

# Céphalées primaires

Plusieurs formes primaires

- Céphalées de tension
- Migraines avec ou sans aura, basilaire, status.
- Céphalées en grappe
- Névralgie du trijumeau
- Céphalées médicamenteuses

# L'aura

Symptômes neurologiques qui surviennent avant le mal à la tête, totalement réversibles... le plus souvent visuels (appelée avant « migraine ophtalmique ») ; ils touchent plus rarement la sensibilité ou la parole.

Ils se développent progressivement sur cinq minutes ou plus, et durent entre cinq et soixante minutes (en moyenne vingt à trente minutes).

- Les auras visuelles sont les plus fréquentes : taches, lignes, points lumineux, brillants, blancs, rarement colorés, vision floue.
- Les auras sensitives : fourmillements, picotements siégeant surtout au niveau du bras, autour de la bouche et à l'intérieur de la bouche.
- Les auras aphasiques : troubles du langage à type de manque du mot, c'est-à-dire que le patient comprend bien ce qu'on lui dit, mais n'arrive pas à l'exprimer avec les bons mots.

Lors des migraines avec aura, la céphalée s'installe le plus souvent après la disparition de l'aura.

### **Migraines**

- A. Au moins cinq crises remplissant les critères de B à E
- B. Durée de 4 à 72 heures (sans traitement)
- C. Au moins deux des caractéristiques suivantes:
  - 1. Céphalée unilatérale
  - 2. Céphalée pulsatile
  - 3. Modérée ou sévère
  - 4. Aggravation par les activités physiques simples (monter des escaliers par exemple)
- D. Durant les céphalées, au moins un des caractères suivants:
  - 1. Nausées et/ou vomissements
  - 2. Photophobie et phonophobie
- E. Non attribuable à une autre affection

### **Migraine avec aura typique**

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B à E
- B. Symptômes visuels, sensitifs, dysphasiques mais pas de parésie
- C. Présence d'au moins un des symptômes suivants:
  - 1. Symptômes visuels homonymes positifs (scotomes, lignes ou phosphènes scintillants) et/ou négatifs (amaurose, hémianopsie) et/ou symptômes sensitifs unilatéraux positifs (fourmillements, picotements) et/ou négatifs (anesthésie, engourdissement)
  - 2. Au moins un symptôme progresse sur au moins cinq minutes ou différents symptômes se succèdent
  - 3. Chaque symptôme dure 5-60 minutes
- D. La céphalée débute pendant l'aura ou lui succède dans les 60 minutes
- E. Non attribuable à une autre affection

### **Migraine basilaire**

Mêmes critères que la migraine avec aura et au moins deux des symptômes suivants:

- Diminution du champ visuel, bitemporal et binasal
- Dysarthrie
- Vertiges
- Tinnitus
- Diminution de l'acuité auditive
- Diplopie
- Ataxie
- Paresthésies bilatérales
- Parésies bilatérales
- Diminution du niveau de conscience

### **Status migraineux**

Migraine diagnostiquée et:

au moins cinq crises de migraine sans aura ou au moins deux crises de migraine avec aura, et:  
crise d'une durée de plus de 72 heures, sans compter l'interruption due au sommeil

### **Céphalées de tension**

- A. Au moins dix épisodes de céphalée en moyenne < 1 jour/mois (< 12 jours/an) remplissant les critères B à E
  - B. Durée de la céphalée: 30 minutes – 7 jours
  - C. Douleurs avec  $\geq 2$  des caractéristiques suivantes:
    - 1. Localisation bilatérale
    - 2. Constrictives, pesantes, non pulsatiles
    - 3. Intensité légère à modérée
    - 4. Pas d'aggravation par l'activité physique simple comme marcher ou monter les escaliers
  - D. Présence des deux caractéristiques suivantes:
    - 1. Pas de nausées, pas de vomissements (anorexie possible)
    - 2. Photo- ou phonophobie (pas les deux)
  - E. Non attribuable à une autre affection
- Une céphalée de tension épisodique peut aussi être diagnostiquée (mais avec moins de certitude) en cas de < 10 épisodes

### **Céphalées en grappe**

- A. Au moins cinq crises remplissant les critères B à E
- B. Douleurs orbitaires, supra-orbitaires et/ou temporales durant 15-180 minutes si non traitées
- C. Céphalée avec au moins une des caractéristiques suivantes:
  - 1. Injection conjonctivale et/ou larmoiement ipsilatéral
  - 2. Congestion nasale et/ou rhinorrhée ipsilatérale
  - 3. Œdème palpébral ipsilatéral
  - 4. Sudations du front ou de la face ipsilatérale
  - 5. Myosis et/ou ptose palpébrale ipsilatérale
  - 6. Impatience ou agitation
- D. Fréquence variable entre 1 x/2-3 jours à 8 x/jour
- E. Non attribuable à une autre affection

### **Névralgies du trijumeau**

- A. Crises douloureuses paroxystiques d'une durée d'une fraction de seconde à deux minutes, affectant une ou plusieurs branches du nerf trijumeau et répondant aux critères B et C
- B. La douleur présente au moins une des deux caractéristiques:
  - 1. Intense, aiguë, superficielle ou en «coup de poignard»
  - 2. Provoquée par des zones gâchettes ou des facteurs déclenchants
- C. Les crises sont stéréotypées pour chaque individu
- D. Aucun déficit neurologique clinique décelable
- E. Non attribuable à une autre affection

### **Céphalées médicamenteuses**

- Maux de tête pendant plus de quinze jours par mois
- Prise fréquente et régulière de représentants des classes thérapeutiques suivantes:
  - > 15 jours/mois d'antalgiques simples ou anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - > 10 jours/mois d'opiacés ou dérivés, antalgiques combinés, triptans ou ergotamine
- Survenue/augmentation de la fréquence ou nette aggravation après la prise de ces médicaments
- Disparition ou retour à l'état initial dans les deux mois suivant l'arrêt de la prise

# Maux de tête : red flags

- Premier épisode de céphalée: particulièrement en cas de début brusque
- Douleurs des ceintures et/ou claudication de la mâchoire et/ou myalgie et/ou sensibilité temporale
- Céphalée inhabituelle (localisation, durée, évolution, qualité, intensité ou mode d'apparition) ou réfractaire au traitement habituel; déclenchée par le Valsalva, l'activité sexuelle ou le changement de position
- Céphalée évocatrice de migraine mais toujours latéralisée du même côté
- Céphalée décrite comme la pire de l'existence, en coup de tonnerre ou explosive
- Céphalée d'apparition progressive au cours des derniers jours ou semaines
- Céphalées associées à:
  - de la fièvre (sans foyer infectieux clair)
  - un méningisme
  - un rash
  - des vomissements (en dehors d'une crise typique de migraine)
  - une épilepsie non connue
  - des anomalies du status neurologique (œdème papillaire, déficit neurologique persistant)
  - des symptômes généraux (perte de poids, fatigue, sudations)
  - une hypertension  $\geq 180/120$  ou signes d'hypertension maligne (hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire au fond d'œil, atteinte rénale ou symptômes neurologiques)
- Anamnèse de traumatisme récent ou de manipulation de la nuque
- Immunodéficiences, cancer, post-partum ou anticoagulation
- Apparition des céphalées après l'âge de 50 ans



# Traitement des céphalées

Principe actif	Dosage initial	Infos
• Céphalées de tension		
Antalgie		
Paracétamol	1000 mg	Dosage max. 4 x/j PO ou IV
Acétylsalicylate	1000 mg	Dosage max. 3 x/j PO ou IV
Ibuprofène	400-600 mg	Dosage max. 4 x/j PO
Ac. méfénamique	500 mg	Dosage max. 3 x/j PO
Max 1-2x/semaine		
• Migraines		
Procinétiques (utilisés pour la gastroparésie souvent associée à la crise migraineuse)		
Dompéridone	10-20 mg	Dosage max. 4 x/j, PO, SL, supp, IM ou IV pour le métoclopramide seulement
Métoclopramide	10-20 mg	
Antalgie		
Paracétamol	1000 mg	Dosage max. 4 x/j
Acétylsalicylate	1000 mg	Dosage max. 3 x/j
Ibuprofène	400-600 mg	Dosage max. 4 x/j
Ac. méfénamique	500 mg	Dosage max. 3 x/j
Agonistes sérotoninergiques 5-HT1*		
Sumatriptan	25-50 mg PO 6 mg SC 20 mg SN	Dosage max./24 h = 200 mg (minimum deux heures entre les doses) Dosage max./24 h = 12 mg (minimum deux heures entre les doses) Dosage max./24 h = 40 mg (minimum deux heures entre les doses)
Eletriptan	40-80 mg PO	Dosage max./24 h = 160 mg (minimum deux heures entre les doses)
Rizatriptan	5-20 mg PO	Dosage max./24 h = 30 mg (minimum deux heures entre les doses)
Naratriptan	2,5 mg PO	Dosage max./24 h = 5 mg (minimum quatre heures entre les doses)
Zolmitriptan	2,5-5 mg PO ou 2,5 mg SN	Dosage max./24 h = 10 mg (minimum deux heures entre les doses)
Almotriptan	12,5 mg PO	Dosage max./24 h = 25 mg (minimum deux heures entre les doses)
Frovatriptan	2,5 mg PO	Dosage max./24 h = 5 mg (minimum deux heures entre les doses)

<b>Cas spécifique de la migraine avec aura/aura prolongée</b>		
Cinnarizine	25-75 mg gouttes SL	Dosage max./24 h = 225 mg; pas chez les enfants
<b>• Céphalées en grappe</b>		
<b>Oxygène</b>		
Oxygène	10-12 litres/minute au masque facial	Pendant quinze minutes au minimum
<b>Agonistes sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub>*</b>		
Sumatriptan	6 mg SC	Dosage max./24 h = 12 mg (minimum deux heures entre les doses)
<b>• Névralgies du trijumeau ou du glossopharyngien par exemple</b>		
<b>Anti-épileptiques</b>		
Carbamazépine	100 à 200 mg/j PO	Augmenter jusqu'à une dose optimale d'environ 400 mg 2-3 x/j PO. A éviter en cas de grossesse
<p>* Ne pas combiner avec des dérivés d'ergotamine ou d'autres substances vasoactives. Prudence en cas de symptômes neurologiques transitoires focaux (trouble visuel homonyme, parésie unilatérale, paresthésies unilatérales, aphasie).  PO: per os; IV: intraveineux; SL: sublingual; IM: intramusculaire; SC: sous-cutané; SN: spray nasal; supp: suppositoire.</p>		

Red Flag :

- Femme enceinte : pas d'aspirine ou d'AINS, favoriser paracétamol.
- Triptans : nombreuses CI et IA (IMAO).

