



Gestion des effets indésirables des psychotropes

Image de la couverture :
Eldon, Paperblog. Sanofi---salaries---defoncent---psychotropes---L---Canm19 [Image en ligne]. 31 mars 2013 [cité le 29 mai 2013]. Disponible :
<http://media.paperblog.fr/i/627/6273652/sanofi---salaries---defoncent---psychotropes---L---Canm19.jpeg>

Auteurs :

Ibrahim Assaad

Olivier Béliveau

François Semhat

Jean-François Veilleux

Révision : **Philippe Vincent**, B. Pharm, M.Sc., BCPP

ISBN : 978-2-9817665-0-2

Version : Juillet 2018

Comment utiliser ce guide

Ce guide propose une marche à suivre afin de pallier aux effets indésirables des psychotropes selon la médecine factuelle. Nous avons consulté plusieurs références spécialisées dans le domaine de la psychiatrie ainsi que fait une recherche de la littérature dans le but de vous proposer la gestion des effets secondaires. Nous avons divisé le guide par classe médicamenteuse et avons ciblé les effets secondaires les plus répertoriés. Nous avons ensuite sous-divisé les effets indésirables selon le système affecté. Lorsque répertoriée dans la littérature, l'incidence des effets secondaires est mentionnée et la gestion de ces effets est ensuite proposée.

Table des matières

Les antidépresseurs	5
Antidépresseurs tricycliques :	6
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) :	9
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de noradrénaline (ISRN) :	12
Bupropion :	14
Mirtazapine :	16
Les antipsychotiques	18
Antipsychotiques (sauf clozapine) :	19
Clozapine :	30
Les stabilisateurs de l'humeur	38
Lithium :	39
Acide valproïque :	42
Lamotrigine :	43
Les hypnotiques	46
Benzodiazépines :	47
Hypnotiques en «Z» : zopiclone et zolpidem :	48
Références	49

Les antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques :

Effets anticholinergiques :

Amitriptyline, doxepine > imipramine, nortriptyline > desipramine.

Xérostomie (20 %), constipation (10 %), sédation (15 à 20 %), rétention urinaire (5 à 10 %), vision brouillée (2 à 5 %), exacerbation du glaucome à angle fermé (2 à 5 %)

Gestion:

- Xérostomie : bonne hydratation, gomme/pastille sans sucre, bonne hygiène dentaire (pour prévention de caries), salive artificielle, pilocarpine 10 à 30 mg par jour en 2 à 3 doses ou en solution de 1 % à gargariser au besoin, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})
- Constipation : bonne hydratation, augmentation des fibres, mobilisation, ajout d'émollients et/ou laxatifs.
- Sédation : changement de molécule/force.
- Rétention urinaire : agent moins anticholinergique, changement de classe.
- Exacerbation du glaucome à angle fermé : changement de classe.
- Vision brouillée : pilocarpine ophtalmique 4 % 1 goutte dans les deux yeux une fois par jour.
- Rétention urinaire : cesser ou substituer pour un médicament avec moins d'effets secondaires anticholinergiques.

En général, substituer pour un antidépresseur avec des effets secondaires anticholinergiques moins prononcés, si possible. L'usage du bethanechol 30 à 90 mg par jour en 2 à 3 doses peut alléger les effets secondaires de type anticholinergique.

Effets anticholinergiques ont tendance à s'estomper après 2 à 4 semaines du début du traitement.

Effets neurologiques :

Diminution du seuil de convulsion, symptômes extra pyramidaux, désordres du mouvement.

Gestion:

- Retirez graduellement le médicament en question et substituer pour un antidépresseur d'une classe différente.
- Ajout de benzodiazépines ou propranolol peut être envisagé si les symptômes ne disparaissent pas après le retrait du médicament en question.

Effets psychiatriques :

Délirium, hypomanie, irritabilité/agitation, cauchemar.

Gestion:

- Délirium : discontinuer le médicament en question. Substituer pour un autre antidépresseur après la résolution de l'épisode.
- Hypomanie : discontinuer le médicament en question, ajout d'un traitement stabilisateur de l'humeur si nécessaire. En général, éviter les antidépresseurs tricycliques chez les patients atteints de maladie bipolaire.
- Irritabilité/agitation : une augmentation plus graduelle de la dose pourrait être envisagée.
- Cauchemar : prendre la plus grosse dose au matin si possible, substituer pour un autre médicament.

Effets gastro-intestinaux :

Constipation (voir effets anticholinergiques)

Iléus paralytique

Gestion:

- Iléus paralytique : cesser Rx puis substituer pour un autre lorsque symptômes résolus.

Effets cardiovasculaires :

Hypotension orthostatique : amitriptyline, doxépine, imipramine > nortriptyline.

Tachycardie sinusale, prolongation de l'intervalle QT, anormalité de la conduction cardiaque, palpitation.

En surdosage, des effets toxiques cardiaques se manifestent : Irrégularité cardiaque, torsades de pointe, tachycardie sinusale, bloc du nœud AV.

Gestion:

- Hypotension orthostatique : Se lever plus lentement, éviter les doses élevées au moment du coucher, substituer pour un autre antidépresseur.
- Prolongation de l'intervalle QT : substituer ou diminuer la dose du médicament en question.
- Autres effets cardiovasculaires : substituer médicament.

Effets endocriniens :

Envie soudaine d'aliments riches en sucre, prise de poids (menant à une augmentation du risque de diabète de type 2), hyponatrémie (céphalée, nausée, vomissement, crampes musculaires, léthargie, confusion, désorientation) pouvant mener à SIADH.

Gestion:

- Prise de poids : substituer pour une autre classe de médicament, renforcer les mesures non pharmacologiques pour la perte de poids (diète adéquate, exercice physique quotidien).
- Hyponatrémie: restriction liquidienne, augmentation de l'apport en sodium. Cesser le médicament si persistance des symptômes. Substituer pour nortriptyline, mirtazapine ou trazodone.

Effets génito---urinaires et sexuels :

Diminution de la libido, du désir sexuel, dysfonction érectile, retard d'éjaculation.

Gestion:

- Substituer pour un médicament agissant moins sur les récepteurs sérotoninergiques (mirtazapine ou bupropion sont des choix adéquats), diminution de la dose, ajout de sildénafil chez l'homme.

Autres effets :

- Acouphène : diminuer la dose ou substituer le médicament par un autre de la même classe si nécessaire. Symptômes disparaissent en 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Agranulocytose/augmentation du risque d'infection : changer de classe de médicaments.
- Augmentation des enzymes hépatiques : suivre et substituer médicament si nécessaire.

Toxicité :

- Fenêtre thérapeutique des antidépresseurs tricycliques est relativement étroite
 - Signes et symptômes de toxicité se présentent comme une aggravation des effets secondaires habituels : anticholinergiques, anormalité de la conduction cardiaque (voir ci---haut), convulsion, symptômes extrapyramidaux.
- Le risque de décès est très élevé avec une intoxication aux antidépresseurs tricycliques

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) :

Effets anticholinergiques :

Paroxétine > fluvoxamine > citalopram > escitalopram > sertraline > fluoxétine Xérostomie, sudation (plus rare).

