais feront des EI
Attention la stimulation des rc 5-HT2A > ↘libération DA

Prise en charge thérapeutique

- Règles HD (sommeil, alimentation, sociabilité) + Psychothérapie (réhabilitation sociale) + ttt médicamenteux NP ou Antipsychotiques +- antidep ou normothymiques

Traitement général

Indications

- Etats psychotiques aigus ou chroniques
↘état maniaques, délirants, symptômes négatifs
- Tble bipolaires
= Halopéridol, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone, Aripiprazole
- Episode dépressif caractérisé de forme sévère + antidep
= Cyamémazine, Lévomépromazine, Quétiapine
- Anxiété
= Cyamémazine, sulpiride, Loxapine)
- Tics : qyndrome Gilles de la Tourette
= Halopéridol, Pimozide, Tiapride
- Chorée de Huntington
= Halopéridol, Pimozide, Tiapride
- Anesthésie = Chlorpromazine
- Nausées et Vomissements
Post op = halopéridole, dropéridol
A cause des morphine = Dropéridol

Pharmacocinétique

- Bonne absorption par VO
- Biodisponibilité variable
- 1/2 vie plasmatique très variable (qqes heures à qqes semaines)
- Forte liaison p^e plasmatiques sauf Pipampérone + Benzamides
- Métabolisme hépatique important sauf Benzamides métabolites actifs parfois (chlorpromazine)
- Elimination urinaire, fécale ou mixte

CONTRE -INDICATION : grossesse et allaitement

- Glaucome angle fermé
- Hypertrophie prostate
- Epilpesie non contrôlée
- ATCD agranulocytose
- Maladie Parkinson
- Phéochromocytose, tumeur prolactino-dépendantes
- TDR
- Etat comateux, dépression SNC
- IH ou IR

Interactions médicamenteuses

- CI /déconseillé : dopaminergiques, pouvant donner torsades pointe
- Autres antidépresseurs => syndrome 5-HT
- Déconseillé : médicaments dépresseurs du SNC, alcool, lithium
- PE : médicaments atropiniques, hypoT, hypoglyc, ↘seuil épileptogène

EFFETS INDESIRABLES

Effets neuro et neuropsy

- Sédation, somnolence (blocage des rc M1,H1 ou alpha1 centraux)
- Passivité
- Syndrome dépressif
- ↘ seuil épileptogène
- ↗symptomes blocage rc D2 voie mésocorticale)

Effets atropiniques

- Sécheresse buccale
- Constipation
- Rétention urinaire
- Mydroase
- Tbles de l'accommodation
- ↗pression intra oc
- Tbles de mémoire => confusion

Effets cardiovasc

- HypoT orthostatique
- Allongement QT

Syndrome malin des NL

- hypert
- rigidité musculaire
- ↗ FC et respi et PA
- Agitation confusion coma

Effets moteurs : symptômes extra pyramidaux SEP

- Akathisie agitation excessive+ nécessité de bouger (soulage) > ttt beta bloquant ou bzd
- Dystonies aiguës : réversible arrêt ttt, contractions musculaire involontaire cou visage / postures anormales grimaces, > ttt antiparkinsoniens anticholinergiques
- Parkinsonisme : tblmt de repos, hypertonie, hypokinésie, posture instable > ttt antiparkinsoniens anticholinergiques et amantadine
- Dyskinésie tardive : mvt involontaire bouche, succion. Pas de ttt et svt irréversible

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Hyperprolactinémie : galactorrhée et aménorrhée chez F vs Gynécomastie+ Impuissance chez F> ttt agoniste DA
- Hypertrophie prostate
- Prise de poids
- Hyperglycémie, diab-te
- Dyslipidémie

Autres : Réactions allergique, photosensibilisation, hypersalivation, tbles hémato agranulocytose

TRAITEMENT	
Selon la structure chimique : ➤ <u>Phénothiazines</u> : Chlorpromazine, Cyamémazine, Lévomépromazine, Pipotiazine, propériciazine ➤ <u>Butyrophénones</u> : Halopéridol, Dropéridol, Pipampérone ➤ <u>Thioxanthènes</u> : Flupentixol, Zuclopenthixol ➤ <u>Dérivés de la diphénylbutylpipéridine</u> : Penfluridol, Pimozide ➤ <u>Benzamides</u> : Sulpiride, Amisulpride, Tiapride ➤ <u>Diazépines, oxazépines et thiazépines</u> : Clozapine, Olanzapine, Loxapine, Quétiapine ➤ <u>Autres classes chimiques</u> Rispéridone, Palipéridone, Aripiprazole Selon les propriétés antipsychotiques ➤ <u>Effets sédatif</u> : soulage angoisse et agitation MAIS somnolence/passivité, ↘vigilance/agressivité/angoisse ➤ <u>Effets antiproductifs</u> ↘hallucinations/délie ➤ <u>Sédatifs/antiproductif</u>: Chlorpromazine, Lévomépromazine ➤ <u>Effets désinhibiteur</u> : lutte contre l'apathie et démotivation > améliore contact patient/réalité ➤ <u>Désinhibiteur</u> : Sulpiride, Amisulpride ➤ <u>Polyvalent</u> : Halopéridol, Flupentixol, Olanzapine Selon typiques ou pas ➤ <u>Typiques</u> : 1^{ère} génération, antag rc D2, efficace sur symptômes positifs Phénothiazines, Butyrophénones, Thioxanthènes, dérivés de la diphényl- butylpipéridine, Loxazépine ➤ <u>Atypiques</u> : 2^e génération, antag rc D2 + antag autorc rc D2/D3 ou rc 5-HT2 > ↗DA , efficace sur symptômes + et – Benzamides, Diazépines, Quétiapine, Rispéridone, Palipéridone ➤ <u>AP de 3^e génération</u> : Agoniste partiel Rc D2 et 5-HT1A + antagoniste Rc 5-HT2A Aripiprazole	
DETAILS DES TRAITEMENTS	
1ère génération <u>Antagonistes D2</u> ➤ D2 présent dans toutes les voies - Voie mésolimbique ↘symptômes + - Voie mésocorticale R↗symptômes négatifs - Voie nigro-striée : symptômes extrapyramidaux - Voie tubéro-infundibulaire : hyperprolactinémie ➤ ET antag Rc α1 (hypoT orthostatique + sédation) ➤ ET antag rc M (effets atropiniques) ➤ ET antag rc H1 (sédation, prise de poids) Rappel : équilibre Ach et Dopamine donc faut bloquer les 2 pour ↘EI <u>3ème génération</u> ➤ Agoniste partiel D2 : agoniste si faible c° - antag si forte c° ➤ Antag partiel 5-HT2A et 5-HT1A : ↗libération DA ➤ Affinité modérée pour α1 et H1 + 0 pour M > moins d'EI <u>Agoniste partiel D2</u> ➤ Voie mésolimbique hyperactivée donc antag ↘symptômes + ➤ Voie corticale hypoactivée donc agoniste ↘symptômes – <u>Antag rc 5-HT1A et 2A</u> ➤ Voie mésocorticale > ↗libérat° DA ↘symptômes – ➤ Voie nigrostriée ↘SEP ➤ Voie tubéroinfundibulaire > ↘hyperprolactinémie	
<u>2ème génération</u> <u>Antag rc D2/D3</u> ➤ Blocage rc D2 : voie mésolimbique ↘symptômes + ➤ Blocage autorc D2/D3 : ↗libération DA - Voie mésocorticale : ↘symptômes – - Peu affinité pr D2 voie nigrostriée > moins de SEP - Peu affinité pr rc M, H1, et α1 > moins d'EI <u>Antag D2/5-HT2A</u> ➤ Stimulation rc 5-HT2A ↘libération DA donc antag rc 5-HT2A ↗libération DA - Compétition AP et DA suivant si y a + de rc D2 ou + de rc 5-HT2A ➤ Voie méso-limbique : blocage rc D2> rc 5-HT2 donc faible stimulation DA > ↘symptômes + ➤ Voie méso-corticale : blocage rc D2< rc 5-HT2 donc forte stimulation DA > ↘symptômes - ➤ Voie méso-corticale : blocage rc D2< rc 5-HT2 donc forte stimulation DA > ↘SEP ➤ Voie tubéro-infundibulaire : prolactine régulée par DA (inhib hypophyse) vs 5HT l'active	