# Triptans

Provoquent une vasoconstriction centrale et périphérique.

Ils sont CI en cas de cardiopathies ischémiques, antécédents d'infarctus du myocarde, spasmes vasculaires coronaires (angor de Prinzmetal) d'hypertension artérielle mal équilibrée. Certains triptans sont CI lors de ttt avec IMAOs ou dérivés de l'ergot.

Ils ne sont pas indiqués pour les migraines hémiplégiques et basilaires.

# Triptans

- La réponse aux triptans est très variable selon la personne et les avantages cinétiques d'une molécule ne sont pas toujours retrouvés chez un patient donné
- La voie d'administration est un facteur essentiel à considérer (les crises avec vomissements contre-indiquent en principe un triptan oral)
- Le recours conjoint aux triptans et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou au paracétamol augmente l'efficacité antalgique
- Il n'est pas possible de prédire la réponse clinique d'un patient à un triptan, qu'il ait répondu ou non à un autre triptan quelle que soit la forme galénique (en principe, faire l'essai de chaque molécule et de chaque forme galénique)
- Lorsqu'une première dose de sumatriptan oral permet un soulagement partiel mais non satisfaisant, une seconde dose peut être prise deux heures après. En cas d'inefficacité ou d'efficacité peu significative de cette seconde prise, le sumatriptan sous-cutané peut être utilisé, le sumatriptan en spray étant une alternative (**tableau 7**)
- Les patients qui ne répondent pas au spray nasal à deux reprises ne doivent pas tenter à nouveau cette forme galénique
- La prise tardive d'un triptan (> 2 heures après le début de la céphalée) est associée, comme pour les autres antimigraineux, à un risque d'inefficacité important
- Un triptan à longue demi-vie constitue le choix privilégié pour les patients qui présentent un fort taux de récurrence des crises (par exemple naratriptan ou frovatriptan) ou pour les crises cataméniales
- Une fraction minoritaire de migraineux est résistante aux triptans quels qu'ils soient et quelle que soit leur galénique (les mécanismes de cette résistance ne sont pas connus)
- Attention aux risques de sevrage aux triptans lors des céphalées par abus médicamenteux

## Effets indésirables

Palpitations

Vertiges

Sensation de chaleur

## IA

ISRS

IMAOs (CI)

Dérivés de l'ergot (CI)



# Prophylaxie des migraines

Est indiquée si :

- Plus de trois crises par mois.
- Crises intenses ou de longue durée, avec réponse insuffisante aux médicaments de crise.
- Auras prolongées ou fréquentes.
- Intolérance aux traitements des crises.
- Risque de céphalées induites par les médicaments.

# Prophylaxie des migraines

Principe actif	Dosage initial	Infos
<b>Bêtabloquants (premier choix)</b>		
Métoprolol	30-200 mg/j	Contre-indication relative : dépression, asthme
Propranolol*	40-320 mg/j, en deux ou trois prises	Contre-indication relative : dépression, asthme
Aténolol*	50-100 mg/j	Contre-indication relative : dépression, asthme
<b>Anticalciques</b>		
Vérapamil*	160-320 mg/j	
Flunarizine	5-10 mg/j	Augmentation du poids, syndrome extrapyramidal
<b>Antiépileptiques</b>		
Topiramate	25-100 mg/j	Si besoin, augmenter de 25 mg/sem., max. 100 mg 2 x/j. A éviter lors de la grossesse
Valproate*,**	2 x 125 mg/j, viser taux sanguin entre 70-120 mmol/l	Si besoin, augmenter à 2 x 250 mg, max. 1500 mg/j en trois prises. A éviter lors de la grossesse
Gabapentine*	900-2400 mg/j	Meilleure tolérance si augmentation progressive des doses. A éviter lors de la grossesse
Lamotrigine*	25-300 mg/j	Surtout pour migraine avec aura. A éviter lors de la grossesse
<b>Antidépresseurs tricycliques (surtout en cas de céphalées mixtes)</b>		
Amitriptyline* Nortriptyline*	10-25 mg/j, le soir 10-25 mg/j	Augmenter de 10-25 mg/sem., max. 150 mg/j; dose efficace plus faible que pour l'effet antidépresseur (10-50%)
<b>Antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS-IRSN)</b>		
Fluoxétine* Duloxétine*	10-20 mg/j 30-60 mg/j	Efficacité moindre que les tricycliques mais moins d'effets indésirables
<p>* Attention: l'indication du traitement prophylactique de la migraine n'est pas reconnue par les autorités d'enregistrement en Suisse et ne figure donc pas dans le Compendium suisse des médicaments.</p> <p>** Augmentation des malformations fœtales, surtout si les taux sériques sont élevés.</p>		

# Céphalées iatrogènes

De nombreux médicaments peuvent entraîner des céphalées :

(contraceptifs oraux, digoxine, dérivés nitrés, les anticalciques...) ...

ou encore lors d'abus d'utilisation de paracétamol, d'AINS ou de triptans (céphalées rebond).

# Take Home Message

- Distinguer céphalée de tension et migraine
- Migraines : antalgiques et 1<sup>er</sup> choix puis triptans
- La forme galénique influence la rapidité de l'effet (forme effervescente, nasale, SC).
- NB céphalées par abus d'antalgiques/triptans
- Prophylaxie possible

# Benzodiazépines et analogues (Z-drug)

**Propriétés** anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsives et relaxantes sur les muscles.

**Indications** : anxiété, troubles du sommeil, sédation, épilepsie ou convulsions fébriles (diazépam), adjuvants lors de dépressions ou lors de sevrage alcoolique (oxazépam).



# Influence de la $\frac{1}{2}$ vie des BZD

$\frac{1}{2}$  vie courte → trouble de l'endormissement

- Imovane (zopiclone), Zoldorm (zolpidem)...

$\frac{1}{2}$  vie moyenne à longue → anxiété, insomnies

- Xanax (alprazolam), Valium (diazépam),  
Tranxilium (clorazépate)...

NB: rôle également de la lipophilie ; ex : Rohypnol (flunitrazépam),  $\frac{1}{2}$  vie 16-30 min mais puissant effet hypnotique.

# El des BZD

## Court terme

Somnolence résiduelle (NB conduite), baisse de l'attention/risque chutes, bouche sèche, maux de tête, overdose (antidote : flumazénil).

## Long terme

Tolérance, dépendance (physique et psychique).

# Dépendance aux BZD : sevrage et prévention

**Symptômes de sevrage :** tremblements, anxiété, insomnie, confusion hallucination.

**Prévention:** dose minimale efficace, pas d'association de molécules, max 4 semaines pour insomnie, et 12 semaines si anxiété, réévaluation fréquente.

**Sevrage :** arrêt progressif (voir chapitre spécifique).

# Sommeil et phytothérapie

**Indications :** nervosité, tension, troubles de l'endormissement.

## Préparations simples

Valériane (SEDONIUM, BALDIPARAN)

## Préparation composés

Valériane, Mélisse, Houblon, Pétaélite, Passiflore (DORMIPLANT, REDORMIN, RELAXANE...)

# Huiles essentielles

- Basilic : anxiété, nervosité. Par diffusion ou massage.
- Camomille : idem basilic.
- Lavande : anxiété, stress, migraine. Diffusion, tisane, massage des tempes (pure), oreiller.
- Sauge : NB grossesse, effet abortif.

Les HE ne sont pas dépourvues de risques! Toujours vérifier le mode de prise, la dilution, la toxicité. Se fournir auprès de marques reconnues.



# Take Home Message

- BZD : action rapide

Les BZD sont parfois nécessaires mais :

- Fort potentiel de dépendance
- Dose/durée minimale efficace (réévaluation)
- Arrêt progressif
- Lors de troubles légers, des alternatives «douces» existent en 1<sup>ère</sup> intention

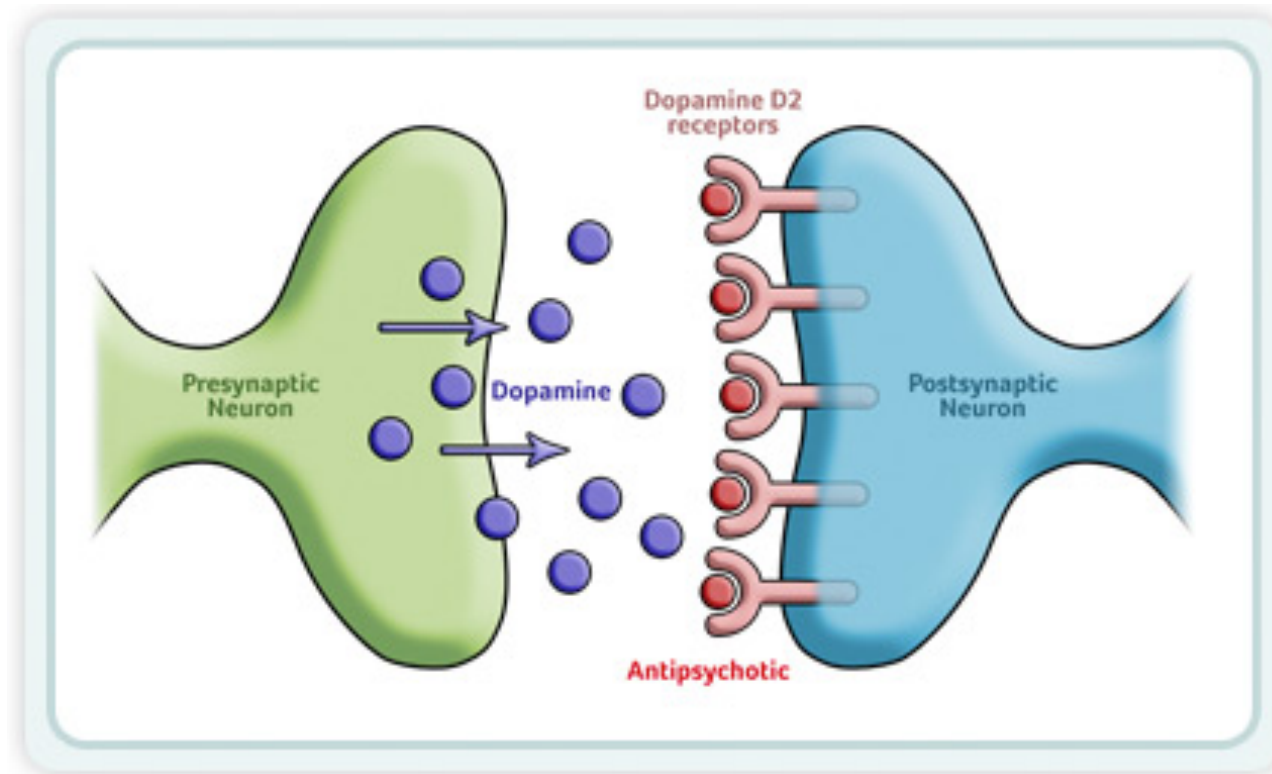
# Antipsychotiques

## Indications

- Psychoses aiguës ou chroniques (schizophrénie)
- Agitations aiguës, démence
- Phases maniaques lors de troubles bipolaires
- Antiémétiques lors de ttt anticancéreux ou post-opp
- Hoquet persistant