Gestion :

- Éviter les molécules les plus anticholinergiques (paroxétine, sertraline) chez les patients âgés ou les patients avec démence
- Xérostomie : bonne hydratation, gomme/pastille sans sucre, bonne hygiène dentaire (pour prévention de caries), salive artificielle, pilocarpine 10 à 30 mg par jour en 2 à 3 doses ou en solution de 1 % à gargariser au besoin, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD}).

Effets neurologiques :

Céphalées ou aggravation des migraines (jusqu'à 30 %) , anxiété, agitation(10 %), insomnie, cauchemars (plus rapporté avec la fluoxétine), induction de manie, tremblements (4 %), sudation (plus avec paroxétine)

Gestion :

- Céphalées: Acétaminophène, AINS
- Cauchemars, insomnie, excitation: donner le matin
- Chez les patients bipolaires, vérifier les signes et symptômes de manie notamment insomnie, idées grandioses et hyperproductivité

Effets gastro---intestinaux :

Nausées (6---37 % --- plus avec paroxétine jusqu'à 48 %), vomissements, augmentation de 2 à 4 fois le risque de saignement GI surtout si combinée avec AINS ou ACO

Gestion :

- Nausées: prise avec nourriture, prise au coucher
- Patient à risque de saignement : Considérer ajout d'inhibiteurs de pompes à protons

Effets cardiovasculaires :

Bradycardie, prolongation de l'intervalle QT (avis de santé Canada sur citalopram), augmente le risque de saignement par inhibition plaquettaire (en association avec d'autres médicaments qui augmentent le risque de saignement, exemple : AINS, warfarine, corticostéroïdes)

Gestion :

- Surveiller l'onde QTc si valeur disponible
- Surveillance particulière chez les patients sur des hautes doses de citalopram (Avis Santé Canada --- 25 janvier 2012 disponible sur : <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall---alert---rappel---avis/hc---sc/2012/14672a---fra.php>)
- Pour consulter les médicaments en fonction de leurs potentiels de prolongation de l'onde QT, veuillez consulter : <http://www.azcert.org/>

Effets endocriniens :

Hyponatrémie, gain de poids

Gestion :

- Surveiller signes et symptômes d'hyponatrémie (nausées, fatigue, céphalées, confusion, et convulsions)
- Gain de poids : mesures non pharmacologiques (diète adéquate, exercices physiques), changer de classe pharmacologique si prise de poids important.

Effets génito-urinaires et sexuels :

Dysfonction sexuelle (4 %, plus rapporté avec paroxétine), diminution de la libido (2,2 %), Augmentation du délai de l'atteinte de l'orgasme.

Gestion :

- Attendre et surveiller si amélioration
- Déplacer la prise le plus loin des activités sexuelles si elles se produisent à un temps prédéterminé de la journée (le soir par exemple)
- Considérer changement de classe pharmacologique
- Ajout de bupropion à la thérapie actuelle si indiqué
- Inhibiteur de la phosphodiesterase---5

Autres effets :

Syndrôme sérotoninergique

Nausées, diarrhée, agitation, troubles du comportement, hallucinations, tremblements, rigidité musculaire, myoclonies, hyperréflexie, tachycardie, élévation de la pression artérielle, sueurs, hyperthermie

Gestion :

- Référer à l'urgence (effet secondaire possiblement fatal)

Symptômes de retrait : céphalées, faiblesse, altération du toucher, et de la vision et détresse gastro-intestinal. Les ISRS avec une courte demi-vie (paroxétine, fluvoxamine) causent plus de symptômes de retrait lors de la cessation du traitement.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de noradrénaline (ISRN) :

Effets neurologiques :

Céphalées (14 à 38 %), insomnie (9 à 24 %), rêves anormaux (3 à 7 %), tremblements (1,1 à 10,2 %), somnolence (4 à 26 %), étourdissements (10 à 23,9 %), asthénie (8 à 19 %), diaphorèse (6,7 à 25 %)

Gestion :

- Céphalées : Acétaminophène, AINS
- Insomnie/rêves anormaux : Donner le matin
- Tremblements : Éviter l'anxiété et les stimulants, tels que le café. Tenter de diminuer la dose ou changer d'agent. Si traitement nécessaire : bêta bloqueur non sélectif, tel que le propranolol
- Somnolence/étourdissements/asthénie : Éviter autres médicaments avec effet sédatif, donner le soir

Effets psychiatriques :

Risque augmenté de suicide, nervosité (3 à 21,3 %)

Gestion :

- Nervosité: Éviter les stimulants, tel que le café. Tenter de diminuer la dose ou de changer d'agent.

Effets gastro---intestinaux :

Constipation (8 à 15 %), nausées (21 à 58 %), perte d'appétit (8 à 22 %), perte de poids (3 à 47 %), diarrhée (8 à 9 %), xérostomie (11 à 25%)

Gestion :

- Constipation: Mesures non pharmacologiques, émoullients/laxatifs
- Diarrhée: Mesures non pharmacologiques (réhydratation)
- Nausées: Donner en mangeant, donner au coucher, antiémétique (ex. dimenhydrinate)
- Perte d'appétit / Perte de poids: suggérer mirtazapine
- Xérostomie: Mesures non pharmacologiques habituelles : bonbon ou gomme sans sucre, boire beaucoup d'eau, humidificateur, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})

Effets cardiovasculaires :

Hypertension (1 à 5 %)

Plus commun avec la forme courte action de venlafaxine (discontinué) et à haute dose de venlafaxine

Gestion :

- Monitoring de la tension artérielle, surtout lorsque débuté et aux augmentations de doses

Effets génito---urinaires et sexuels :

Éjaculation anormale (2,2 à 19 %), impuissance (2,1 à 11 %), anorgasmie (2 à 5 %)

Gestion:

- Attendre et surveiller si amélioration
- Déplacer la prise le plus loin des activités sexuelles régulières
- Considérer changement de classe pharmacologique
- Ajout de bupropion à la thérapie actuelle si indiqué
- Inhibiteur de la phosphodiesterase---5

Effets hématologiques :

Hyponatrémie et augmentation du risque de saignement

Gestion :

- Surveiller signes et symptômes d'hyponatrémie (nausées, fatigue, céphalées, confusion, et convulsions)
- Patient à risque de saignement : Considérer ajout d' IPP

Autres effets :

Syndrôme sérotoninergique :

Nausées, diarrhée, agitation, troubles du comportement, hallucinations, tremblements, rigidité musculaire, myoclonies, hyperréflexie, tachycardie, élévation de la pression artérielle, sueurs, hyperthermie

Gestion:

- Référer à l'urgence (effet secondaire possiblement fatal)

Bupropion :

Effets anticholinergiques :

Xérostomie, constipation, sécheresse oculaire, vision brouillée

Gestion :

- Xérostomie : bonne hydratation, gomme/pastille sans sucre, bonne hygiène dentaire (pour prévention de caries), salive artificielle, pilocarpine 10 à 30 mg par jour en 2 à 3 doses ou en solution de 1 % à gargariser au besoin. substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD}).
- Constipation : bonne hydratation, augmentation des fibres, mobilisation, ajout d'émollients et/ou laxatifs.
- Sécheresse oculaire: larmes artificielles au besoin
- Vision brouillée : pilocarpine ophtalmique 4 % 1 goutte dans les deux yeux une fois par jour.