NORMOTHYMIQUES			
Substance qui modifie l'activité mentale			
Psycholeptiques = diminuent activité mentale	Psychoanaleptiques = augmentent activité mentale	Psychodysléptique = perturbent activité mentale	Normothymiques = normalisent l'activité mentale
-Hypnotiques -Anxiolytiques = tranquilisant mineur -Antipsychotiques = NL= tranq majeur	-Antidépresseur - Psychostimulants - Amphétamines	- Hallucinogènes	- Sels de Lithium
Trouble bipolaire kesako ? ➤ Variation anormale de l'humeur ➤ Origine : génétique, psy, socio-environnement, bio (phase dépressive ↘ Nad 5-HT et Dopa vs phase maniaque ↗ Nad et Dopa) ➤ Symptôme phase maniaque : hyperactivité/agitation, irritabilité, euphorie/volubilité, sociabilité/familiarité excessive, ↘ besoin en sommeil, difficulté c°, surestime de soi/idées de grandeurs, conduits insouciantes/irresponsable ➤ Augmentation risque d'alcoolisme et toxicomanie			
Classifier les dépressions selon : ➤ Sévérité : épisode dépressif léger (2 principaux +2) modéré (2 principaux +3-4), sévère (3 principaux + >4) ➤ Durée : 1 épisode dépressif isolé de 6-12 mois, trouble dépressif récurrent (>2 épisodes avec 2M intervalle entre chaque), dépression chronique (symptômes > 2ans) ➤ Evolution : unipolaire (1 ou + épisodes), bipolaire (alternance de phases maniaque vs phase dépressives) ➤ Etiologie : 75% exogène (passagère en réaction à un évènement), endogène/ mélancolique (chronique, sans cause ext identifiée avec ++ symptômes et risque suicide) ➤ Etiologie : primaire (trouble de l'humeur), secondaire (patho psy mal stabilisé, patho neuronale type Alzheimer, patho endoc, médicament, sevrage de substances)			
Quelle prise en charge ? ➤ 3 Obj : disparition des symptômes de l'épisode maniaque ou dépressif + prévention des rechutes + prévention complication (suicide) ➤ Stratégie : psychothérapie, psychoéducation, électroconvulsiothérapie, médicament (normothymiques ou thymorégulateurs) ➤ Important aussi : règles HD (pas d'alcool, diminuer café ; bons rythme de sommeil, sport et yoga) et voir l'entourage			
Traitement général			
Les classes : ATC, IMAO, IRS, IRSNA, appTC, agomélatine, vortioxétine		Pharmacocinétique ➤ Bonne résorption digestive ➤ Biodisponibilité variable (ATC, IMAO, IRS, appTC), bonne (IRSNA, Vortioxétine) ➤ 1/2 vie plasmatique très variable : courte (IMAO, IRSNA, Agomélatine), variable (ATC, IRS, appTC), longue (Vortioxétine) ➤ Forte liaison aux protéines plasmatiques (>80%), sauf IRSNA (15-30%) ➤ Métabolisme hépatique important, sauf IRSNA (variable), métabolites actifs (ATC ; certains IRS et apparentés aux tricycliques) ➤ Elimination principalement rénale	
Effets indésirables ➤ Réactions paradoxales anxieuses, délires, hallucinations ➤ Inversion trop rapide de l'humeur => arrêt ttt ➤ Aggravation de l'état dépressif (en début de ttt) ↗NAD et 5-HT ↗ stimulation des autoRc ↘exocytose NAD et 5-HT ↗R suicidaire par levée du ralentissement psychomot ➤ Effet rebond ou syndrome de sevrage donc Arrêt progressif du ttt ➤ ↘ seuil épileptogène (ATC et IRS ++) => PE (PE ; épilepsie, antécédents convulsifs)		CONTRE -INDICATION : grossesse et allaitement	
Interactions médicamenteuses ➤ IMAO non sélectifs => syndrome sérotoninergique (5-HT) => CI ➤ IMAO sélectifs => syndrome 5-HT => déconseillé ➤ Autres antidépresseurs => syndrome 5-HT ➤ Médicaments déprimeurs du SNC, alcool ↗sédation et confusion ➤ Triptans (agonistes Rc 5-HT) => syndrome 5-HT			
I- Sels de lithium :			
Mécanisme d'action : inconnu			
Indications ➤ Prévention des rechutes du troubles bipolaire ➤ Ttt des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque ➤ Prévention des état schizo-affectifs intermittents		Effets indésirables ➤ Tbles SNC : tremblements, sédation, confusion, délire, vertiges ➤ TGI : nausées/vomi diarrhée ➤ Tbles endoc : goitre (à cause de la thyroïde) ➤ Tbles hémato hyperleucocytose ➤ Tbles fonction renale: soif polyurie ➤ Tbles cardiaques : arythmie ➤ Tbles musculo squelettiques : hypotonie musculaire ➤ ↗ du poids	
Contre Indications ➤ Insuffisance hépatique ➤ Insuffisance cardiaque ➤ Allaitement et grossesse		En gras = signes de surdosage	
Marge thérapeutique étroite ➤ Lithémie : 0,5—0,8 mmol/L ➤ Jusqu 'à 1,2 pour la forme LP ➤ + que 1,2 c'est toxicité		Interactions médicamenteuses Déconseillé ARAII, IEC, AINS, diurétiques de l'anse et thiazidiques, corticoïdes, régime désodé ↗lithémie carbamazépine (antiépilep) : neurotox Précaution d'emploi : diurétique épargneurs potassiques NL : syndrome NL malin IRS : syndrome 5-HT	
Avant - Bilan thyroïdien - Bilan sanguin - Evaluation fonction rénale - Examen cardiaque - Glycémie à jeun !!!! Effet tératogène		Après - Contrôler lithémie - Contrôler fonction thyroïdienne - Contrôler fonction rénale - Contrôler fonction cardiaque - Surveiller le poids - Vérifier absence de grossesse - Ne pas modifier apports sodés	
II- Autres médicaments			
Anti-épileptiques ➤ Valproate de sodium 1^{ère} intention ttt épisodes maniaque ➤ Lamotrigine 2^e intention : prévention épisodes dépressifs ➤ Carbamazépine 2^e ou 3^e intention : ttt épisodes maniaque et prévent* rechute		NL atypiques ➤ Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole en 1^{ère} intention : ttt épisodes maniaques ou mixtes ➤ Quétiapine : ttt dépression bipolaire, épisodes maniaque ou mixtes, prévention récidive	