NB : Neuroleptiques «cachés» : dompéridone (MOTILIUM), métoclopramide (PRIMPERAN)

# Mécanisme d'action principal : blocage des récepteurs dopaminergiques D2



<https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics-videos/mechanism-of-action-of-antipsychotic-agents/>

- + action sur d'autres récepteurs (5-HT, histaminiques, muscariniques) selon la molécule. Va définir le profil d'EI de la molécule.
- Dissociation +/- rapide sur les r.D2 selon la génération

# Antipsychotiques typiques et atypiques

## Typiques (1<sup>ère</sup> génération)

- Ex: halopéridol (HALDOL)
- Affinité anti D2 forte
- Faible sélectivité

## Atypiques (2<sup>ème</sup> génération)

- Ex : clozapine (CLOPIN), quétiapine (SEROQUEL), rispéridone (RISPERDAL)...
- Affinité anti D2 moins forte
- Meilleure sélectivité

Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry 2002; 47:27.

Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157:514.

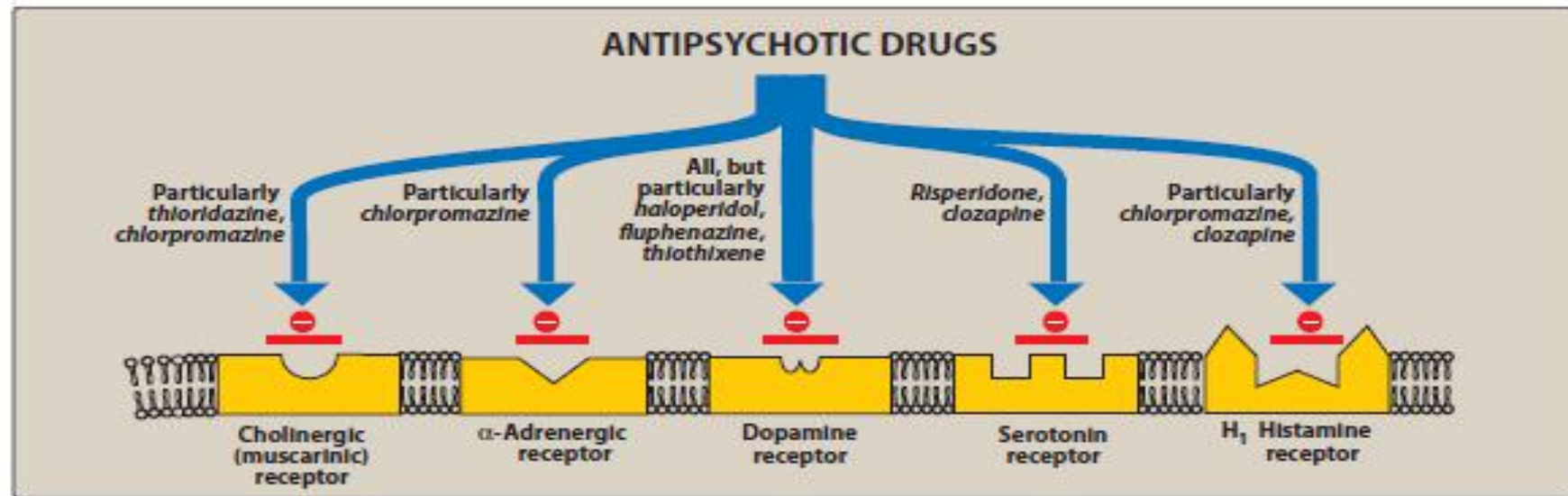
# Récepteurs D2

Functions of Dopamine receptors

Functions	Type of receptors involved
Locomotion	D1, D2, D3
Learning and memory	D1, D2
Cognition	D3, D4, D5
Attention, impulse control, decision making, motor learning, sleep, reproductive behaviors and the regulation of food intake	D1, D2, D3, D4, D5
hormonal regulation, such as the regulation of prolactin secretion; renin secretion; aldosterone secretion	D2 D1 D2
regulation of renal function; blood pressure regulation; vasodilation; and gastrointestinal motility	D1, D2, D4



# Autres récepteurs impliqués



Effets  
anticholinergiques  
(bouche sèche,  
mydriase, agitation,  
rétention urinaire...)

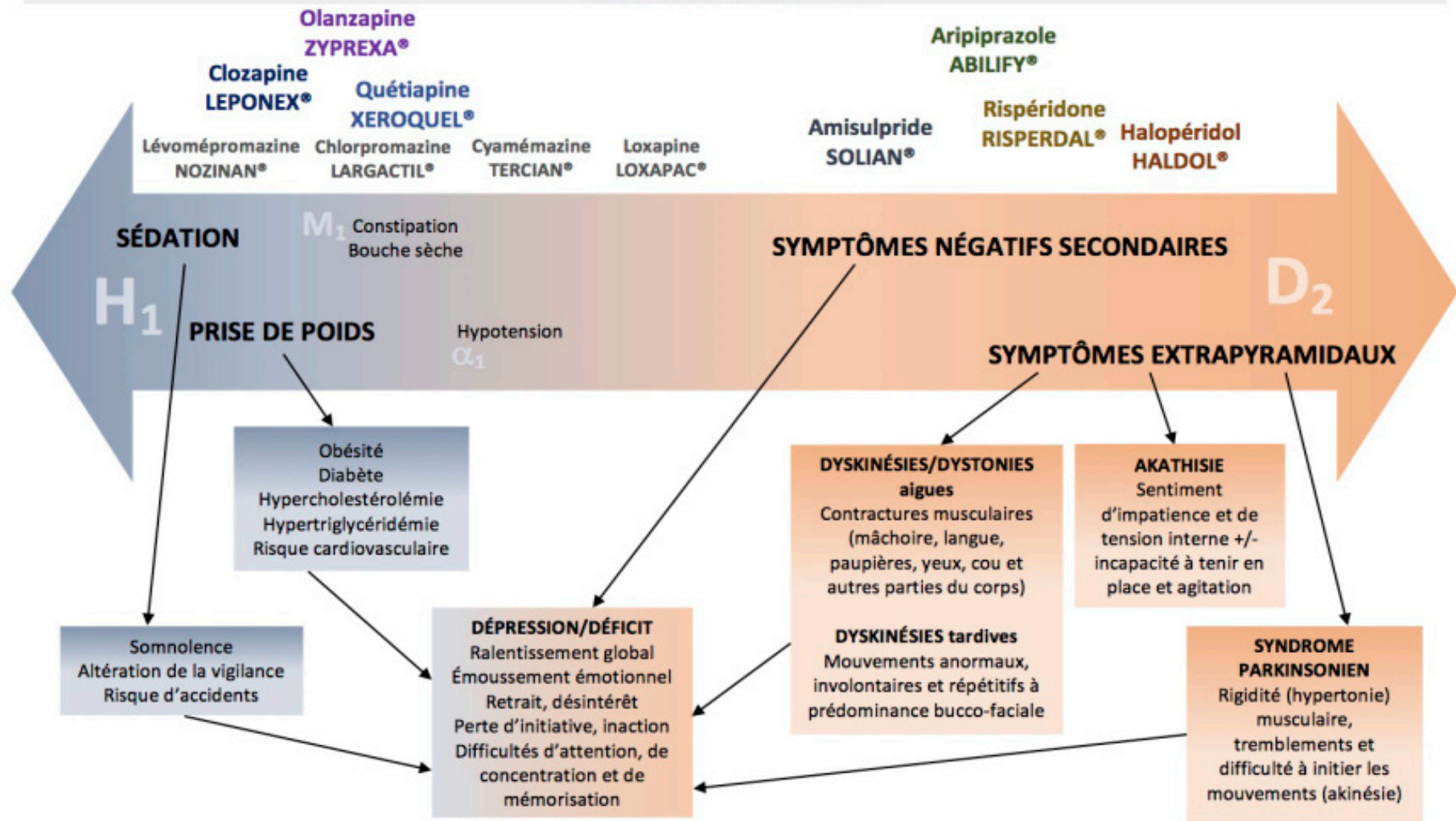
Hypotension

Effet  
thérapeutique  
Syndromes  
extrapyramidaux

Appétit  
Prise de poids  
Troubles  
métaboliques  
Troubles  
cardiaques

Sédation  
Prise de poids

## NEUROLEPTIQUES EFFETS SECONDAIRES



## Selected adverse effects of antipsychotic medications for schizophrenia

	Weight gain/diabetes mellitus	Hyper-cholesterolemia	EPS/TD	Prolactin elevation	Sedation	Anticholinergic side effects	Orthostatic hypotension	QTc prolongation
<b>First generation agents</b>								
Chlorpromazine	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+
Fluphenazine	+	+	+++	+++	+	-/+	-	ND
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-/+	-	+
Loxapine	++	ND	++	++	++	+	+	+
Perphenazine	++	ND	++	++	++	+	-	ND
Pimozide	+	ND	+++	++	+	+	+	++
Thioridazine*	++	ND	+	+++	+++	++++	++++	+++
Thiothixene	++	ND	+++	++	+	+	+	+
Trifluoperazine	++	ND	+++	++	+	+	+	ND
<b>Second generation agents</b>								
Aripiprazole	+	-	+	-	+	-	-	-/+
Asenapine	++	-	++	++	++	-	+	+
Brexpiprazole <sup>¶</sup>	+	+	+	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Cariprazine <sup>¶</sup>	+	-/+	++	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Clozapine <sup>Δ</sup>	++++	++++	-/+	-/+	+++	+++	+++	+
Iloperidone	++	++	-/+	-/+	+	+	+++	++
Lurasidone	-/+	-/+	++	-/+	++	-	+	-/+
Olanzapine	++++	++++	+	+	++	++	+	+
Paliperidone	+++	+	+++	+++	+	-	++	+
Pimavanserin	+	-	-/+	-	+	+	++	+
Quetiapine	+++	+++	-/+	-/+	++	++	++	+
Risperidone	+++	+	+++	+++	+	+	+	+
Ziprasidone	-/+	-/+	+	+	+	-	+	++

# Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

## Prise en charge d'urgence

- Arrêt de tous les médicaments psychotropes.
- Refroidissement, correction des électrolytes.
- Héparine (prévention des TVP)

## Prise en charge médicamenteuse (controversée)

- Lorazépam IV. Formes lég/mod. ↓ Agitation.
- Bromocriptine PO/NG. Mod/sév. ↓ SEP.
- Dantrolène IV. Sévère. ↓ T° et de la rigidité.

# Take Home Message

- Les NL sont divisés en typiques (1<sup>ère</sup> génération) et atypiques (2<sup>ème</sup> génération).
- Les NL ont de nombreux profils d'EI et d'IA
- Certains EI potentiellement graves
- Tremblements et rigidité peuvent apparaître (syndromes extrapyramidaux). Surtout avec les typiques.



# Antidépresseurs

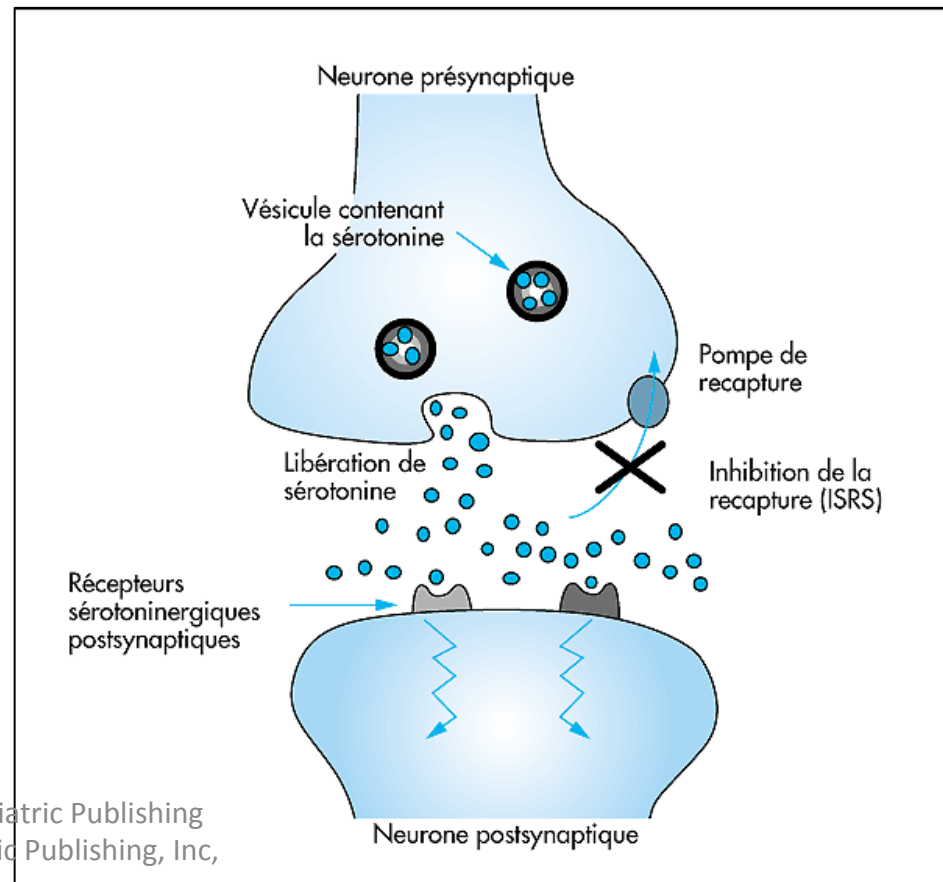
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
- Antidépresseurs tricycliques (ATC)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Antidépresseurs tétracycliques
- Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques

→ Pas de supériorité nette entre les classes. Choix selon la tolérance et la réponse clinique.

# ISRS

*Citalopram (Seropam), Escitalopram (Cipralex), Fluoxetine (Fluctine), Fluvoxamine (Floxyfral), Paroxetine (Deroxat), Sertraline (Zoloft).*

- Augmentation de l'activité sérotoninergique.
- 1<sup>ère</sup> ligne car les AD les mieux tolérés (pas d'EI anti chol.)



# EI des ISRS

## EI de classe > 10%

- Dysfonction sexuelle
- Somnolence, vertiges, maux de tête
- Prise de poids, insomnie, anxiété

## Etudes observationnelles

- Tremblements, bruxisme, fractures...

## Toxicité cardiaque

- Qt long (surtout citalopram), dose dépendant

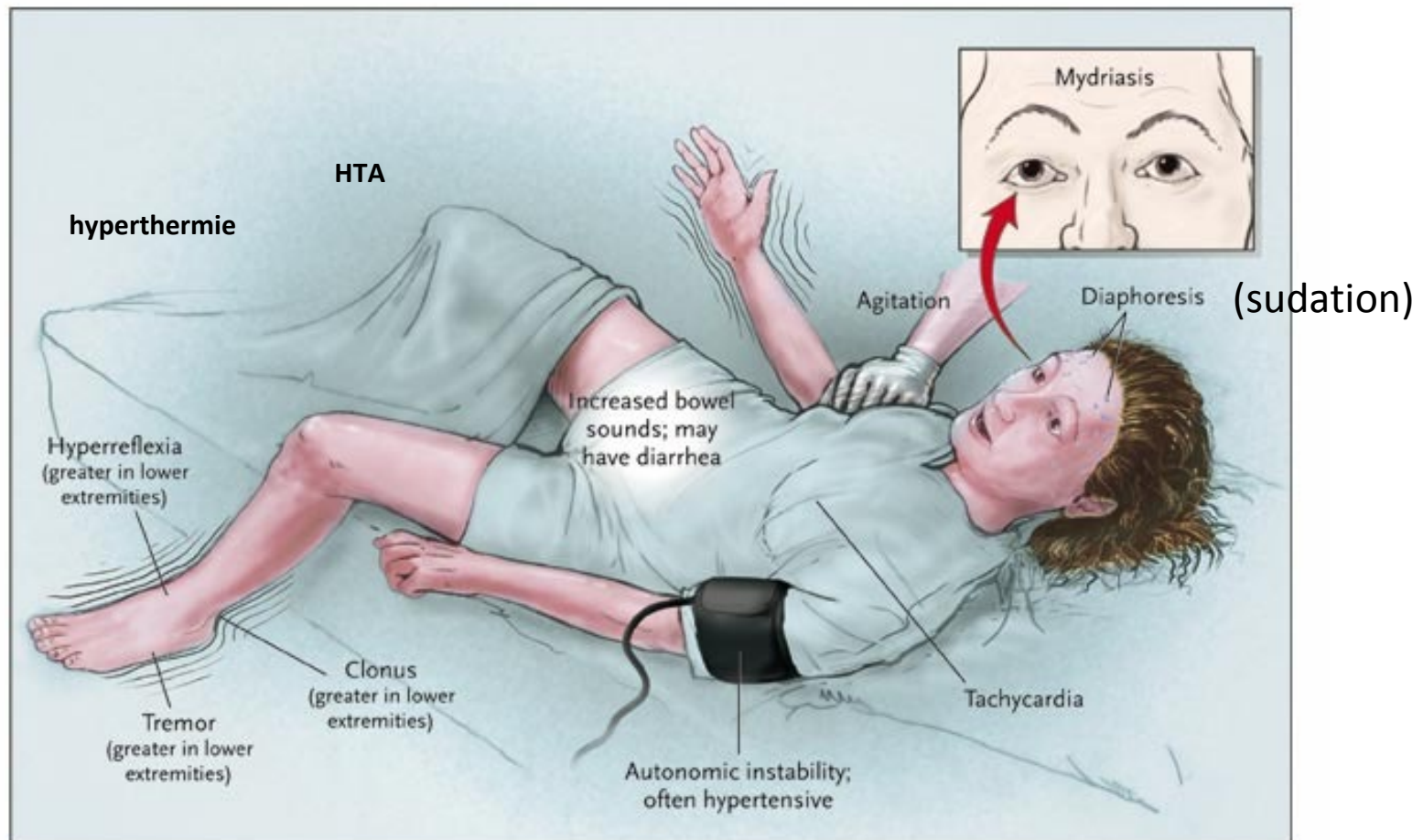
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. J Clin Psychiatry 2004; 65:959.
- Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry 2014; 75:e441.