Effets neurologiques :

Céphalées (25 à 34 %), insomnie (11 à 20 %), agitation, tremblement

Gestion :

- Céphalées : Acétaminophène au besoin
- Insomnie : prendre le matin, mesures non pharmacologiques habituelles. Si inefficace, traitement pharmacologique peut être tenté.

Effets gastro---intestinaux :

Nausée (1 à 18 %), perte de poids --- secondaire à une diminution de l'appétit--- (14 à 23 %)

Gestion :

- Prendre dose en mangeant
- Dimenhydrinate au besoin
- Intervenir si perte de poids importante soit une diminution de 5 % du poids en 6 mois ou moins
- Conseiller de manger selon des portions prédéterminées à des heures fixes

Effets cardiovasculaires :

Tachycardie (11 %)

Gestion :

- Mesurer fréquence cardiaque si patient est symptomatique
- Si patient à risque cardiovasculaire, suivre fréquence cardiaque aux renouvellements

Mirtazapine :

Effets anticholinergiques :

Somnolence (54 %), constipation (13 %), sécheresse de la bouche (30 %)

Gestion :

- Somnolence : donner la dose au coucher
- Xérostomie : bonne hydratation, gomme/pastille sans sucre, bonne hygiène dentaire (pour prévention de caries), salive artificielle, pilocarpine 10 à 30 mg par jour en 2 à 3 doses ou en solution de 1 % à gargariser au besoin, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})
- Constipation : bonne hydratation, augmentation des fibres, mobilisation, ajout d'émollients et/ou laxatifs.

Effets neurologiques :

Fatigue (8 %), confusion (2 %)

Gestion :

- Donner la dose au coucher

Effet cardiovasculaires :

Hypertension (< 10 %)

Gestion :

- Surveiller la TA chez les patients souffrants d'hypertension artérielle.

Effets endocriniens :

Augmentation de l'appétit (surtout pour les produits sucrés) (17 %), gain de poids (12 %)

Gestion :

- MNP (diète adéquate, exercice)
- Avertir les patients de surveiller leurs consommations de produits sucrés et de desserts

Effets plus rares :

Hyponatrémie, augmentation des TG, dysfonction sexuelle (moins qu'avec les ISRS), hypomanie chez les patients plus à risque, syndrome sérotoninergique.

Les antipsychotiques

Antipsychotiques (sauf clozapine) :

Effets neurologiques :

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

- Symptômes associés surtout avec les antipsychotiques de première génération (APG):

Dystonie

- Spasme musculaire incontrôlable
- Dysphagie
- Prévalence environ 10 %
- Surtout présent chez les jeunes hommes, traitement de novo (naïf aux antipsychotiques)
- Associé surtout avec l'halopéridol
- Effet rare chez les personnes âgées

Gestion :

- Changer pour un autre agent. Favoriser les molécules causant moins de SEP ; aripirazole, olanzapine, quétiapine

Pseudo---parkinsonisme

- Tremblement, rigidité
- Bradykinésie (mouvements au ralenti, diminution des expressions faciales, voix monotone et au ralentie)
- Bradyphrénie (ralentissement du processus cognitif)
- Hypersialorrhée
- Prévalence d'environ 20 %
- Surtout présent chez les femmes plus âgées et patients avec antécédent de dommage cérébral (AVC ou traumatisme crânien)

Gestion :

- Réduire la dose
- Favoriser les antipsychotiques de deuxième génération (ADGs)
- Ajouter un anticholinergique

Akathisie (désir intense de bouger constamment)

- Taper du pied
- Jambes toujours en mouvement
- Prévalence d'environ 25 %
- Associé surtout avec APGs
- Prévalence avec les ADGs (en ordre décroissant) ; aripirazole > rispéridone > olanzapine > quétiapine > clozapine
- Akathisie précoce peut survenir en quelques heures
- Akathisie tardive survient plus tard
 - Peut persister après la cessation d'antipsychotiques

Gestion (algorithme de traitement ; si inefficace passez à la prochaine étape) :

1. Réduire la dose
2. Favoriser ADGs
 - Considérer quétiapine ou olanzapine
 - Débuter à faible dose
 - Si quetiapine / olanzapine inefficace, considérer la clozapine
3. Ajouter agent antimuscarinique
 - Benztropine 6 mg par jour
 - Sevrer après quelque mois de traitement
4. Ajouter propranolol per os 30 à 80 mg par jour
 - Débuter à 10 mg TID
5. Tenter d'ajouter cyproheptadine 16 mg par jour ou mirtazapine 15 mg par jour
6. BZD per os à faible dose
 - Diazépam 15mg par jour ou clonazépam 0,5 à 3 mg par jour
 - Sevrer après quelques semaines de traitements
7. Essayer d'ajouter clonidine 0,2 à 0,8 mg par jour

Autres traitements possibles :

- Vitamine B6
- Diphenhydramine
- Trazodone
- Zolmitriptan

Dyskinésie tardive (DT)

- Expression buccofaciale particulière
 - Mâchonnements
 - Protrusion répétitive de la langue
- Prévalence 5 % par année d'utilisation d'antipsychotiques
- Présent surtout chez ;
 - Femmes âgées
 - Patients avec antécédents de SEP
- Environ 50 % des cas sont réversibles

Gestion :

- Cesser médicaments anticholinergiques
- Réduire la dose ou cesser traitement antipsychotique
- Favoriser ADGs
 - Surtout clozapine et quétiapine qui sont moins aptes à induire une DT
- Si cette approche produit peu d'amélioration, l'addition de certaines molécules peut être envisagée ;
 - Tetrabenazine
 - Propriété antipsychotique, mais semble avoir un effet dépressif. L'akathisie et la somnolence sont les EI rapportés. Dose : 25---200 mg par jour
 - BZDs
 - Semblent être efficaces pour cette indication. Utiliser de façon intermittente afin d'éviter une tolérance. Les plus utilisées : clonazépam 1 à 4 mg par jour, diazépam 6 à 25 mg par jour
 - Propranolol
 - Fréquemment utilisé pour cette indication. Dose per os : 40 à 120 mg par jour
 - Vitamine E
 - Efficacité n'est pas encore démontrée malgré plusieurs études. Dose : 400 à 1600 unités par jour

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

- Effet rare, mais potentiellement mortel
- Associé à tous les antipsychotiques
- Résultant d'une hyperactivité adrénergique secondaire à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques
- Prévalence < 1 %
- Signes et symptômes (présentation varie d'un patient à un autre)
 - Fièvre, diaphorèse, rigidité, confusion, altération de l'état de conscience, fluctuation de la pression artérielle, tachycardie, élévation de la créatine kinase, leucocytose, élévation des enzymes hépatiques
- Facteurs de risques
 - APGs, augmentation récente ou rapide des doses, diminution accrue des doses, cessation abrupte d'anticholinergiques, psychose, trouble mental, alcoolisme, maladie de parkinson, hyperthyroïdie, agitation psychomotrice, retard mental, déshydratation

Gestion :

- Cesser les antipsychotiques
 - Surveiller signes vitaux ;
 - Température
 - Fréquence cardiaque
 - Pression artérielle
- Assurer une réhydratation adéquate