HYPNOTIQUES	
Insomnie kesako ? ➤ Insatisfaction concernant qtté et qualité du sommeil ➤ Avec 1 ou + symptômes : difficulté initier sommeil (ins d'endormissement), à le maintenir (de maintien), réveil matinale précoce (ins matinale) ➤ Détresse importante ou perturbation du fonctionnement diurne : fatigue/manque énergie, somnolence, difficultés cognitives, perturbat° humeur, pb occupationnel/académique, pb interpersonnel/social Classif des insomnies selon étiologie ➤ Primaire : <u>Psycho physio</u> : la +fréquente, conditionnement mental et physio qui s'oppose au sommeil <u>Paradoxe</u> : mauvaise perception du sommeil <u>Idiopathique</u> : débute ds l'enfance, perturbation système veille/sommeil ➤ Secondaire <u>psychologique ou psychiatrique</u> : état anxieux ou dépressifs, tble bipolaire <u>Physique</u> : douleur, tbles dig, difficultés respi, fréquente envie uriner, apnée sommeil <u>Médic</u> perturbant le sommeil : psychostimulant (caféine, nicotine, cannabis), alcool, médic (cortisone), aliments... Classif selon durée ➤ Ponctuelle/occasionnelle : < 3 nuits/semaines, dû évènmt ou comportement perturbant (décalage horaire, stress, douleur, conso excitants) ➤ Transitoire : ≥ 3 nuits/semaines, < 3mois dû stress aigu physique ou psychologique (chgmt d'envt, annonce maladie, perte d'un proche...) ➤ Chronique : ≥ 3 nuits/semaines, ≥ 3mois dû anomalies physiques, psychologiques, des médicaments ou des troubles neurophysiologiques du sommeil Origine de l'insomnie ➤ Hyper réveil neurobio : ↗ activité SNC et axe hypoth, hypoph, surrénalien qui stop endormissement+ sommeil ↘ activité GABAergique corticale > maintien de l'éveil ➤ Facteurs génétiques ? régulation éveil, activité cérébrale, transition veille/sommeil Prise en charge thérapeutique ➤ Objectif : ↘ inconfort - Prévention passage à la chronicité + complicat° perso/sociales de l'insomnie + abus médicamenteux - Identificat°/ttt des causes psy/phy ➤ 1^{ère} étape : <u>Règles HD sommeil</u> : Corriger toutes les mauvaises habitudes + Adopter un comportement adapté pour favoriser l'endormissement Règles HD + maîtrise des FR envirt : se lever/coucher heures régulières, faire pause/courte sieste début aprem, pratiquer activité physique, éviter énergisant, sport, son, chauffage, écran, le soir ➤ 2^{ème} étape : <u>stratégie en fonction du type d'insomnie</u> : ponctuelle > juste HD, transition> hypno, chronique > psy+hypno ➤ <u>Choix hypno selon</u> profil insomnie (endormissement/maintien/matinales), délai/durée action de l'hypnotique ➤ <u>Quel Hypno ?</u> BZD sédatives, app bzd, antiH1, Mélatonine, Daridorexant	
BENZODIAZEPINES	APPARENTES AUX BZD
Mécanisme d'action ➤ Modulateur allostérique + rc GABA ➤ Estazolam - Loprazolam - Lormétazépam - Nitrazépam Indications ➤ Insomnie occasionnelle ou transitoire EI/CI/IM ➤ Pareil que bzd sauf EI moins importants pour app bzd	Mécanisme d'action ➤ Modulateur allostérique + rc GABA mais site différent des bzd > effet principalement sédatif ➤ Zolpidem – Zopiclone Indications ➤ Insomnie occasionnelle ou transitoire
ANTI-HISTAMINIQUES H1	
Mécanisme d'action ➤ Antag rc H1 centraux > effet sédatifs ➤ Antag musca > EI atropiniques (Doxylamine + 2) ➤ Antag rc D2 et rc α1 (juste pour Alimémazine et Prométhazine = Phénothiazines) Indications ➤ Insomnie occasionnelle ou transitoire Contre indications ➤ Glaucome à angle fermé ➤ Hypertrophie et adénome prostatique ↗ rétention urinaire ➤ Atcd agranulocytose /phénothiazine ➤ Atcd syndrome NL malin /alimémazine ➤ Maladie Parkinson ou synd Parkinsonien /bloage rc D2 – alimémazine ➤ Allaitement /prométhazine	Effets indésirables ➤ Somnolence ➤ Céphalées ➤ Fatigue ➤ Effets atropiniques (sécheresse buccale) ➤ HypoT orthostatique /blocage rc α1 ➤ Tbles moteurs rc D2 ➤ ↘ seuil épileptogène /phénothiazine ➤ Agranulocytose / phénothiazine – rare > arrêt ttt ➤ Syndrome NL malin /alimémazine > arrêt ttt Interactions médicamenteuses ➤ Déconseillé : Alcool ↗ sédation ➤ Déconseillé/PC : médicaments déprimeurs SNC ↗ dépression SNC ➤ PC : substances atropiniques > ↗ EI atropiniques
MELATONINE	
Mécanisme d'action ➤ Agoniste rc MT1 MT2 MT3 > facilite le sommeil ➤ Dont MT1 et 2 sont dans régulations rythme circadiens et du sommeil Indications ➤ Insomnie primaire caractérisée par sommeil mauvaise qualité et 55ans ou + ➤ Mélatonine diminue avec l'âge	Effets indésirables ➤ Somnolence ➤ Irritabilité ➤ Céphalées ➤ Vertiges INTéractions médicamenteuses ➤ Fluvoxamine, Cimetidine, Oestrogénothérapie ; quinolones ➤ Inhibitor métabo mélatonine ↗ c° mélatonine plasmatique ➤ Tabac, carbamazépine, rifampicine ➤ ↗ métabolisme mélatonine ↘ c° mélatonine plasmatique
DARIDOREXANT	
Mécanisme d'action ➤ antag rc orexine (OX1R et OX2R) > ↘ état d'éveil Indications ➤ Insomnie chronique Contre indications ➤ Narcolepsie	Effets indésirables ➤ Somnolence ➤ Céphalées INTéractions médicamenteuses ➤ CI : Puissants inhib CYP3A4 > ↗ c° daridorexant plasmatique

SCLEROSE EN PLAQUES

Sclérose en plaques : qu'est-ce que ça ?