# Syndrome sérotoninergique

*Condition potentiellement létale due à une suractivité sérotoninergique dans le SNC.*

- Peut découler d'une dose élevée ou d'une IA (tramadol, triptans...).
- Peut être bénin (souvent aspécifique)

# Syndrome sérotoninergique



## Off-Label Applications of SSRIs

<i>Condition</i>	<i>Medication and recommended dosages</i>	<i>Efficacy/recommendations</i>	<i>Level of evidence</i>
Generalized anxiety disorder	Fluvoxamine (Luvox), 50 to 300 mg daily <sup>3,4</sup>	Effective; may be a good long-term alternative to benzodiazepines or other anxiolytics	A: RCT
	Paroxetine (Paxil), 20 to 60 mg daily (generalized anxiety disorder is not an off-label use) <sup>5</sup>	—	A: RCT
Premature ejaculation	Paroxetine, 20 mg daily or as needed a few hours before anticipated sexual activity <sup>6,7</sup> Sertraline (Zoloft), 25 to 50 mg daily or as needed a few hours before anticipated sexual activity <sup>6,8,9</sup> Fluoxetine (Prozac), 20 mg daily <sup>6</sup>	Effective; consider as first-line treatment	A: RCT
Migraine headaches (prophylaxis)	Fluoxetine, 20 to 40 mg daily <sup>10-12</sup>	May be useful if patient cannot use standard prophylactic agents or if other agents fail; good choice if patient has concomitant depression or other illness treatable with SSRI	A: RCT

Diabetic neuropathy	Paroxetine, 40 mg daily <sup>13</sup>	Possibly effective; other drugs should be considered first. One meta-analysis found no difference between placebo and SSRIs.	B: lower quality RCT
Fibromyalgia	Fluoxetine, 20 mg daily <sup>14,15</sup>	Possibly effective, particularly when combined with amitriptyline (Elavil)	B: lower quality RCT
	Citalopram (Celexa), 20 to 40 mg daily <sup>16,17</sup>	Studies on citalopram showed no significance	B: lower quality RCT
Neurocardiogenic syncope	Paroxetine, 20 mg daily <sup>18</sup>	May be useful if standard treatments fail	A: RCT
	Sertraline, 50 mg daily <sup>19</sup>	Has been studied in children	B: nonrandomized, small, prospective trial
	Fluoxetine, 20 mg daily <sup>20</sup>	—	B: nonrandomized, small, prospective trial

*SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; RCT = randomized controlled trial.*

# IRSNa

IRSNa	Indications officielles		Off label
Venlafaxine	Dépression Anxiété		Neuropathie diabétique Troubles compulsifs obsessionnels Le trouble dysphorique prémenstruel
Duloxétine		Neuropathie diabétique	Fibromyalgie Stress d'incontinence urinaire (femme)

Inhibent d'abord et surtout la recapture de la 5-HT, puis plus faiblement de la NA  
NB : Effet dopaminergique de la venlafaxine à partir de 225 mg

Profil d'EI comparable aux ISRS



# ATC

*Amitriptyline (SAROTEN), imipramine (TOFRANIL), trimipramine (SURMONTIL), clomipramine (ANAFRANIL), nortriptyline (NORTRILEN), doxépine (SINQUAN)*

Inhibent la recapture la 5-HT et de le NA

→ effet thérapeutique

Inhibent les récepteurs M1, H1, alpha-adrénergiques

→ EI dose-dépendants : anticholinergiques, sédation, cardiaques, abaiss. du seuil épileptogène (CI épilepsie).

→ Choix de la molécules selon les EI

# ATC

ATC	Indications officielles	Off label
Amitriptyline (SAROTEN)	Dépression Douleurs chroniques réfractaires	Fibromyalgie, douleurs neuropathiques diabétiques, insomnie, colon irritable, prophylaxie des migraines, sialorrhées
Clomipramine (ANAFRANIL)	+ TOC, cataplexie narcoleptique	
Imipramine (TOFRANIL)	+ énurésie nocturne dès 9 ans	Trouble hyperactif (ADHD), boulimie

Du fait de leurs EI :

- Les ATC sont souvent mal tolérés
- Ne sont pas un premier choix (surtout chez la personne âgée)
- Plutôt utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques

# IMAOs

- Première classe d'antidépresseurs (1952).
- Moclobémide (AURORIX, MOCLO-A), seul PA autorisé en CH.
- Bloquent les enzymes monoamine oxydase (MAO) a et/ou b, responsables de la dégradation de la 5-HT, NA, DOP → effet antidépresseur (surtout IMAO-a).
- EI et IA potentiellement fatals.
- Utilisés surtout dans les dépressions résistantes.

# IA avec les IMAO

**Substances sérotoninergiques** : ISRS et ATC sont CI. Risque de SS. Tramadol, millepertuis, lithium, opiacés, triptans (sauf sumatriptan, CI), L-tryptophane, doivent être évités ou sont contrôle stricte.

**Substances hypertensive** : sumatriptan (IMIGRAN) est CI.

Longue liste d'IA...

# IMAO et nourritures

- Tyramine (molécule hypertensive) présent dans de nombreux aliments (viande, nombreux fromages, banane, figue, coco, avocat, cacahuète, aliments fermentés, sauce soja, tofu, vin rouge...). Consommation CI avec les IMAO non sélectifs et non réversibles.
- Pas de restriction alimentaire avec IMAO-a réversible (moclobémide). Monitoring des symptômes.

# MAO INHIBITORS

sudation

tremblements

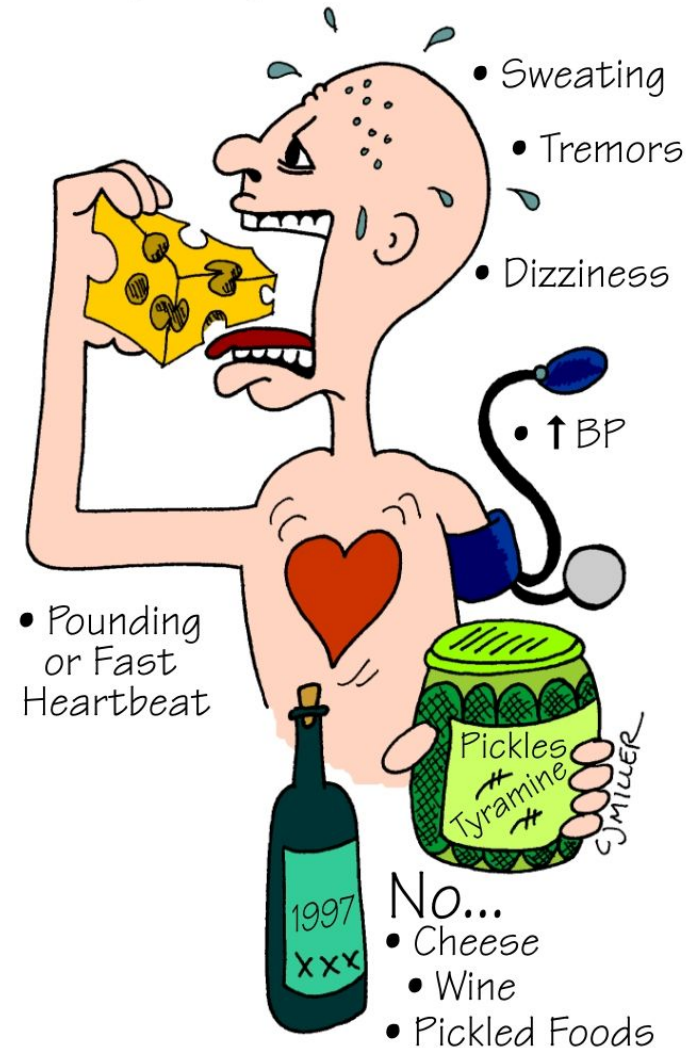
vertiges

HTA

Tachycardie

No...

- Barbiturates
- Tricyclic Antidepressants
- Antihistamines
- CNS Depressants
- Antihypertensives
- OTC Cold Meds



Aliments fermentés

## Side effects of antidepressant medications

Drug	Anticholinergic	Drowsiness	Insomnia/agitation	Orthostatic hypotension	QTc prolongation*	Gastrointestinal toxicity	Weight gain	Sexual dysfunction
<b>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)<sup>†</sup></b>								
Citalopram	0	0	1+	1+	1+ <sup>Δ</sup>	1+ (all SSRIs: see <sup>¶</sup> )	1+	3+
Escitalopram	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluoxetine	0	0	2+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluvoxamine	0	1+	1+	1+	0 to 1+	1+	1+	3+
Paroxetine	1+	1+	1+	2+	0 to 1+	1+	2+	4+
Sertraline	0	0	2+	1+	0 to 1+	2+ <sup>◇</sup>	1+	3+
<b>Atypical agents</b>								
Agomelatine <sup>§</sup> (not available in United States)	0	1+	1+	0	0	1+	0	0 to 1+
Bupropion	0	0	2+ (immediate release) 1+ (sustained release)	0	1+	1+	0	0
Mirtazapine	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
<b>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)<sup>†,◇◇</sup></b>								
Desvenlafaxine <sup>‡</sup>	0	0	1+	0	0	2+	unknown	1+
Duloxetine	0	0	1+	0	0	2+ <sup>¶</sup>	0-1+	1+
Levomilnacipran <sup>‡</sup>	0 <sup>+</sup>	0	0-1+	0-1+	0	2+ <sup>¶</sup>	0	1+
Milnacipran <sup>‡</sup>	0	1+	0	0	0	2+ <sup>¶</sup>	0	1+
Venlafaxine <sup>‡</sup>	0	1+	1+	0	1+	2+	0-1+	3+
<b>Serotonin modulators</b>								
Nefazodone <sup>¶¶</sup>	1+	2+	0	1+	0	2+	0	0
Trazodone	0	4+	0	1+ (hypnotic dose) 3+ (antidepressant dose)	1+ (hypnotic dose) 2+ (antidepressant dose)	1+ (hypnotic dose) 3+ (antidepressant dose)	0 (hypnotic dose) 1+ (antidepressant dose)	1+ <sup>†</sup>
Vilazodone	0	0	2+	0	0	4+ <sup>***</sup>	0	2+
Vortioxetine	0	0	0	0	0	3+	0	1+
<b>Tricyclic and tetracyclic antidepressants (TCAs)<sup>ΔΔ</sup></b>								
Amitriptyline	4+	4+	0	3+	3+	1+ (all TCAs see <sup>ΔΔ</sup> )	4+	3 to 4+
Amoxapine	2+	2+	2+	2+	2+	0	2+	ND
Clomipramine	4+	4+	1+	2+	2+	1+	4+	4+
Desipramine	1+	2+	1+	2+	3+	0	1+	ND
Doxepin	3+	3+	0	2+	3+	0	4+	3+
Imipramine	3+	3+	1+	4+	3+	1+	4+	3+
Maprotiline	2+	3+	0	2+	3+	0	2+	ND
Nortriptyline	2+	2+	0	1+	3+	0	1+	ND
Protriptyline	2+	1+	1+	2+	3+	1+	1+	3 to 4+
Trimipramine	4+	4+	1+	3+	1+	0	4+	ND
<b>Monoamine oxidase inhibitors</b>								
Isocarboxazid	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+
Phenelzine	1+	2+	1+	3+	0	1+	2+	4+
Selegiline	1+	0	1+	1+	0	0	0	0
Tranylcypromine	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+

Scale: 0 = none; 1+ = slight; 2+ = low; 3+ = moderate; 4+ = high; ND = inadequate data.