- Traitements pharmacologiques
 - BZD
 - L---dopa
 - Apomorphine
 - Carbamazépine
- Reprise des antipsychotiques
 - En général, le traitement d'antipsychotique devrait être repris
 - Rechallenge est considéré comme un risque acceptable
 - Attendre un minimum de 5 jours avant la reprise;
 - S'assurer de la résolution des symptômes
 - Débuter à faible dose et augmenter lentement
 - Surveiller les signes vitaux ; température, fréquence cardiaque et pression artérielle
 - Suivi des valeurs de laboratoires ; créatine kinase et paramètres biochimiques.
- Considérer de changer d'antipsychotique
 - Favoriser un agent avec moins d'affinité dopaminergique ;
 - Quétiapine ou clozapine
 - L'aripiprazole peut aussi être considéré
 - Éviter toute forme dépôt

Catatonie (induite par les antipsychotiques)

- Désordre de motricité (peut prendre plusieurs formes) ;
 - Immobilité
 - Mouvements excessifs
 - Activité musculaire involontaire
 - Mutisme
 - Écholalie (répéter systématiquement tout ou une partie des phrases)
 - Échopraxie (répéter ou imiter les mouvements)
- Facteurs précipitant
 - Maladie neurologique, endocrine ou métabolique
 - Infections
 - Cessation abrupte de médicament neuroleptique

Gestion :

- BZDs
 - Efficacité ; 80 %
 - Choix de première intention
 - Lorazépam (le plus utilisé)
 - Per os ; 4 mg par jour
 - Certains patients peuvent nécessiter des plus fortes doses
 - 8 à 24 mg par jour
 - Les patients souffrant de schizophrénie semblent moins bien répondre aux BZDs
 - Efficacité ; 40 à 50 %
- Aucune réponse au lorazépam
 - TEC est indiquée

Effets endocriniens :

Hyperprolactinémie

- Augmentation de la prolactine dose dépendante
 - Associé à des effets ;
 - Dysfonction sexuelle
 - Réduction de la densité minérale osseuse
 - Désordres menstruels
 - Gynécomastie
 - Galactorrhé
 - Inhibition de l'axe hypothalamo---pituitaire---gonades
 - Augmentation du risque de cancer du sein
- Associée surtout avec les APGs (42 % à 65 %) et la rispéridone (per os : adultes : < 1%, pédiatrie : 49 % à 87 %, IM : < 4 %)
 - Éviter ces molécules chez les pts ;
 - < 25 ans (i.e. avant maturation de la densité osseuse)
 - Atteint d'ostéoporose
 - Antécédent de cancer du sein hormonodépendant

Gestion :

- Suivi des S et Sx d'hyperprolactinémie (réduction de la libido, infertilité, galactorrhée et aménorrhée) dans 3 mois.
- Changer d'agent. Favoriser :
 - Aripiprazole
 - Clozapine
 - Olanzapine
 - Quetiapine
 - Ziprasidone
- Ajouter aripiprazole (dose minimale de 6 mg/jr souvent nécessaires)

- Si un changement n'est pas envisageable, considérer un agoniste dopaminergique :
 - Amantadine
 - Carbergoline
 - Bromocriptine

Augmentation du poids

- Quelques mécanismes responsables;
 - Hyperprolactinémie
 - Augmentation de la production de leptine
- Aucun antipsychotique n'a un effet direct sur le métabolisme
 - La prise de poids est secondaire à une augmentation de la faim et à une réduction de la sensation de satiété
- Tous les antipsychotiques ont le potentiel de produire ces effets
 - Molécules le plus souvent associées
 - Olanzapine (jusqu'à 57 %)
 - Clozapine (4 à 31 %)
 - Chlorpromazine (fréquence inconnue)
 - Quetiapine (3 à 23 %)
 - Risperidone (8.7 à 20.9 %)

Gestion :

- Les patients devraient être pesés et leur tour de taille mesuré lors de l'initiation d'un traitement
- Suivi étroit est nécessaire afin d'observer l'évolution de l'effet des médicaments
 - Suivi tous les 6 mois est recommandés
 - Patients peuvent eux---mêmes suivre ces paramètres de façon hebdomadaire pendant les premiers 3 mois
- La plupart des traitements cherchent à renverser l'effet de prise pondérale induite par les antipsychotiques, mais il semble que les mesures préventives soient beaucoup plus efficaces
- Changer d'agent
 - Aripiprazole
 - Ziprasidone
 - Autres molécules moins associées au gain pondéral
 - Fluphenazine
 - Halopéridol
- Mesures non pharmacologiques
 - Restriction calorique
 - Diète à faible indice glycémique
 - Programme de perte de poids (Eg. Weight Watchers)
 - Exercice de façon régulière

- Traitements pharmacologiques
 - Lorsque MNP insuffisantes
 - Metformine (500 mg TID)
 - Efficacité démontrée afin de réduire et renverser l'effet de gain de poids associé aux antipsychotiques (surtout avec l'olanzapine)
 - Choix de première intention
 - Bupropion
 - Semble efficace lorsque combiné à une restriction calorique
 - Peu de données
 - Fluoxétine (et autres ISRS)
 - Peu efficace
 - Methylcellulose (1500 mg AC)
 - Efficacité semble reliée à son effet laxatif
 - Bénéfice démontré lorsqu'ajouté à la clozapine
 - Orlistat (120 mg TID)
 - Efficace, surtout lorsque combiné à une restriction calorique
 - Diarrhée importante si patient consomme aliments gras

Diabète

- Les antipsychotiques induisent un diabète via certains mécanismes ;
 - Augmentation des lipides
 - Gains de poids
 - Résistance à la leptine
- Les dérivés de phénothiazine (chlorpromazine, fluphénazine, pipothiazine, thioridazine) sont associés l'intolérance au glucose et au diabète
- Prévalence la plus élevée avec;
 - Fluphénazine
 - Halopéridol
- Les ADGs augmentent le risque de développer un diabète, surtout chez les jeunes patients
 - Peut survenir dans le premier mois de traitement
 - Jusqu'à un tiers des patients prenant un ADG développe un diabète après cinq ans de traitement
 - Les ADGs augmentent la production d'insuline de façon dose---dépendante
- Antipsychotiques les plus impliqués ; clozapine, olanzapine > quétiapine, rispéridone, phénothiazines > halopéridol > aripiprazole, ziprasidone

Gestion :

- Suivre les valeurs de glycémies;
 - Suggérer appareil de glycémie capillaire
 - Faire suivi des valeurs glycémiques après 1 mois de traitement
 - HbA1c après 3 mois (si appareil disponible à la pharmacie)
- Favoriser les molécules qui induisent le moins un diabète chez les patients avec autres risques cardiovasculaires
 - Patients ayant subi un gain pondéral
 - Antécédents familiaux de diabète
 - Fumeur
 - Dyslipidémie