- Maladie inflammatoire chronique démyélinisante du SNC
- Myéline formée par les oligodendrocytes, interrompue de façon régulière par les nœuds de Ranvier
- SEP commence par une inflammation, ce qui active le SI, qui attaque la gaine de myéline, et les lésions = plaques, ralentissement influx nerveux > symptômes
- Facteurs génétiques (proportionnelle à la charge génétique), zone géographique, virus EBV, tabac, carence vitD, obésité infantile...

Evolution

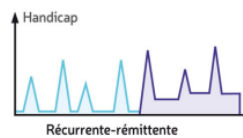
- **Poussées** : phase inflammatoire et démyélinisante
Apparition ou aggravation des symptômes, >24h, fièvre et fatigue, avec des intervalles >1 mois entre chaque
- Suivi phase de rémission +/- complète de quelques mois à quelques années
- **Progression du handicap** : dégénérescence neuronale, continue de symptômes > 6 mois

Quelle prise en charge ?

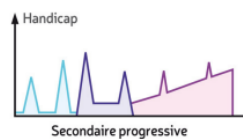
- **4 Objectifs** : fréquence, intensité et durée des poussées, progression de la maladie, traitement des symptômes, prévention des complications liées au handicap, soutien, accompagnement social et psychologique
- **Stratégie** : traitement des poussées, de fond et symptomatiques + rééducation
- **Diagnostic** : interrogatoire minutieux + examen clinique + examen IRM si suspicion SEP « Disséminée lésions dans le temps et l'espace », si doute PL possible

Pronostic

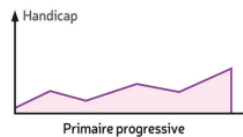
- Evolution / expression de la SEP variables
- Formes bénignes (20-40%) > pas de handicap dans la vie quotidienne au bout de 15-20 ans
- **Facteurs prédictifs** : âge précoce, femme, NORB en 1^{er} signe, >2 ans entre les 2 1^{ères} poussées, pas de handicap au bout de 5 ans
- **Facteurs prédictifs** – âge de début >40 ans, SEP-PP, atteinte motrice initiale



- La + fréquente (85% des cas)
- Âge : 20-30 ans : 2-3 ♀ / 1 ♂
- **Alternance poussées / rémissions**
- Poussées spontanées ou déclenchées (infections)
- Rémission totale ou partielle → 0 ou séquelles



- Au bout de 15 ans → 50% des patients
- Au bout de 25 ans → 90% des patients
- Avec ou sans poussées
- Accumulation des symptômes



- 15% des cas
- Âge : 40-50 ans : ♀ = ♂
- **Dégradation progressive dès le début**
- Sans poussées distinctes, ni rémissions
- Très invalidante (2 x SEP-RR)

13

Les symptômes

Troubles sensitifs

- Révélateurs de la SEP (45% des cas)
- Throat, abdomen, bras jambe, visage
- Insensibilité, engourdissements, fourmillements, picotements, douleurs, brûlure, paralysie faciale
- Signe de Lhermitte : sensation de décharge électrique (colonne vertébrale et membres) qd flexion de la tête

Troubles moteurs

- Révélateurs de la SEP (30% des cas)
- Lourdeur, faiblesse musculaire des membres (inférieurs ++) > difficulté pour marcher
- Spasticité (= raideur) membres inférieurs ++ (90% des patients)

Fatigue : extrême et inhabituelle, 1^{er} symptôme chez 75-95% des patients

Troubles visuels

- 75% des patients
- Névrite Optique RétroBulbaire (1^{ère} poussée ; 25-30% des cas) → acuité visuelle unilatérale, vision couleurs et contrastes ± douleurs périorbitaires

Troubles vésico-sphinctériens et sexuels :

- Troubles urinaires : miction impérieuse, incontinence, dysurie, rétention urinaire
- Troubles digestifs : constipation, incontinence anale
- Troubles sexuels : impuissance, ↓ libido, ↓ sensibilité, douleur

Ataxie

- Perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice
- Instabilité, tremblements, vertiges, maladresse, nystagmus, troubles du langage et de la déglutition

I- Traitement des poussées : corticothérapie à forte dose

Mécanisme d'action du méthyprednisolone

- Corticoïde de synthèse
- Puissant anti-inflammatoire qui ↓ durée et intensité des poussées
- 1^{er} effet 8-10j pr récupération complète en quelques semaines

Indications

- Poussées fortes
- Pas pour la prévention des poussées
- Pas pour les poussées avec peu de symptômes > pas de traitement pr ça

Contre Indications

- Tout état infectieux

Peu d'effets indésirables

- Insomnie, rétention sodée, hypoK, risque d'infection (recherche foyer infectieux avant traitement)

Interactions médicamenteuses

CI : état infectieux à cause de l'effet immunosuppresseur, état psychotique non contrôlé/ effet excitant, virus en évolution (herpès)

Attention : risque de tachycardie : ECG avant traitement

II- Les traitements de fond : général

Mécanisme d'action

- Réponse immunitaire ↓ fréquence poussées/progression handicap

Indications

- Médicaments développés dans SEP-RR puis évalués dans SP et PP
- Pas de traitement de fond si poussée peu fréquentes/symptomatiques
- Recommandé si R ++ de dvp une SEP après 1 événement démyélinisant
- Objectif : précoce pour ↓ lésions irréversibles

Contre-Indications

- Insuffisance Hépatique

Effets indésirables

- **Effets neuropsychiques** : insomnie, agitation, anxiété, irritabilité, céphalées, vertiges
- **Réactions cutanées** (mocllobémide) : rash, prurit, urticaires
- **TGI** : constipation, nausées
- **Effets cv** (iproniazide) : hypotension
- **Syndrome 5-HT** (rare)
- **Crise hypertensive** (iproniazide ++)

Interactions médicamenteuses

CI : Bupropion (sevrage tabac, inhibe NET et DAT, crise hypertensive), Dextrométhorphan, Tramadol, (syndrome 5HT)

ATC, IRS, IRSNA (syndrome HT) avec iproniazide

Aliments riches en tyramine avec iproniazide

Triptans métabolisés par MAO

Déconseillé : triptans non métabolisés par MAO (HTA)

ATC IRS IRSNA avec mocllobémide

Crise HyperT wtf ?

- Cease tyramine/effet fromage
- Tyramine = inverseur des NET donc ↑ Nad
- Symptômes : céphalée, raideur nuque, photophobie, mydriase, sueurs, palpitations >>> arrêt du traitement

Quel ttt ?