\* Risk of QTc prolongation or torsades de pointes is also elevated with advanced age, female sex, heart disease, congenital long QT syndrome, hypokalemia or hypomagnesemia, elevated

# Take Home Message

- Plusieurs classes d'AD
- Choix selon les comorbidités, la médication et la tolérance
- ISRS est le premier choix (moins d'EI)
- EI importants
- Potentiel d'IA important



# Dépendance, sevrage et addiction.

La dépendance est le besoin de recourir à une substance pour obtenir un état d'équilibre, de «bien-être», et qui se caractérise par un syndrome de sevrage lors de la baisse/arrêt de la substance.

Toutes les substances psychoactives peuvent entraîner une dépendance (BZD, AD, NL, Opiacés, stimulants).

# Sevrage

Le symptôme de sevrage est la manifestation clinique de l'arrêt/baisse d'une substance pour laquelle il y a dépendance.

L'intensité et la nature des symptômes dépendent de plusieurs facteurs (substance, ½ vie, dose, facteurs individuels...).

# Dépendance VS addiction

On parle de **dépendance** lorsqu'on souffre du syndrome de sevrage à l'arrêt brusque de la consommation (arrêt de la morphine après une antalgie prolongée p.ex).

Alors que **l'addiction** est la consommation excessive d'une substance, en dépit des conséquences néfastes.

L'OMS ne fait pas de distinction entre dépendance et addiction.

Mais toute dépendance n'entraîne pas une addiction.

# Craving

Désir irrépressible et violent d'utiliser une substance addictive surgissant parfois longtemps après le sevrage et une période d'abstinence prolongée.

# Effectuer un sevrage

Pas de règle universelle. Dépend de nombreux facteurs... mais :

1. Connaître la  $\frac{1}{2}$  vie de la substance
2. Stabilisation à la dose de confort (sans symptôme de sevrage ni de surdosage).
3. Réduction progressive de la dose ou substitution par une autre substance de  $\frac{1}{2}$  vie plus longue, sur des paliers suffisamment longs
4. Observer la présence de symptômes de sevrage

# Sevrage direct/indirect

**Direct** : réduction progressive de la dose.

**Indirect** : substitution de la substance à sevrer par une autre substance, de  $\frac{1}{2}$  vie plus longue, puis réduction progressive de la dose.

**Influence de la  $\frac{1}{2}$  vie** : symptômes plus marqués avec  $\frac{1}{2}$  vie courte, sevrage plus difficile.  
Substitution conseillée.

# Take Home Message

- Nombreuses substances avec potentiel de dépendance.
- Dépendance ne veut pas dire addiction.
- Symptômes de sevrage propres à chaque situation.
- Un sevrage est possible mais nécessite du temps et un plan de sevrage.
- Importance de la 1/2 vie lors d'un sevrage.

# Myorelaxants d'action centrale

MYDOCALM<sup>®</sup> (tolpérisone), SIRDALUD<sup>®</sup> (tizanidine)

**Indications :** spasmes musculaires douloureux d'origine musculo-squelettique, notamment de la colonne vertébrale. Spasticité d'origine neurologique, lors de SEP.

En complément lors d'échec du paracétamol et AINS seuls.

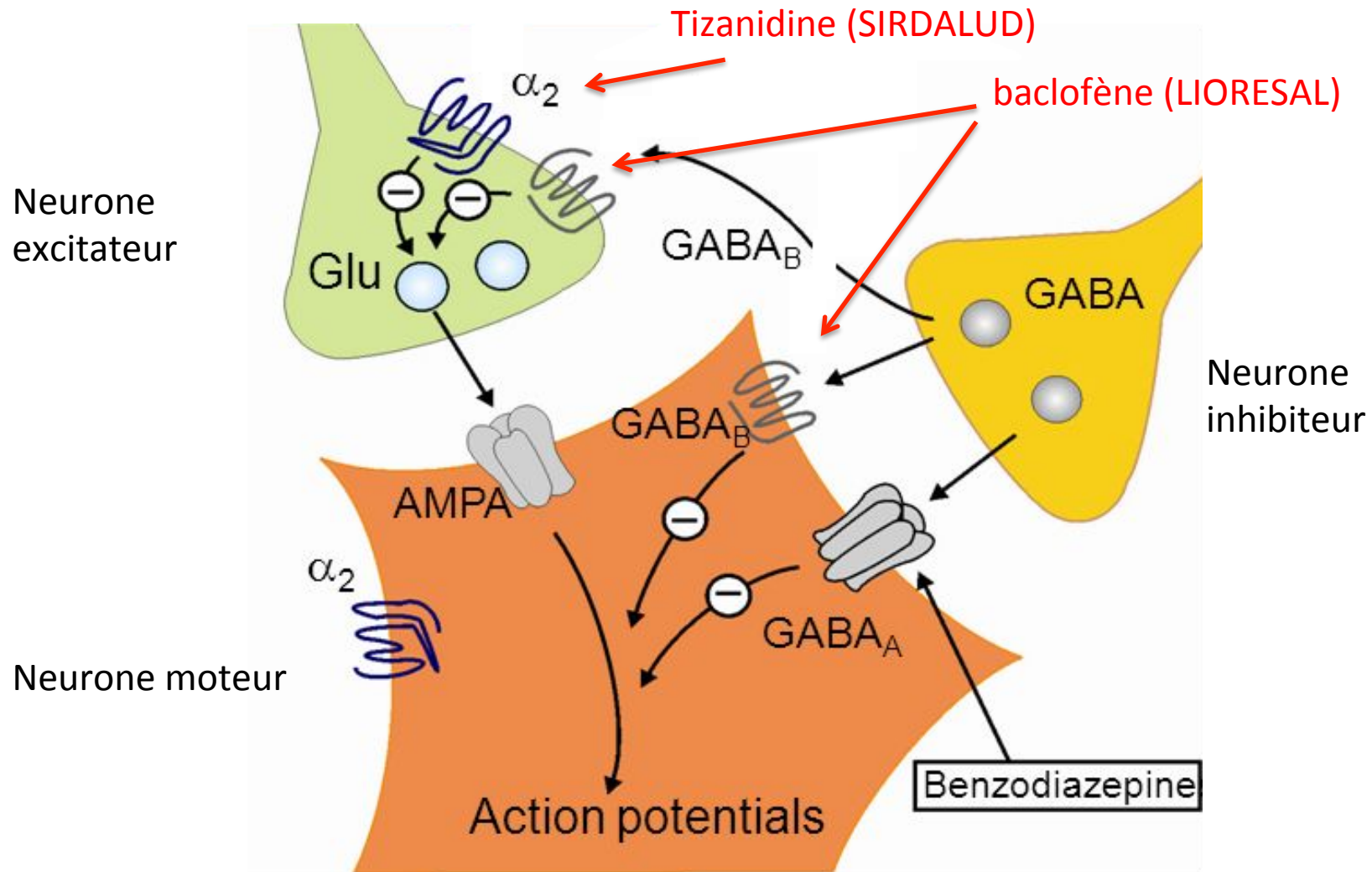


# Myorelaxants d'action centrale

LIORESAL® (baclofene)

**Indications :** Spasticité musculaire grave, mais réversible, en cas de sclérose en plaques, ou en cas de spasticité médullaire d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique ou néoplasique.

# Mécanisme d'action (SIRDALUD)



# Effets indésirables fréquents

- Somnolence, fatigue, baisse de l'attention (surtout tizanidine (SIRDALUD) et baclofène (LIORESAL))
- Potentialisés avec l'alcool et autres drogues dépressives du SNC.
- Attention au risque de chute et à l'utilisation de véhicule ou lors de manipulation à risque (machines...).
- Obnubilation, vertiges, sécheresse buccale.

# Interactions

## SIRDALUD<sup>®</sup> (tizanidine)

- CI avec les inhib puissants du CYP 1A2 (ciprofloxacin, norfloxacin, fluvoxamin...)
- Autres inhibiteurs : amiodarone, curcuma, cannabidiol, quétiapine... peuvent augmenter les EI.
- Inducteurs du CYP 1A2 vont réduire l'effet (chou, brocoli, tabac, oméprazole)

## MYDOCALM<sup>®</sup> (tolp risone)

# Take Home Message

- Myorelaxants à réserver lorsque les mesure antalgiques classiques ne suffisent pas.
- Effet sédatif parfois puissant
- Prudence lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.
- Attention au risque de chute.

# Myopathies iatrogènes

- **Myopathie** : maladie du muscle résultant en une faiblesse musculaire, avec ou sans douleur, avec élévation des CK.
- **Myalgie** : terme générique pour désigner une douleur musculaire, avec ou sans augm. CK.
- **Rhabdomyolyse** : destruction des cellules musculaires, avec libération dans la circulation sanguine des composants cellulaires pouvant entraîner une insuffisance rénale.

# Myopathie - mécanismes

- **Toxicité directe** : statines, glucocorticoïdes, colchicine, anti malariques (Plaquenil, Nivaquine), alcool...
- **Toxicité indirecte** :
  - Hypokaliémie (diurétiques)
  - Hyperthermie (neuroleptiques lors de SNM)
  - Dystonies (phénothiazines)
- **Immunologique** : interféron-  $\alpha$ , anti TNF- $\alpha$
- **Multiple** : combinaison de mécanismes

# Drug-induced myopathies

Médicament	Douleur	Preuve	Mécanisme
Statines, fibrates,	oui	B	Nécrose des fibres musculaires, avec élévation des CK.
IPP		B	Réaction inflammatoire.
Amiodarone		C	Dysfonction des lysosomes, accumulation intracellulaire de déchets cellulaires.
Corticoïdes	Non	A	Augmentation de la destruction des protéines intracellulaires / altération de l'homéostasie du $Ca^{++}$
Laxatifs		B	Perte d'ions.
Colchicine		B	Action anti-microtubules, liaison à la tubuline intracellulaire.