Dyslipidémie

- Facteur de risque de maladie cardiovasculaire
- Dérivés de phénothiazines sont associés à ;
 - Augmentation des triglycérides
 - Augmentation des LDLs
 - Diminution des HDLs
- Les ADGs augmentent de façon plus importante les valeurs lipidiques, mais ils augmentent surtout le niveau des triglycérides ; olanzapine > clozapine > quétiapine, rispéridone > aripiprazole, ziprasidone
 - L'olanzapine est la molécule causant le plus d'augmentation des niveaux de lipides
 - Augmentation des triglycérides de 40% après 12 semaines de traitement
 - Prise de poids avec l'olanzapine est généralement associée à une augmentation du cholestérol et des triglycérides
 - La quétiapine et la rispéridone semblent produire une augmentation modérée
 - L'aripiprazole et la ziprasidone semblent produire une augmentation moins importante sur le niveau des lipides
 - L'hypertriglycémie peut survenir indépendamment de la prise pondérale (ceci est vrai pour tous les antipsychotiques)

Gestion :

- Chez les patients ayant déjà une hyperlipidémie, l'aripiprazole est l'antipsychotique à favoriser
- Mesurer le niveau de base des lipides chez tous les patients en début de traitement avec un antipsychotique
 - Suivi des lipides est suggéré après 3 mois et annuellement par la suite
 - Exception ; clozapine et l'olanzapine
 - Niveau lipidique devrait être mesuré tous les 3 mois pendant la première année de traitement

- MNP
 - Changer l'alimentation (eg. suivre la diète DASH de Santé Canada)
 - Instaurer un programme d'exercice
- Traitements pharmacologiques
 - Changer d'agent pour un agent reconnu pour être moins associé à la dyslipidémie
 - Ex. changer la clozapine pour la rispéridone est efficace afin de réduire les valeurs lipidiques
 - Statine
 - Fibrate
 - Supplément d'omega-3

Effets cardiovasculaires :

Cardiotoxicité

- Associée à des changements à l'ECG
- Induction d'arythmie ventriculaire
- Mort subite
- Mécanisme :
 - Blocage des canaux potassiques
 - Allongement de l'intervalle QT
 - Augmentation du risque de torsade de pointe
- Toxicité des antipsychotiques varie en fonction de la dose utilisée
 - Risque absolu faible

Gestion :

- Utiliser la dose la plus faible possible
- Éviter interactions médicamenteuses
 - Pharmacocinétique
 - Inhibiteurs d'enzyme responsable de la métabolisation d'agents pouvant allonger l'intervalle QT
 - Pharmacodynamique
 - Association avec d'autres molécules connues pour allonger l'intervalle QT
- Recommander de mesurer le QTc à l'initiation du traitement avec un antipsychotique
 - Suivi ECG annuellement

Hypertension artérielle

- Deux mécanismes proposés
 1. Augmentation graduelle à long terme
 - Cet effet semble relié à la prise de poids associée aux antipsychotiques (l'obésité est associée à une augmentation du risque de développer l'hypertension)
 2. Augmentation accrue et soudaine de la pression artérielle lors de l'initiation de traitement ou à l'augmentation des doses.
 - Antagonisme des récepteurs adrénergiques α_2
 - Augmentation des niveaux de norépinéphrine
 - Augmentation de l'activité vagale
 - Vasoconstriction périphérique
 - Antipsychotiques ayant haute affinité pour les récepteurs α_2
 - Clozapine
 - Olanzapine
 - Risperidone

Gestion :

- Aucune contre-indication
- Suivi plus étroit chez les patients souffrant déjà d'hypertension

Effets génito---urinaires et sexuels

Dysfonction sexuelle

- Condition réversible
- Tous les antipsychotiques sont associés à la dysfonction sexuelle
 - Diminue la transmission dopaminergique
 - Diminution de la libido
 - Augmentation de la prolactine produit également un effet négatif sur la fonction sexuelle
 - L'effet anticholinergique des antipsychotiques peut également induire une dysfonction sexuelle via l'antagonisme des récepteurs périphériques α_1
 - Ce mécanisme explique surtout les troubles d'érection et d'éjaculation chez les hommes
 - En ordre décroissant ; rispéridone > halopéridol > olanzapine > quétiapine > aripiprazole
- Chaque individu semble être atteint à différents niveaux

Gestion :

- Exclure les autres causes possibles de dysfonction sexuelle
- Rémission spontanée est possible
- Première marche à suivre est de diminuer la dose de l'antipsychotique
- Si inefficace ; changer pour un agent qui est faiblement associé à la dysfonction sexuelle
- Si dysfonction sexuelle persiste, envisager traitement pharmacologique ;
 - Alprostadil
 - Prostaglandine efficace pour la dysfonction érectile
 - Amantadine
 - Agoniste dopaminergique augmentant la libido et facilitant l'éjaculation
 - Béthanéchol
 - Peut potentiellement renverser troubles sexuels en liens avec les effets anticholinergiques
 - Bromocriptine
 - Agoniste dopaminergique (voir amantadine ci---haut)
 - Bupropion
 - Utile surtout si problème sexuel associé à un ISRS concomitant
 - Buspirone
 - Utile surtout si problème sexuel associé à un ISRS concomitant

 - Sildénafil
 - Efficace pour la dysfonction érectile
 - Utile aussi pour traiter l'anorgasmie chez la femme

Clozapine :

Effets neurologiques :

Somnolence / sédation / fatigue (40 %)

- Surtout lors des premiers mois, mais peut

persister Gestion :

- Éviter l'utilisation d'autres médicaments avec effet sédatif.
- Titrer lentement.
- Fractionner la dose en donnant la majeure partie au coucher.

Fièvre (5 %)

- Mécanisme : réponse inflammatoire
- Surtout en début de traitement (trois premières semaines)
- Clocher thermique à 38 °C et plus rarement jusqu'à 40 °C

Gestion :

- Effectuer une FSC pour identifier la cause : infection, agranulocytose, syndrome malin des neuroleptiques.
- Vérifier la présence de myocardite.
- Effectuer une surveillance hématologique code jaune.
- Donner des antipyrétiques au besoin (acétaminophène).
- Surveiller la température et l'évolution clinique.

Délirium

- Mécanisme : effet anticholinergique
- Signe de toxicité

Gestion :

- Augmenter lentement la dose pour le prévenir.
- Éliminer d'autres causes, vérifier les concentrations sériques de clozapine.
- Si la clozapine est en cause, cesser celle-ci et tout autre médicament avec propriétés anticholinergiques.
- Si la décision est prise de la reprendre, augmenter plus lentement.

Convulsions / myoclonies (3 à 5 %)

- Dose---dépendant
- Évaluer les symptômes pouvant évoquer des myoclonies : chute, trouble de l'équilibre, faiblesse musculaire, spasmes.

Gestion :

- Fractionner la dose en trois à quatre prises si myoclonies.
- Diminuer la dose jusqu'à disparition des symptômes.
- Suspendre la clozapine pour une crise généralisée puis reprendre progressivement.
- Vérifier les concentrations sériques de clozapine.
- Ajouter un anticonvulsivant tel que l'acide valproïque (éviter la carbamazépine).

Syndrome malin des neuroleptiques

- Rare
- Voir section sur les antipsychotiques.