- Immunomodulateurs
- Immunosuppression : + efficace mais + toxiques

A) Immunomodulateurs	
1) IFNβ-1a IFN-1b et pegIFNβ-1a 11111 : Mécanisme d'action cytokine anti-inf Intérêt ➤ 30% fréquence des poussées/Episodes dépressifs caractérisés ➤ 50-70% nb de lésions (visible à l'IRM) ➤ quelques mois progression handicap moteurs ds SEP-RR ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR ; SEP-SP avec persistance poussées (IFN bêta-1b) Contre-indications ➤ Dépression sévère avec idées suicidaires Effets indésirables ➤ Syndrome pseudo-grippal ➤ Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose) Attention à surveiller ➤ NFS (angiopathie thrombotiques) ➤ Fonction rénale (synd néphrotiques) ➤ Fonction hépatiques (transaminases)	
2) Acétate de glatiramère 11111 : Mécanisme d'action mélange de peptides synthétiques composés d'AA ressemblant à la MBP Permet de dévier l'attaque AI de la myéline Par la prod de cytokines anti-inf Intérêt ➤ efficacité = celle de l'IFN30% fréquence des poussées/Episodes dépressifs caractérisés ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR si intolérance ou CI aux IFN Effets indésirables ➤ Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose) Attention à surveiller ➤ Fonction hépatique (transaminases)	
3) Diméthyle fumarate et Diroximal fumarate 11111 : Mécanisme d'action activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 Sécrétion de molécules antiinf + ↑ expression gènes antioxydants Indications : ➤ 50% fréquence des poussées ➤ SEP-RR (alternative aux autres ttt de fond) Contre-indications : ➤ LeucoEncéphalopathie Multilocale Progressive (LEMP) ➤ Infection démyélinisante du SNC du à un virus ➤ IRM avant ttt Effets indésirables ➤ Bouffées de chaleur ➤ TGI : diarrhée, nausées, douleurs abdo ➤ Lymphopénie → Risque LEMP Attention à surveiller ➤ NFS (lymphopénie) ➤ Fonction rénale ➤ Fonction hépatiques (transaminases, bili totale)	
B) Immunosuppresseurs	
1) Tériflunomide 11111 Mécanisme d'action inhibition réversible de la DHO-DHf → synthèse pyrimidine → prolif des c ayant besoin de pyrimidine pour se multiplier → nb de lymphocytes activés Intérêt ➤ 30% progression du handicap ➤ SEP-RR (alternative à IFN et acétate de glatiramère) Contre-indications ➤ Insuffisance hépatique sévère, grossesse Effets indésirables ➤ Céphalées ➤ TGI : diarrhée, nausées, douleurs abdo ➤ Alopecie ➤ ↑ ALAT Attention à surveiller ➤ NFS ➤ Fonction hépatique ➤ PA (risque HTA°)	
2) Ponésimod 11111 Mécanisme d'action modulateur rc de la sphingosine 1-phosphate S1P des lymphocytes Liaison au rc S1p des lympho ce qui les séquestre dans ganglions lympho → infiltration lympho dans les tissus y compris SNC Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque bradycardie, BAV (ECG, mesure HTA) ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR Contre indication : ➤ IH modérée ou sévère ➤ Tbles cardiaques sévères (BAV 2° et 3° degré) ➤ Immunodéficience ➤ Infections sévères actives, cancer, grossesse Effets indésirables ➤ Rhinopharyngite ➤ Infection des voies sup ➤ ↑ ALAT Attention à surveiller ➤ NFS ➤ Fonction hépatique (transaminases) ➤ PA	
3) Fingolimod 22222 : Mécanisme d'action analogue structura de la sphingosine Métabolisé en phosphate de fingolimod Modulateurs des rc de la S1P (après même action que ponésimod) Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque bradycardie, BAV (ECG, mesure HTA) ➤ 50% fréquence des poussées ➤ En 1^{ère} ou 2^e intent° formes très actives de SEP-RR Contre-indications : ➤ IH modérée ou sévère ➤ Tbles cardiaques sévères (BAV 2° et 3° degré) ➤ Immunodéficience ➤ Infections sévères actives, cancer, grossesse Effets indésirables ➤ Céphalées ➤ ↑ transaminases ➤ Diarrhées ➤ Toux, grippe, sinusite ➤ Mal de dos Attention à surveiller ➤ NFS (lymphopénie) ➤ Fonction hépatique	
4) Natalizumab 222222 : Mécanisme d'action ac monoclonal humanisé anti-intégrine α4β1 des LT Bloque l'interaction α4β1/ VCAM-1 (c endoth) → infiltration LT et inflammation Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque allergie ➤ 70% fréquence des poussées et 40% progression handicap ➤ Formes très actives de SEP-RR (ttt de ref) Effets indésirables ➤ Céphalées, vertige fatigue ➤ Rhinopharyngite ➤ Infection voies urinaires ➤ Nausées ➤ Douleurs articulaires	

Contre-indications :

- LEMP (IRM avant ttt)
- Immunodéficience
- Infections sévères actives, cancer, grossesse
- Autres ttt de fond

Attention à surveiller

- Fonction hépatique

5) Ocrelizumab et ofatumumab 222222 :

Mécanisme d'action ac monoclonaux anti CD20 humanisé
Fixation sur ag CD20 des LB
Déplétion LB (lyse cL et cytotox)

Intérêt

- 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque allergie
- Ocrelizumab : ↘ 50% fréquence des poussées et 40% progression handicap
- Les 2 en 1^{ère} ou 2^e intention formes actives (SEP-RR et SP)
- Ocrélizumab : en 1^{ère} intention SEP-PP (stade précoce)

Effets indésirables

- Infections

Contre-indications :

- Immunodéficience
- Infections sévères actives, cancer

6) Cladribine 33333 :

Mécanisme d'action analogue nucléosidique de la désoxyadénosine = prodrogue
Transformée dans les LB et LT en forme active cytotoxique
Donc mort par apoptose

Intérêt

- Formes très actives de SEP-RR (option thérapeutique)

Contre-indications :

- Infection par VIH ou chronique active (tuberculose ou hépatique)
- Immunodéficience
- IRM ou IRS
- cancer, grossesse et allaitement

Effets indésirables

- Lymphopénie
- Zona
- Eruption cutanée
- Alopécie

Attention à surveiller

- NFS (lymphopénie)
- Fonction hépatique

7) Mitoxantrone 3333 :

Mécanisme d'action antinéoplasique cytostatique : chimiothérapie immunosup
S'intercale dans l'ADN des c prolifératives > mort cL
↘prolifération macrophage, LB et LT
↘sécrétion cytokines pro-inf

Intérêt

- ↘70% fréquence des poussées
- Dernier recours très actives de SEP-RR

Contre-indications :

- Grossesse et allaitement

Effets indésirables

- Nausées et vomis
- Alopécie
- Tox hémato > LMA
- Tox cardiaque > IC

Attention à surveiller

- NFS (lymphopénie)
- Fonction cardiaque

Traitements symptomatiques et rééducation**Fatigue**

- Rechercher et traiter les facteurs > fatigue secondaire
- changer de ttt de fond s'il induit une fatigue
- ttt non médicamenteux activitéphys, psy
- ttt médic (amantadine)

Troubles de l'humeur :

- Dépression, troubles anxieux, tbles bipolaires
- Ttt médicamenteux + psychothérapie

Tbles de la vue

- Ttt médicamenteux
- Orthoptiste, ergoth

Troubles sexuels:

- Ttt médicamenteux
- Neurosexologue

Troubles sphincters urinaires :