# Myopathies par statines

- **Myalgies** : observation clinique (crampes, fatigue) semble fréquente (études +/-). Facteurs individuels. Pravastatine (Selipran), rosuvastatine (Crestor), fluvastatine (Lescol) et pitavastatine (Livazo), risque de myopathie plus faible.
- **Risque** : dose, type, sensibilité individuelle, IA.
- **Rhabdomyolyse** : rare. Pas de différence de risque selon statine (mais pas de cas avec pravastine).

Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J 2014; 168:6.

Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009; 150:858.

Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. J Clin Lipidol 2012; 6:208.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19:403.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359:2195.

# Levure de riz rouge

- Contient du monacolin K, composé aux propriétés et EI comparables aux statines.
- Teneur variable, contaminants.
- Interdite en Suisse.



Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. PLoS One 2014; 9:e98611.

# Myopathies par glucocorticoïdes (per os / IV)

- Tous. Apparition après 2-3 semaines. Valeurs enzymes normales, EMG normal.
- **Symptômes** : faiblesse musculaire, voire atrophie, sans douleur. Initialement des membres inférieurs (difficultés à se lever, monter des escaliers...).
- **Dose** : lien dose/EI mais pas forcément (cas avec faibles doses court terme). Rare si moins de 10 mg/j de prednisone ou équivalent. Quasi systématique avec > 40-60 mg/j.

# Questions à poser

- Prenez-vous des médicaments?
  - Statines, fibrates, corticoïdes, produits «naturels»?
  - Depuis combien de temps? Changement de dosage ou de traitement?
- Antécédents de myopathies?
- En parler avec le pharmacien / médecin

# Take Home Message

- Douleur pas toujours présente
- Glucocorticoïdes et statines sont connus pour engendrer des troubles musculaires
- Les cas de rhabdomyolyse sont rares.

# Ostéoporose primaire

Progression lente, >50 ans, surtout les femmes.

Besoins journaliers en calcium et vit D

- Calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) : ~ 1200 mg
- Vitamine D : 400-800 UI / jour

selon l'âge


Supplémentation si apport alimentaire insuffisant.

Pas de  $\text{Ca}^{++}$  seul.

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D > 30 ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
> 70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Obésité	Inconnu	Inconnu	

# Traitements de l'ostéoporose

Toujours Calcium + vitamine D +

- Biphosphonates (1<sup>er</sup> choix)
  - Anticorps monoclonal
  - Analogue de la parathormone (TPT)
- 
- Antirésorbants osseux
- Anabolisant osseux

*Non traités ici :*

- *Traitement hormonal de substitution (THS)*
- *Modulateur des récepteurs aux œstrogènes (SERM) : raloxifène (EVISTA)*

# Biphosphonates

*Alendronate (ALENDRON, BINOSTO, FOSAMAX), Ibandronate (BONVIVA), Risédronate (ACTONEL), Zolédronate (ACLASTA).*

↓ de la résorption osseuse par dépôt au niveau sur l'os et absorption par les ostéoclastes. 1<sup>er</sup> choix.

- Formes per os à prendre à jeun en position verticale sans se coucher (30 min) pour prévenir les ulcérations œsophagiennes.
- El rare mais grave : ostéonécrose de la mâchoire (hygiène buccale, contrôles dentaires)



# Anticorps monoclonal

*Desonumab (PROLIA)*

↓ de la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes. 2<sup>ème</sup> choix.

- Doit être prescrit par un spécialiste.
- NB: fractures rebonds à l'arrêt.
  - Poursuite avec un BP pendant 12-24 mois

# Analogue parathormone

*Teriparatide (FORSTEO)*

↑ la formation osseuse par stimulation des l'activité des ostéoclastes. 2<sup>ème</sup> choix.

- Lors de risque élevé (à partir de 2 fractures)
- Doit être prescrit par un spécialiste.

# Efficacité sur les fractures

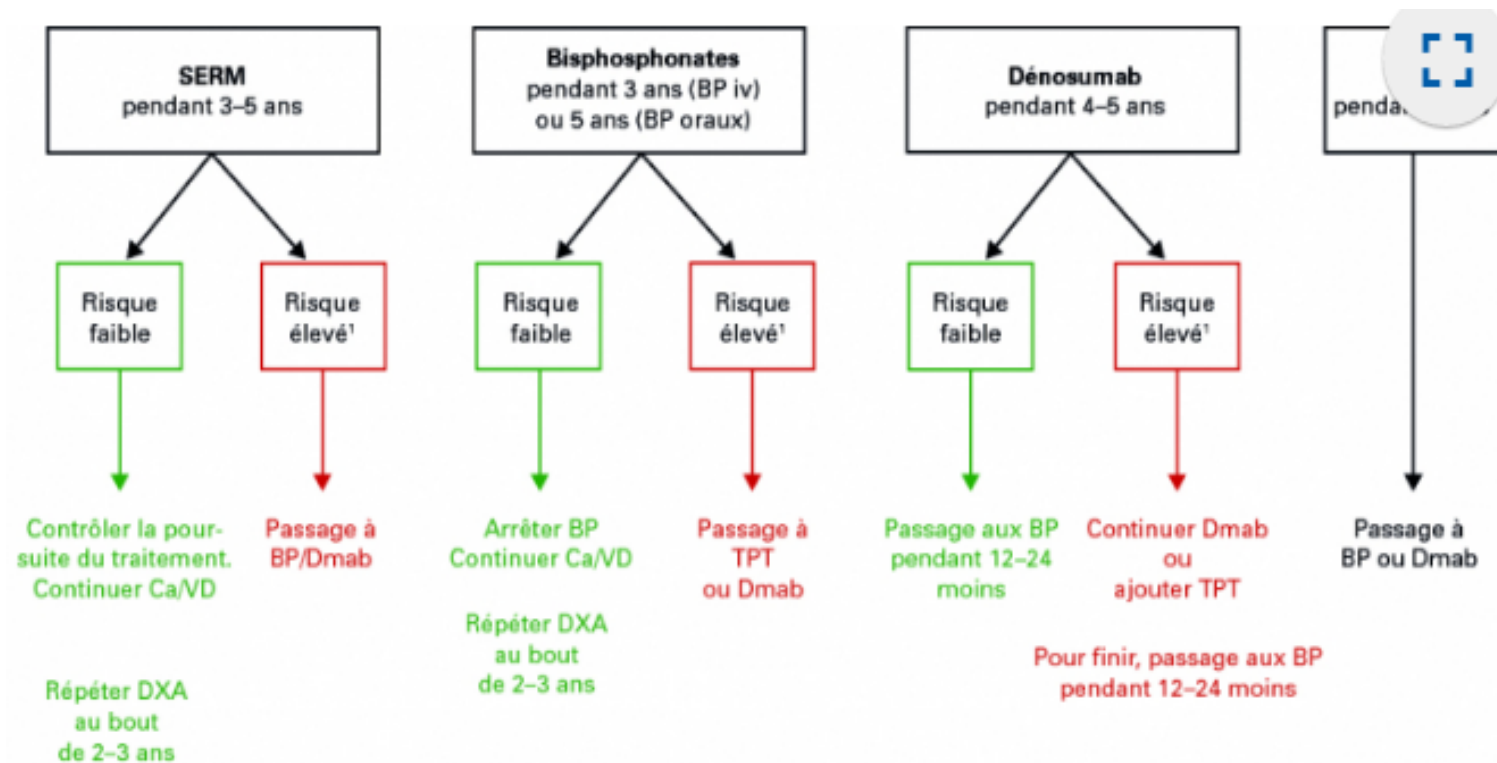
	Fractures vertébrales	Fractures non-vertébrales	Fractures de la hanche
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	A#	néa
Risedronate	A	A	A
Zoledronate	A	A	A
THS	A	A	A
Raloxifène	A	néa	néa
Teriparatide	A	A	néa
Denosumab	A	A	A

A<sub>1</sub>: degrés d'évidence, THS: traitement hormonal substitutif

néa: non évalué de façon adéquate

# uniquement chez des sous-groupes de patients (analyse post-hoc)

# Durées et choix de traitement



<sup>1</sup> Le risque de fracture élevé est défini comme a) fractures de la hanche, de la colonne vertébrale ou à plusieurs endroits avant ou pendant le traitement; b) Score T du col du fémur  $\leq -2,5$  SD pour un âge  $<65$  ans;  $\leq -2,0$  SD pour un âge  $>65$  ans et/ou chutes fréquentes; c) poursuite d'un traitement hormonal après ablation (inhibiteurs de l'aromatase, déprivation androgénique); d) ostéoporose secondaire, poursuite d'un traitement par glucocorticoïdes.

Abréviations: SERM = modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes; BP = bisphosphonate; Dmab = dénosumab; TPT = téraparatide; Ca/VD: supplémentation en calcium et vitamine D; DXA = mesure de la densité osseuse au moyen de la «dual energy x-ray absorptiometry».

# Drug-induced ostéo-porose/malatie

Médicament	Preuve	Mécanisme
Glucocorticoïdes systémiques	A	Réduction de la formation osseuse (action sur les ostéoblastes, ostéocytes, glandes pituitaire, surrénales...)
IPP	B	Baisse l'absorption du $\text{Ca}^{++}$ par élévation du pH gastrique. D'autres mécanismes possibles.
ISRS	B	Inhibition du système 5-HT du tissu osseux.
Lévothyroxine	B	Augmentation de la résorption osseuse.
Héparines (non fractionnées et HBP)	B	Inhibition des ostéoblastes et augmentation de la fonction des ostéoclastes.
Furosémide	B	Inhibition de la réabsorption du $\text{Ca}^{++}$ dans la hanse de Henle.

Autres : antiépileptiques, lithium, méthotrexate (haute dose)...

Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management, 2nd Edition. James E. Tisdale, PharmD, BCPS, FCCP and Douglas A. Miller, Pharm.D.

Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med 2008; 168:735.