Effets gastro---intestinaux :

Constipation (14 à 25 %)

- Mécanisme : effet anticholinergique
- Décès rapportés suite à iléus paralytique (28 cas avant 2007)

Gestion :

- Suggestions au patient :
 - Augmenter l'apport en fibres et l'hydratation (6 à 8 verres d'eau par jour)
 - Faire de l'exercice
- Interventions pharmacologiques :
 - Suggérer l'emploi de laxatifs (émollients, agents osmotiques, stimulants)
 - Cesser si présence d'iléus paralytique puis reprendre par la suite avec des laxatifs d'emblée

Sialorrhée (13 à 48 %)

- Mécanisme : agoniste M₄, antagonisme alpha₂ et diminution du réflexe de déglutition
- Habituellement au cours des premiers mois, mais peut persister
- Plus fréquent la nuit : peut mener à un risque d'aspiration

Gestion :

- Suggestions au patient :
 - Dormir sur le côté et placer une serviette sur l'oreiller
 - Mâcher de la gomme sans sucre pour augmenter la déglutition

- Interventions pharmacologiques :
 - Traitement topique (à privilégier) :
 - Atropine ophtalmique 1 % 1 à 2 gouttes sous la langue die à TID
 - Ipratropium nasal 0,03 % 1 à 2 vaporisations sous la langue die à TID
 - Débuter le soir, puis donner avant les repas si nécessaire.
 - Traitement systémique :
 - Benztropine 1 à 2 mg BID ou autres anticholinergiques
 - Clonidine 0,1 à 0,2 mg par jour

Xérostomie (5 à 6 %)

- Mécanisme : effet anticholinergique

Gestion :

- Mesures non pharmacologiques habituelles : bonbon ou gomme sans sucre, boire beaucoup d'eau, humidificateur, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})

Nausées (5 %)

- Mécanisme : ralentissement de la vidange gastrique, hypersalivation, effet direct sur l'hypothalamus
- Dans les 6 premières semaines ou plus tardivement

Gestion :

- Éliminer un problème hépatique.
- Fractionner la dose et donner la majeure partie au coucher.
- Tenter dompéridone 10 mg TID
- Antiémétique (attention aux effets anticholinergiques) : dimenhydrinate 50 mg QID PRN

Reflux/douleur gastrique (4 à 14 %)

- Plus fréquent dans les 6 premières semaines de

traitement Gestion :

- Traitement usuel : IPP, anti---H2, antiacide

Effets cardiovasculaires :

Hypotension (9 %) / Syncope (6 %)

- Mécanisme : effet alpha bloquant
- Le plus souvent orthostatique
- Se présente surtout en début de traitement, une tolérance se développe habituellement en 4 à 6 semaines.
- Les personnes âgées sont plus à risque.

Gestion :

- Suggestions au patient :
 - Se lever lentement.
 - Augmenter la prise de liquide et de sel.
 - Porter des bas support, remonter la tête du lit.
- Interventions pharmacologiques :
 - Débuter à faible dose, titrer lentement.
 - Surveiller TA coucher/debout.
 - En cas d'échec :
 - Fludrocortisone 0,05 mg à 0,3 mg die
 - Midodrine 2,5 à 10 mg TID aux 3 à 4 heures (dernière dose en après---midi)

Hypertension (4 %)

- Mécanisme : effet alpha2---bloquant
- Plus rare que l'hypotension
- Habituellement lors des 4 à 6 premières semaines, peut parfois persister.

Gestion :

- Débuter à faible dose, titrer lentement.
- Suivi TA, débuter traitement si nécessaire (bêta---bloquant, voir tachycardie).

Tachycardie (25 %)

- Mécanisme : réflexe à l'hypotension ou effet cardiaque direct anticholinergique
- Habituellement lors des 4 à 6 premières semaines, peut parfois persister
- Plus fréquent chez la personne âgée
- Augmentation du pouls de 10 à 15 battements par minute en moyenne

Gestion :

- Si symptomatique ou si > 120 battements par minute :
 - Diminuer la dose et augmenter de nouveau plus lentement
 - Utiliser un bêta---bloquant peu lipophile pour éviter les effets secondaires au niveau du système nerveux central, par exemple :
 - Acébutolol 100 mg BID
 - Aténolol 25 mg die
 - Bisoprolol 5 mg die
 - Métoprolol 25 mg BID
- Si persistant malgré traitement, cesser la clozapine.

Changements à l'ECG (30 %)

- Diverses variations de repolarisation : environ 30 % avec la clozapine comparé à 15 % avec les autres antipsychotiques
- Prolongation de l'intervalle QT_c relié à la dose:vérifier la présence de facteurs de risque.

Gestion :

- Faire un ECG de contrôle.
- Diminuer la dose au besoin ou cesser selon la sévérité.

Toxicité cardiovasculaire

- Myocardite, péricardite, épanchement péricardique, cardiomyopathies, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance mitrale (0,2 %)
- Myocardite : incidence de 0,06 %. Le risque est plus élevé au cours du premier mois de traitement.
 - Être à l'affût de certains signes et symptômes, surtout en début de traitement, tel que des signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, tachypnée, distension des jugulaires, œdème, ascite) ou autres tels que tachycardie persistante au repos, douleur thoracique, arythmie, fatigue, symptômes pseudogrippaux, fièvre inexpliquée.

Gestion :

- Si une toxicité cardiovasculaire est soupçonnée, nécessite une évaluation diagnostique urgente par un cardiologue.
- Cesser la clozapine si une myocardite est soupçonnée.
- Ne doit jamais être reprise chez les patients qui ont présenté une myocardite
- Pour une cardiomyopathie ou autre dysfonction cardiovasculaire, envisager l'arrêt de la clozapine.

Effets endocriniens :

Gain de poids (4 à 31 %)

- Surtout au cours de la première année de traitement
- 80 % des patients auront une augmentation du poids d'au moins 10 %.

Gestion :

- Diète
- Exercice
- Faire un suivi du poids et du tour de taille (voir Tableau 1).
- Référer à une nutritionniste au besoin.

Hyperglycémie/diabète

- Diabète de novo ou exacerbation d'un diabète préexistant

Gestion :

- Suggestions au patient :
 - Diète, exercice, perte de poids
- Interventions pharmacologiques :
 - Surveiller glycémie (voir Tableau 1).
 - Traiter au besoin.

Dyslipidémie

- Hausse du cholestérol et des triglycérides

Gestion :

- Effectuer un bilan lipidique (voir Tableau 1).
- Traitement usuel (statine ou autre)

Tableau 1 : Surveillance de base des effets secondaires endocriniens

	Bilan de base	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
Bilan lipidique	√		√	√	√
Glycémie	√	√		√	√
IMC, poids, tour de taille	√	√	√	√	√

Effets hépatiques :

Hépatite fulminante (1 %) / Élévation des enzymes hépatiques (30 %)

- Une élévation bénigne et transitoire peut être observée au cours des premiers mois de traitement.

Gestion :

- Surveiller la fonction hépatique.
- Cesser la clozapine si élévation > 3 fois la normale, reprendre par la suite avec surveillance plus étroite.