- Ttt médicamenteux : α1 bloquant (dysurie), anticholin/tox botu (hyperA vésicale)
- Sonde urinaire, rééduc périnéale, neuromodulateur du nerf tibial

Tbles de la marche

- **Rééducation** : Dr de médecine Physique et de Réadapt (MPR), kiné, ergoth, psy
- **Ttt médi** : fampirine
- **Douleur** : antalgiques
- **Spasticité** : antispastique : baclofène, dantrolène, toxine botulique

Tbles de coordination

- Tbles coordina°v : rééduc kiné ergoth
- ↘ force muscu : rééduc, renforcement muscu : kiné

Tbles sphincters intestinaux

- **Constipat°** : règles HD, laxatifs, lavements, rééduc périnéale
- **Incontinence anale** : rééduc périnéale, neuromodulateur nerf tibial

Douleur

- Antalgiques : paracétamol, AINS, AIS, codéine, morphine...
- Douleurs neuropath : certains antide et antiépileptique
- Neurostimulation électrique transcut, sophrologie

Le mot de la fin : une prise en charge multidisciplinaire

Médecin : neurologue, neuro-radiologue, méd gé, méd MRP, psy, urologue, gastro-entérologue

Social : méd du travail, assistante sociale

Paramédical : infirmière, kiné, ergoth, psy, orthophoniste, orthoptiste, diététicien...

DOULEUR ET OPIOIDES

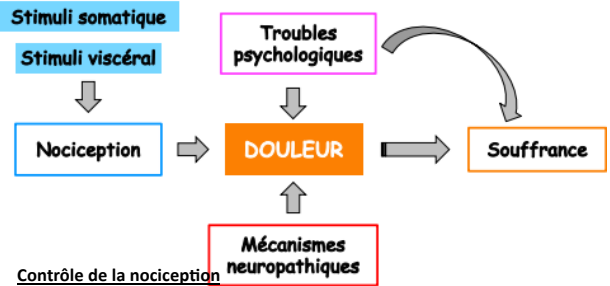
LA DOULEUR

Douleur : expérience sensorielle et émotives désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion

Douleur aiguë : douleur physio par atteinte d'un tissu/organe vive, relativement brève et réversible. Possiblement suite à trauma/post op. Peut provoquer stress/anxiété

Douleur chronique : >3-6M, peut persister même si disparait cause principale, provoque mal-être, troubles de l'appétit et sommeil jusqu'à dépression > impact sur vie famille et prof

Douleur nociceptive	- la + fréquente - stimulation des nocicepteurs - activation des voies neurophysio - Agression/lésion d'un tissu/organe
Douleur neuropathique	- lésion SNP ou SNC => modif transmission et contrôle message douloureux - séquelle possibles
Douleur psychogène	- pas de réelles lésions - douleur réellement ressentie - mécanisme ? - somation de troubles psychologiques



Transmission de la douleur : Périphérie = élaboration de l'influx nerveux par les nocicepteurs
MO = Relai et modulation par libération glutamate et substance P
Encéphale = intégration de la douleur

Contrôle de la nociception

Au niveau médullaire : théorie du portillon = libération GABA et peptides opioïdes

Douleur : = Déséquilibre info nociceptive vs contrôle inhibiteur
= trop d'infos nociceptive ou déficit des contrôles inhibiteurs

Au niveau supraspinal : voies descendantes = libération 5-HT, Nad et peptides opioïdes

ENDOGENEMENT, KESAKO ?

5 familles de peptides opioïdes endogènes :

- Enképhalines : Leu et Met enképhalines
- Endorphine : β - endorphine
- Dynorphine Dynorphine A et B
- Endomorphine : endomorphine 1 et 2
- Nociceptine ou orphanine

Rc présynaptique : activation p^o Gi > inhib AC > Δ AMPC > PKA inactive > pas de des canaux Ca^{2+} > Δ entrée Ca^{2+} > Δ Exocytose

Rc post-synaptique : activation p^o Gi > inhib AC > Δ AMPC > PKA inactive > pas de des canaux K^+ > sortie K^+ > Δ Hyperpolarisation > Δ Potentiel d'action

Effet analgésique : $\nearrow$ seuil de la douleur et Δ sensibilité à la nociception

μ : très présent au niveau cérébral mais bcp aussi à ME et périph

D : ME

K : un peu + en périph mais aussi ME

NO : ME mais aussi cérébral avec effet anti-opioïdes/hyperanalgésiant

Quelques définitions

- **Antalgique** : Δ douleur
- **Analgésiques** : abolit douleur
- **Opiacés** : substance issues du pavot à opium (morphine, codéine...)
- **Opioides** : substances naturelles/synth agissant sur les rc opioïdes

3 paliers de douleurs

- **1- douleur légère à modérée** : antalg non opioïdes : paracet, AINS, Nefopam
- **2- douleur modérée** : Antalg/analg opioïdes faibles : codéine, tramadol
- **3- Douleur intense** : Analgésiques opioïdes fort : morphine, oxycodone

NEFOPAM puisque qu'il n'est traité dans aucun cours :

Mécanisme d'action :

- Inhib recapture monoamines
- $\nearrow$ transmission Nad et 5-HT voie descendante
- Blocage rc NMDA
- Blocage rc M => EI

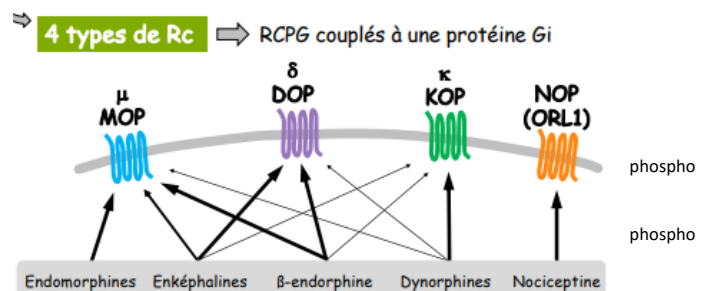
Pharmacocinétique :

- Forte liaison aux p^o plasmatiques
- Métabo hépatique : 3 métabo donc 1 actif (desméthyl-néfopam)
- Élimination rénale

Indication : ttt symptomatique affections douloureuses aigues notamment post-op

Contre indication :

- Glaucome à angle fermé
- Troubles prostatiques
- Convulsion ou antécédant de troubles convulsifs



Localisation	Effets	μ	δ	κ	NOP
	Dépression respiratoire (Δ rythme, amplitude, volume)	+++ (μ 2)	++		
	Euphorie	+++			
	Dysphorie et hallucinations				+++
	Sédation	++			++
	Dépression réflexe de la toux	++			
SNC	Nausées et vomissements ($\leftarrow$ stimulation area postrema)	?	?		
	Myosis	++		+	
	Effets neuroendocriniens	+	+	+	
	Catatonie				++
	Troubles de l'apprentissage				++
	Dépendance physique	+++			
TGI	$\nearrow$ tonus, Δ motilité GI $\rightarrow$ constipation	++	++	+	