# Take Home Message

- Le choix du tt repose sur le risque de fracture.
- Calcium et vitamine D forment la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, avec les biphosphonates.
- Des médicaments peuvent perturber le métabolisme osseux
  - Glucocorticoïdes
  - IPP, diurétiques
  - ISRS...

# Polyarthrite rhumatoïde «PR»

- Maladie inflammatoire inflammatoire auto-immune.
- Protéiforme, morbidité importante.
- Suivi par un spécialiste obligatoire.
- Objectif «treat to target» précoce et rémission ou activité faible de la maladie.
- Evaluations fréquentes, avec adaptations en cas réponse insuffisante.
- Coût des tts potentiellement élevé.

# Critères diagnostiques de la PR

## American college of rheumatology (ACR)

1. Raideur matinale	Raideur au niveau des articulations et autour, pendant au minimum une heure jusqu'à l'amélioration maximale
2. Arthrite de $\geq 3$ articulations	$\geq 3$ articulations ayant eu une synovite objectivée par un médecin
3. Arthrite des articulations des mains	Au moins une articulation tuméfiée au niveau du poignet, de l'articulation métacarpo-phalangienne, ou de l'articulation interphalangienne proximale
4. Arthrite symétrique	Atteinte simultanée des mêmes articulations de chaque côté
5. Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur les protubérances osseuses, les extenseurs ou les régions proches des articulations
6. Facteur rhumatoïde	Positivité du facteur rhumatoïde
7. Modifications radiographiques	Modifications typiques de la PR dans les radiographies de face des mains et poignets
4/7 critères nécessaires pour la polyarthrite rhumatoïde, avec critères 1 à 4 depuis $\geq 6$ semaines.	

## European league against rheumatism (EULAR)

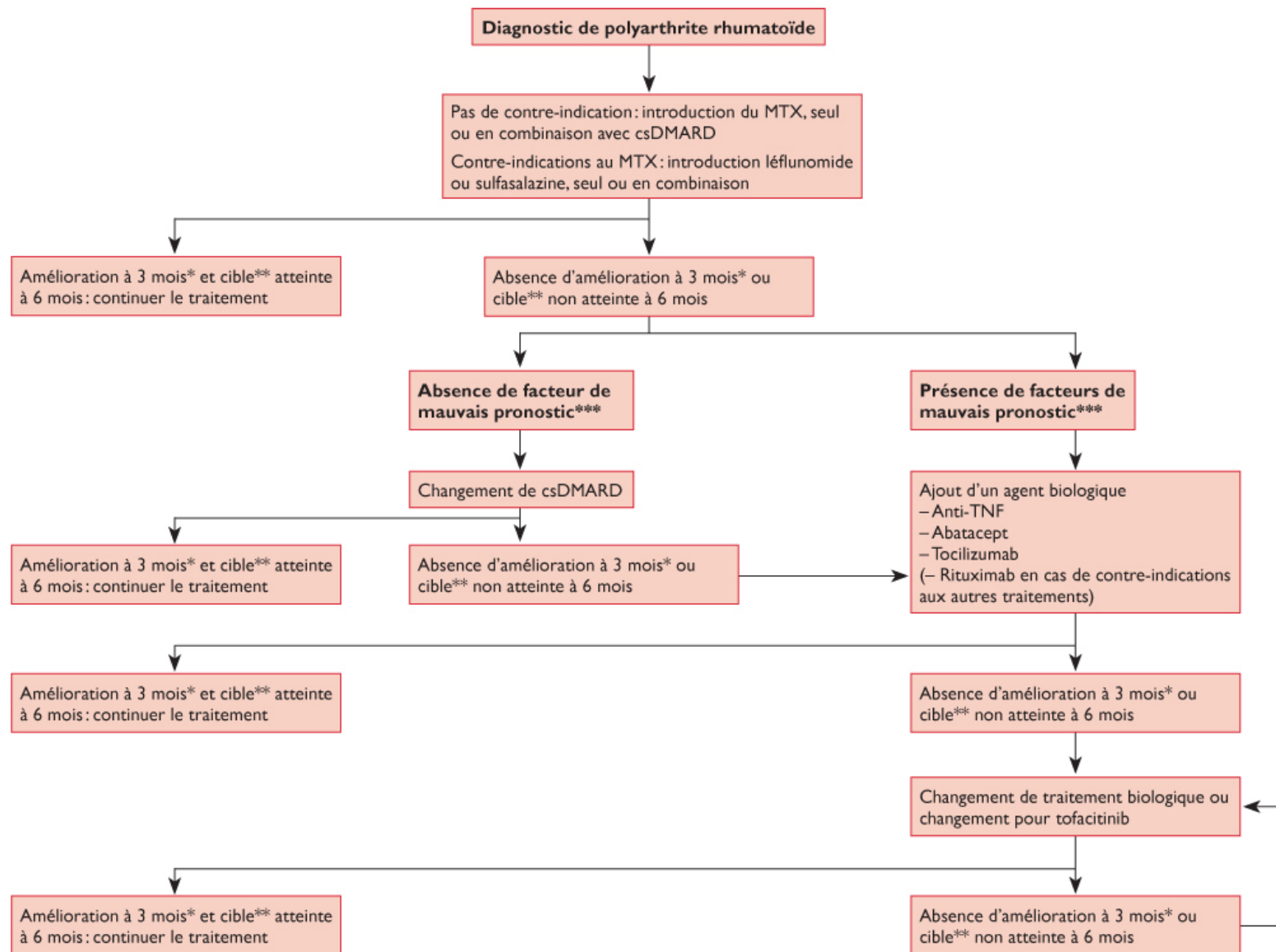
Population cible: patients avec		Score
<ul style="list-style-type: none"> <li>– au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction)</li> <li>– avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie</li> </ul>		
<b>A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)</b>		
• 1 grande articulation		0
• 2-10 grandes articulations		1
• 1-3 petite(s) articulation(s)		2
• 4-10 petites articulations		3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)		4
<b>B. Sérologie</b>		
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs		0
• FR/anti-CCP faiblement positif		2
• FR/anti-CCP fortement positif		3
<b>C. Réactif de phase aiguë</b>		
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme		0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)		1
<b>D. Durée des symptômes</b>		
• < 6 semaines		0
• > 6 semaines		1
Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$ .		
Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles.		
Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.		



# Traitements de fond de la PR

Divisés en deux classes

- **Tts synthétiques** (sDMARD), séparés en :
  - Conventionnels (csDMARD): *méthotrexate (MTX) 1<sup>er</sup> choix + acide folique*, léflunomide (ARAVA), sulfasalazine (SALAZOPYRIN-EN).
  - Ciblés (tsDMARD) : *tofacitinib (XELJANZ)*.
- **Tts biologiques** (bDMARD) *associés au MTX (recommandé)*
  - Anti TNF-alpha : *ENBREL, REMICADE, HUMIRA, SIMPONI, CIMZIA*
  - Autres : *MABTHERA, ORENCIA...*



\* Amélioration: diminution de l'activité, au moins d'une activité haute/sévère à modérée

\*\* Cible: rémission ou faible activité si rémission pas possible

\*\*\* Facteurs de mauvais pronostic:

- activité de la maladie élevée
- positivité des auto-anticorps facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
- apparition précoce de lésions érosives

# AINS, corticoïdes et PR

- Traitements de fonds pas efficaces de suite (délai en semaines/mois).
- Dans l'intervalle, ou lors de poussées inflammatoires l'association avec des AINS ou avec des corticoïdes (<10mg/j, ou bolus plus importants lors de forte poussée) est possible (voir EI/IA des anti-inflammatoires).
- Des infiltrations de cortisone sont également possibles.

# Tts non pharmacologiques de la PR

- **Orthopédie** : semelles, orthèses...
- **Physiothérapie/ergothérapie** : maintien de la mobilité des articulations. Programmes d'auto-exercices du patient.
- **Chirurgie** : prothèses ou «soudure» des articulations.
- **Alimentation** : équilibrée, + produits laitiers (besoin en  $\text{Ca}^{++}$  et Vit.D accru, surtout lors d'utilisation de corticoïdes).

# El des traitements de fond de la PR

La tolérance des traitements de fond est en général bonne.

- Suivi médical régulier des patients avec PR.
- Prévention des infections.

# El du méthotrexate et PR

Posologie : 5-25 mg **1x/semaine** = faibles doses

- Nausées, maux de ventre, selles molles, stomatites
  - Troubles hépatiques avec ↑ transaminases
  - Eruptions cutanées (coudes, genoux, extrémités), photosensibilité
  - Maux de tête, fatigue, malaises
- Administration de 1-5 mg d'acide folique/jour permet de réduire les El.
- Contrôle hépatique et rénal avant tt + suivi hépatique.
- MTX est tératogène/abortif. CI si grossesse et méthode de contraception si un partenaire est traité.**

# El du méthotrexate et PR



# IA liées au méthotrexate

- Substances hépatotoxiques
  - Alcool : abstinence conseillée / conso limitée
  - ROACCUTAN, azathioprine (IMUREK)...
- IPP : peut réduire l'élimination du MTX
- Préparations vitaminiques avec acide folique, Allopurinol : réduction de l'effet du MTX
- NB avec les substances néphrotoxiques.



## El des thérapies ciblées et tts biologiques

Baisse du système immunitaire est l'El commun.

↑ exposition des patients à des infections.

- Recherche d'infection avant début ttt
- Statut vaccinal à jour avant ttt. Pas de vaccin vivant pendant le ttt.
- Antécédent de tuberculose et dépistage
- Prophylaxie des infections (*lavage fréquents des mains, éviter transports communs, attention lors d'épidémies...*)

# El suite

## El spécifiques à certaines molécules:

- Modification de la formule sanguine
- Réactions au site d'injection
- Troubles hépatiques
- Troubles lipidiques...

→ **Suivi médical adapté!**

## Grossesse/allaitement :

A éviter/contraception (swissmedicinfo), mais données rassurantes pour certaines molécules ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr))

# Take Home Message

- Prise en charge précoce de la maladie
- Traitements avec potentiel d'EI important, mais bien maîtrisés
- Attention au risque lors de grossesse et aux infections.
- Suivi étroit

# Merci de votre attention !



## Questions?

Contact  
[greg.baldini@bluewin.ch](mailto:greg.baldini@bluewin.ch)