Effets génito---urinaires :

Énurésie / incontinence urinaire (1 %)

- Mécanisme : effet sédatif, anticholinergique et antagoniste adrénergique
- Surtout en début de traitement, peut persister
- Plus fréquent la nuit

Gestion :

- Suggestions au patient :
 - Éviter les liquides le soir, uriner avant d'aller au lit.
- Intervention pharmacologiques:
 - Oxybutinine 5 mg die à TID
 - Desmopressine per os 0,1 à 0,4 mg HS (surveiller la natrémie)

Effets hématologiques :

Agranulocytose (1 %), neutropénie (3 %)

- Non relié à la dose
- Principalement dans les 6 premiers mois
- Code jaune (une des situations suivantes) :
 - $2,0 \times 10^9 / L \leq \text{leucocytes} < 3,5 \times 10^9 / L$
 - $1,5 \times 10^9 / L \leq \text{neutrophiles} < 2,0 \times 10^9 / L$
 - Baisse unique cumulative des leucocytes $\geq 3,0$ et que la valeur tombe $< 4,0$ au cours des quatre dernières semaines
 - Baisse unique cumulative des neutrophiles $\geq 1,5$ et que la valeur tombe $< 2,5$ au cours des quatre dernières semaines
 - Présence de symptômes pseudogrippaux ou fébriles
- Code rouge (une des situations suivantes) :
 - Leucocytes $< 2,0 \times 10^9 / L$
 - Neutrophiles $< 1,5 \times 10^9 / L$

Gestion :

- Code jaune :
 - Effectuer une FSC bihebdomadaire jusqu'à normalisation.
 - Surveiller les signes d'infection.
 - Poursuivre ou cesser le traitement selon le jugement du prescripteur.
 - Envisager l'ajout de lithium.
- Code rouge :
 - Cesser la clozapine et confirmer le code rouge avec une seconde FSC.
 - Aviser le prescripteur, ne pas reprendre la clozapine.
 - Effectuer une FSC die jusqu'à un code jaune puis bihebdomadaire jusqu'à normalisation.
 - Envisager l'utilisation de filgrastim 300 mcg SC die selon l'évolution clinique, si leucocytes $< 1,0 \times 10^9 / L$ ou neutrophiles $< 0,5 \times 10^9 / L$.

Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire (0,02 à 0,05 %)

- Risque augmenté par rapport à la population générale

Gestion :

- Éviter l'immobilisation.
- Être à l'affût de signes et symptômes de TVP et d'EP.

Les stabilisateurs de l'humeur

Lithium :

Effets neurologiques :

Tremblements (50 %), problèmes de mémoire (28 %), céphalées (20 %), confusion, fatigue, faiblesse généralisée, étourdissements

Gestion :

- Attendre
- Diviser la prise des doses à BID
- Tremblements : espacer la dose, bêta---bloqueur (propranolol)

Effets ophtalmiques :

Vision brouillée, nystagmus

- Souvent signe de
toxicité

Gestion :

- Examen ophtalmique

Effets gastro---intestinaux :

Nausées (50 %), vomissements (20 %), diarrhée (20 %), douleurs abdominales, goût métallique, salivation excessive

Gestion :

- Si beaucoup de nausées ou vomissements : prendre en mangeant

Effets cardiovasculaires :

Arythmies cardiaque (28 à 40 %), bradycardie, mort subite, hypotension,

œdème Gestion :

- ECG pré---initiation chez patients à risque

Effets endocriniens :

Gain de poids (60 %, 25 % des patients vont gagner > 4 kg, le gain du poids moyen est de 8 kg), hypothyroïdie (34 %, souvent durant la première année), goître, hyperparathyroïdie, irrégularité du cycle menstruel (15 %), diabète, hyperglycémie

Gestion :

- Hypothyroïdie : lévothyroxine
- Gain de poids : MNP (diète adéquate, exercice)

Effets rénaux :

Polyurie et polydipsie (60 %, dose---dépendant), diminution de la filtration glomérulaire, insuffisance rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie

Gestion :

- Polyurie, polydipsie : limiter la consommation de liquide, diviser la dose

Effets dermatologiques :

Sécheresse de la peau, alopécie, acné, aggravation du psoriasis, prurit, folliculite, pigmentation des ongles (rapports de cas)

Gestion :

- Crème hydratante régulièrement, corticostéroïdes topiques pour le psoriasis

Effets musculo---squelettiques :

Arthralgie, arthrite, douleurs articulaires multiples, irritabilité musculaire, faiblesse musculaire, hypertonie musculaire (signe potentiel de toxicité)

Gestion :

- Évaluation physique par le médecin

Effet génito---urinaires et sexuels :

Problèmes sexuels (10 %), dysfonction sexuelle, diminution de la libido

Gestion :

- Attendre
- Éloigner la dose le plus possible des activités sexuelles
- Inhibiteur de la phosphodiesterase---5

Acide valproïque :

Effets neurologiques (2 à 10 %)

Ataxie, vertige, diplopie, tremblements, sédation, céphalée, fatigue, insomnie, agitation.

Gestion:

- Sédation: diminuer la dose et cesser si nécessaire. Peut être un signe d'insuffisance hépatique
- Autre: augmenter la dose plus lentement, diminuer dose ou substituer.

Effets gastro-intestinaux (10 à 30 %)

Diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie

Gestion:

- Prendre en mangeant ou après avoir mangé.
- Si intolérabilité, diminuer dose ou substituer.

Effets endocriniens (2 %):

Gain ou perte de poids, alopecie (jusqu'à 5 %), débalancements menstruel, polyurie, polydipsie, hyperammoniémie, oedème

Gestion:

- Alopecie: suivre sans modifier la dose (effet transitoire, cheveux repousse en 6 à 12 semaines). Une diminution de dose peut être envisagée si possible. Vérifier niveau de zinc et de cuivre si possible (peuvent mener à une perte de cheveux en association avec valproate si déficience)
- Gain ou perte de poids: mesures non pharmacologiques (diète adéquate, exercice physique). Si altération de poids trop importante, substituer pour un autre médicament.
- Oedème : cesser médication. Symptômes se rétablissent très rapidement.
- Autre : substituer médicament.

Lamotrigine :

Effets neurologiques :

Céphalées (29 %), étourdissements (7 à 54 %), somnolence (9 à 17 %), asthénie (2 à 8 %), insomnie (5 à 10 %), tremblements (4 à 10 %), ataxie (2 à 11 %), incoordination (6 à 7 %), anxiété (4 %), irritabilité (3 %), douleurs musculaires et articulaires (2 à 3 %), méningite aseptique (< 0,01 %)

Gestion :

- Céphalées : mesures usuelles : acétaminophène, ibuprofène
- Étourdissements : dose---dépendant
 - Donner la majorité de la dose le matin
 - Tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
- Somnolence et asthénie :
 - Éviter autres médicaments avec effet sédatif
 - Titrer lentement
 - Fractionner la dose, donner la majeure partie au coucher
- Insomnie : dose---dépendant
 - Donner la majorité de la dose le matin
 - Tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
 - Donner un hypnotique, tel que benzodiazépine ou hypnotique en «Z»
- Tremblements :
 - Éviter l'anxiété et les stimulants, tel que le café
 - Tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
 - Si traitement nécessaire : beta---bloqueur non sélectif, tel que le propranolol
- Ataxie, incoordination : tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
- Anxiété, irritabilité :
 - Titrer la dose lentement
 - Tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
- Douleurs musculaires et articulaires : tenter de diminuer la dose ou changer d'agent
- Méningite aseptique : Céphalées, fièvre, frissons, rigidité de la nuque, nausées, vomissements, confusion
 - Cesser la lamotrigine, ne pas reprendre