Effets indésirables

- Effets anticholinergiques
- Somnolence
- Nausées/vomi
- sueurs

Interactions médicamenteuses

Déconseillé alcool > sédation

A prendre en compte : autres médicaments sédatifs

ANTALGIQUES/ANALGESIQUES OPIOIDES : généralités

Agoniste purs des rc μ

Opioides forts : palier 3

Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl, Méthadone

Opioides faibles : douleur palier 2

Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol, Opium

Agoniste partiel des rc μ

Opioides forts : douleur palier 3

Buprénorphine, Nalbuphine

Contre-indication

- Agonistes purs + agonistes partiels

Interactions médicamenteuses

Déconseillé alcool > sédation

A prendre en compte : $\nearrow$ Rdépression respi : autres médicaments sédatifs

Antitussifs morphiniques

Barbituriques

Bzd et apparentés

$\nearrow$ dépression SNC autres médicaments sédatifs

Rconstip sévère : médicaments atropiniques

AGONISTE PURS DES RC μ

A) Opioides forts

1) Morphine

Mécanisme d'action effet analgésique

Indications : douleur intense et/ou rebelles aux antalgiques de palier + faibles en particulier douleur cancéreuse

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- En aigu : HTA intracranienne
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant <6 mois

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique > 50%
- Métabo hépatique > métabolites dont M6G 50x+ actif
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE avec Rifampicine atb inducteur CYP3A4; $\searrow$ c° morphine
- PE : IR

2) Oxycodone

Mécanisme d'action effet analgésique = celui de la morphine

Indications : douleur sévères en particulier douleur cancéreuse ou post-op

Contre-indications

- Dépression respi sévère
- BPCO sévère
- Asthme bronchique sévère
- Iléus paralytiques (=arrêt temporaire péristaltisme intest)
- Allaitement > dépression respi NN

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique CYP3A4 et 2D6

Interactions médicamenteuses

- Déconseillé : inhib CYP3A4 $\nearrow$ c° oxycodone
Inducteur CYP3A4 $\searrow$ c° oxycodone

3) Hydromorphone

Mécanisme d'action effet analgésique = 7,5x morphine

Indications : ttt de 2^e intention douleur intense cancéreuse R ou intolérance aux opioides forts

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant < 7 ans
- Allaitement

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique

4) Fentanyl

Mécanisme d'action effet analgésique = 100x morphine

Voies possibles : parentérale, transdermique (patch), transmuqueuse (bouche, nez)
Patch : analgésie longue 24-72h, 12-24h après retrait patch

Indications : douleur chroniques sévères (VTd et VP)
Accès douloureux paroxystiques chez les patients usant morphiniques pr Dcancéreuse (VTm)
Analgésique post-op (VP)

Contre-indications

- Dépression respi sévère

Pharmacocinétique

- Très lipophile > biodisp transdermique > 90%
- Métabo hépatique CYP3A4
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE : inducteurs et inhib CYP3A4
- PE : IR
- PE : médicaments sérot > Rsynd 5-HT

5) Morphine

Mécanisme d'action effet analgésique

Indications : douleur intense et/ou rebelles aux antalgiques de palier + faibles en particulier douleur cancéreuse

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- En aigu : HTA intracranienne
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant <6 mois

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique > 50%
- Métabo hépatique > métabolites dont M6G 50x+ actif
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE avec Rifampicine atb inducteur CYP3A4; $\searrow$ c° morphine
- PE : IR

6) Méthadone

Mécanisme d'action agoniste rc μ + inhib recap monoamines + antag rc NMDA
Effet analgésique = morphine

Indications : Dernier recours pr Dmoédérée à sévère cancéreuses non soulagées par autres opioïdes palier3
Ttt substitutif des phcodépendances majeures aux opioïdes

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- Iléus paralytique

Attention : allongement QT et torsades de pointes > arrêt cardiaque
Contre ECG à l'instauration du ttt + pdt le ttt si antécédant de QT

Pharmacocinétique

- ½ vie de 24h donc 1 prise/jour
- Métabo hépatique > surtout CYP2B6

Interactions médicamenteuses

- Médic hypok et bradycardisant > Rtorsade
- Médic sérot > Rsyn 5-HT

B) Opioides faibles

1) Codéine = méthylmorphine

Mécanisme d'action effet analgésique = 1/10^e morphine

Indications : codéine+paracet/ibu : D aigue modérées à sévère ou ne répondant pas au palier 1
 Dihydrocodéine : D d'intensité modérée
 Codéine : tt sympto des toux non productives gênantes

Contre-indications

- Asthme et Insuffisance respi
- Métabo ultrarapides CYP2D6 ⚠ EI de la codéine

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique > métabolites dont morphine 10% de la dose ; CYP2D6
- Forme LP : dihydrocodéine
- Effet synergique si associat^o paracet ou ibuprofène

EI < opioides forts

2) Tramadol

Mécanisme d'action effet analgésique = 1/10^e morphine
 Double action centrale > effet synergique
 Stimulation rc μ + inhib recapture Nad/5-HT

Indications : douleurs modérées à intense

Contre-indications

- Epilepsie non contrôlée > ⚠ Rconvulsions
- IMAO : R syndrome 5-HT

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique ; CYP3A4 et CYP2D6
- Forme LP : dihydrocodéine
- Effet synergique si associat^o paracet ou ibuprofène

Interactions médicamenteuses

- Médicaments ↘ seuil épileptogènes : Rconvulsions
- Médicaments sérot > Rsynd 5-HT

3) Opium ; alcaloïdes = morphine, codéine

Mécanisme d'action en association avec paracet => effet synergique

Indications : ttt symptomatique Dmodérées à sévère ou ne répondant pas au palier 1

Contre-indications

- Asthme et Insuffisance respi
- Allaitement

AGONISTES PARTIELS DES RC μ

1) Nalbuphine

Mécanisme d'action puissance analgésique = morphine

Indications : Dintenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau + faible

Contre-indications

- Enfant < 18M
- Allaitement

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique : VO inadaptée

2) Buprénorphine

Mécanisme d'action puissance analgésique = 30 x morphine

Indications : Dintenses en particulier post-op ou d'origine cancéreuses
 Ttt substitutifs de phcodépendance aux opioides
 (liaison rc μ lentement réversibles = ↘ besoin)

Contre-indications

- Insuffisance respi sévère
- IH sévère

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique : VO inadaptée
- Métabo hépatique CYP3A4

Interactions médicamenteuses

- PE : Médicaments sérot > Rsynd 5-HT
- PE : inducteurs et inhib CYP3A4

ANTAGONISTES OPIOIDES

Mécanisme d'action : antagonistes compétitifs

Rc μ D, K, > Naloxone, Naltrexone

Rc μ périph > Méthyl naltrexone

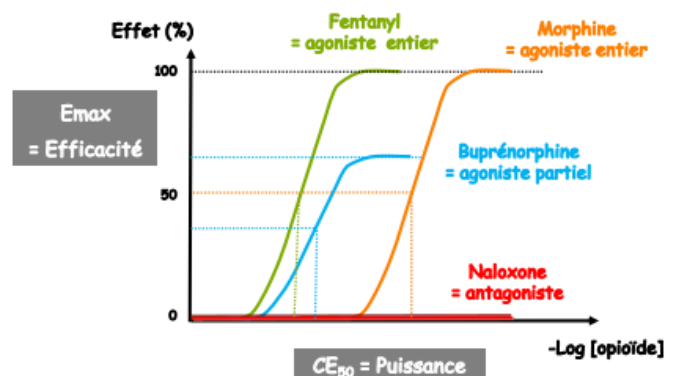
Indications

- **Naltrexone** : ttt de soutien pour sevrage aux opiacés et à l'alcool
- **Méthyl naltrexone** : ttt constipat^o liée aux opioides si réponse insuff aux laxatifs

(patients en soin palliatifs ++)

Indications de Naloxone

- Anesthésie : VP ttt dépression respi 2^e morphinomimétiques en fin d'intervention chir
- Réa : diag différentiel des comas toxiques
- Intox 2^e aux morphiniques
- Avec buprénorphine : VO ttt substitutif dépendance aux opioides
- Avec oxycodone : ttt douleurs sévère pouvant pas être traitées par analgésiques opioides



PHARMACIE CLINIQUE DES ANTIDEPRESSEURS				
Objectifs de la prise en charge :				
- Disparition des symptômes de l'épisode dépressif (obj : rémission complète) - Prévention du risque suicidaire (FR suicide important 5 à 20 % – +moitié des suicides semblent 2aire à une dépression) - Prévention des récurrences qui sont fréquentes (50 % après un 1^{er} épisode dépressif majeur, 70 % après un 2^e, 90 % après un 3^e sur 2 ans. - Info et éducat^o patient sur strat théra et signes précoces de rechute à repérer (Nbx cas ni repérés ni traités (40 %) à l'inverse mésusage AD)				
STRATEGIE THERAPEUTIQUE				
Diagnostic : Présence d'un nb minimum de symptômes (critères de sévérité) durant 15j (critère de durée) Selon l'intensité de l'épisode (léger, modéré,sévère) on aura Psychothérapie, ttt AD, hospitalisation				
Stratégie : 1 phase d'attaque pendant 8-12 semaines pour la rémission complète puis une phase de consolidation pendant 6mois-1an pour la prévention des rechutes				
1 ^{er} intention		2 ^e intention		3 ^e intention
				dernier recours
Quel antidépresseur choisir ?				
ISRS	IRSNA	Autres	Tricycliques	IMAO
fluoxétine PROZAC fluvoxamine FLOXYFRAL paroxétine DEROXAT DIVARIUS citalopram SEROPRAM escitalopram SEROPLEX sertraline ZOLOFT	milnacipran IXEL venlafaxine EFFEXOR duloxétine CYMBALTA	miansérine ATHYMIL mirtazapine NORSET vortioxétine BRINTELLIX tianéptine STABLON abus dépendance agomélatine VALDOXAN hépatotoxicité Eskétamine SPRAVATO	imipramine TOFRANIL clomipramine ANAFRANIL amitriptyline LAROXYL ELAVIL trimipramine SURMONTIL amoxapine DEFANYL dosulépine PROTHIADEN doxépine QUITAXON Tétracycliques maprotiline LUNDOMIL	IMAO A Sélectifs moclobémide MOCLAMINE IMAO Non sélectifs phénélzine Effets indésirables Interactions médicamenteuses
Au moins 2 symptômes principaux : - humeur dépressive - perte d'intérêt, abattement - perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité Au moins 2 des autres symptômes : - concentration et attention réduite - diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi - sentiment de culpabilité et d'inutilité - perspectives négatives et pessimistes pour le futur - idées et comportement suicidaires - troubles du sommeil - perte d'appétit - Centre d'appel prévention suicides 3114 « Mon soutien Psy » 12 séances remb dès 3 ans - Santé psy étudiant (juillet 2024) – 12 séances gratuites				
OPTIMISATION DU TTT				
Choisir		Le prendre/sédation		
- le mieux toléré (cv et effets anticholin) - le moins dangereux si surdosage intox - selon les symptômes, âge, comorbidités - le plus simple à prescrire à dose efficace - fonction mécanisme d'action, sévérité de l'épisode - Sédation/ psychotonique - choix du patient (peur prise de poids par ex)		Matin : citalopram moclobémide sertraline venlafaxine fluoxétine Midi : Clomipramine Maprotiline Soir : amitriptyline miansérine mirtazapine Imipramine		
Conseils à la patiente				
- Délai avant l'apparition des effets bénéfiques du traitement compris entre 2 et 4 semaines - Nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique : observance - Durée du traitement - Conduite automobile - Moment de prise - Conseils HD : respecter le rythme nycthémeral, activité physique adaptée, éviter alcool - fluoxétine adaptée à l'asthénie de la patiente, et peu de risque de prise de poids - Encourager une activité sociale régulière - Poursuivre les activités habituellement intéressantes ou plaisantes - Informar sur les principaux effets indésirables - Gérer IM si médicaments associés notamment CYP inhibé ou induits !				
SUIVI DU PATIENT				
Suivi				
- Les 2 premières semaines afin d'évaluer la tolérance et le risque suicidaire - À 4 semaines pour évaluer l'efficacité - Suivi tension, poids, ECG, ionogramme - Effets indésirables - Adhésion médicamenteuse - Intervention auprès de l'entourage				
En cas de réponse insuffisante à un antidépresseur				
- Augmenter la posologie (dose efficace) - Changer d'antidépresseur - Ajouter un antagoniste α2-adrénergique - Associer une psychothérapie – TCC (techniques cognitivo-comportementales) - Stratégie potentialisatrice - Dans certains cas électroconvulsivothérapie (ECT: provoquer une crise comitiale généralisée au moyen d'un courant électrique à administration transcrânienne, sous anesth générale et curarisation, En milieu hospitalier, 2 à 3 séances/semaine pdt 3 à 8 semaines, Nécessite consentement du patient				
Arrêter un antidépresseur				
< 1 an : arrêt en quelques semaines , en diminuant par ex toutes les semaines la posologie journalière > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par ex tous les mois la posologie journalière – IRS et IRS-NA : d'autant plus progressivement que la demi-vie est courte. λ - Venlafaxine : donne le + de symptômes d'arrêt - Fluoxétine : le moins (pas de nécessité d'arrêt progressif) - Si difficultés d'arrêt : switch avec fluoxétine				
		Différentes méthodes existent pour changer d'AD, à prévoir en amont et aussi attention grossesse		
		Rôle du pharmacien		
		- Anticiper et préciser au patient les EI pour améliorer l'adhésion au ttt car apparaissent avant bénéfices - Règles et délais switch entre 2 antidép (outils numériques à dispo) - Sensibiliser à l'importance de poursuivre son ttt même si il se sent mieux pour ↘Rechute - Informar patient et entourage Rsuicidaire pour consulter rapidement si modif de l'humeur - Le pharmacien participe à des programmes d'ETP spécifiques		