Effets ophtalmiques :

Diplopie (24 à 49 %), vision brouillée (11 à 25 %), nystagmus (2 %)

- Dose---dépendant

Gestion :

- Tenter de diminuer la dose ou changer

d'agent Effets gastro---intestinaux :

Nausées (7 à 25 %), vomissements (5 à 20 %), diarrhée (6 à 11 %), xérostomie (6 %), constipation (4 %)

Gestion :

- Nausées et vomissements :
 - Éliminer problème hépatique
 - Donner la majeure partie de la dose au coucher
 - Antiémétique (attention aux effets anticholinergiques) : dimenhydrinate 50 mg QID PRN
 - Dompéridone 10 mg TID
- Diarrhée :
 - Réhydratation
 - Débuter à faible dose, titrer la dose lentement
- Xérostomie : mesures non pharmacologiques habituelles : bonbon ou gomme sans sucre, boire beaucoup d'eau, humidificateur, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})
- Constipation :
 - Augmenter apport en fibres et hydratation (6 à 8 verres d'eau par jour)
 - Faire de l'exercice
 - Suggérer l'emploi de laxatifs (émollients, agents osmotiques, stimulants)

Effets respiratoires :

Rhinite (7 à 14 %), pharyngite (10 %)

Gestion :

- Mesures usuelles : acétaminophène pour la douleur, pastilles, solution saline

Effets cardiovasculaires :

Allongement de l'intervalle PR

- Un essai clinique a démontré un allongement statistiquement significatif de l'intervalle PR mais non cliniquement significatif

Gestion :

- Utiliser avec prudence chez les patients présentant des anomalies de la conduction cardiaque et chez ceux qui prennent en concomitance des médicaments réduisant la conduction auriculoventriculaire

Effets hépatiques :

Augmentation des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (< 0,01 %)

Gestion :

- Cesser la lamotrigine si élévation > 3 fois la normale, reprendre par la suite avec surveillance plus étroite

Effets dermatologiques :

Rash (10 %), syndrome de Stevens---Johnson (0,1 à 0,8 %), nécrolyse épidermique toxique (0,1 à 0,8 %), érythème multiforme (< 0,1 %)

- Risque augmenté lorsque combiné avec l'acide valproïque et chez les femmes
- Apparaît habituellement lors des 8 premières semaines.

Gestion :

- Débuter à faible dose, titrer la dose lentement.
- Éviter nouveaux médicaments, nourriture, cosmétiques et changement de détergent, déodorant, assouplisseur lors des 3 premiers mois.
- Éviter les coups de soleil.
- Si le rash est accompagné de symptômes systémiques tel que fièvre ou d'atteinte des muqueuses, diriger le patient vers l'urgence.

Effets génito---urinaires et sexuels :

Dysménorrhée (5 à 7 %), troubles menstruels (5 %), vaginite (4 %)

Gestion :

- Diriger vers le médecin pour éliminer autre cause

Effets hématologiques :

Neutropénie, hématomèse, anémie hémolytique, thrombocytopénie, pancytopenie, anémie aplasique (0,1 %)

Gestion :

- Diriger vers le médecin si soupçonné.

Les hypnotiques

Benzodiazépines :

Effets neurologiques:

- Effets secondaires au niveau du système nerveux central sont dose---dépendants
 - Somnolence / fatigue
 - Étourdissements
 - Céphalées
 - Asthénie
 - Ataxie
 - Amnésie antérograde
 - Confusion
 - Diminution des facultés mentales
- Apparaissent souvent dans les premiers jours
 - peuvent diminuer par la suite.
- Incidence varie d'un agent à un autre
- Tenter de diminuer la dose ou de changer d'agent,
 - Favoriser BZD à courte durée d'action
 - Chez la personne âgée, privilégier les benzodiazépines glucuroconjugées
 - Lorazépam
 - Oxazépam
 - Témazépam

En ordre approximatif de demi---vie :

Durée d'action courte : triazolam

Durée d'action intermédiaire: oxazépam, témazépam, lorazépam, alprazolam, bromazépam
Durée d'action longue : nitrazépam, clonazépam, flurazépam, chlordiazépoxyde, diazépam, clorazépate

Hypnotiques en «Z» : zopiclone et zolpidem :

Effets neurologiques :

En général, moins d'effets secondaires au niveau du système nerveux central que les benzodiazépines. L'effet secondaire le plus commun avec le zopiclone est le goût amer.

Effets gastro---intestinaux :

Goût amer, xérostomie

- Lié à une excrétion salivaire du zopiclone

Gestion :

- Avoir une bonne hygiène buccodentaire
- Xérostomie : mesures non pharmacologiques habituelles : bonbon ou gomme sans sucre, boire beaucoup d'eau, humidificateur, substitut de salive (Mouth Kote^{MD}, Moistir^{MD})
- Tenter de diminuer la dose ou de changer d'agent

Références

- Anonyme. Rx Vigilance, [cédérom]. Repentigny: Vigilance Santé Inc. Version mai 2013.
- Aronson JK. Meyler's side effects of psychiatric drugs: Elsevier Science Limited; 2009.
- Bazire S. Psychotropic drug directory 2012: the professionals' pocket handbook and aide memoire: Lloyd---Reinhold Communications; 2012.
- Cooke MJ, Waring WS. Citalopram and cardiac toxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 April;69(4):755---60. PubMed PMID: 2013265241. English.
- Citalopram (Celexa) and QT interval prolongation. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2012 03 Sep;54(1398):71---2. PubMed PMID: 2012553883. English.
- Département clinique de pharmacie. La clozapine : guide d'utilisation. Québec:2012. 60 p.
- Deshmukh A, Ulveling K, Alla V, Abuissa H, Airey K. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram. *Texas Heart Institute Journal*. 2012;39(1):68---70. PubMed PMID: 2012562144. English.
- Gerald K. McEvoy, Pharm.D., ed. 2013. AHFS Drug Information®. Bethesda, MD. American Society of Health---System Pharmacists, Inc. ISBN 978---1---58528---247---0. ISSN 8756---6028. STAT!Ref Online Electronic Medical Library. <http://online.statref.com/document.aspx?fxid=1&docid=737>. Consulté le 20 mai 2013.
- Grenier, J. Tremblements induits par les médicaments. *L'actualité pharmaceutique* [En ligne]. Avril 2012 [Cité le 1er mai 2013]; [5 p.]. Disponible: http://www.professionsante.ca/files/2012/04/LAPno3_avril---2012_formationContinuee.pdf
- Goldberg JF, Ernst CL, Stahl SM. *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications*: Amer Psychiatric Pub Incorporated; 2012.
- Guo J, Guo JJ, Kelton CM, Wigle PR. Estimating the association between QT prolongation and SSRI utilization from the FDA's adverse event reports. *Value in Health*. 2013 May;16 (3):A63. PubMed PMID: 71061424. English.
- Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. In : UpToDate, Roy---Byrne PP (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013. Consulté le 25 mai 2013.
- Hirsch M, Birnbaum RJ. Tricyclic and tetracyclic drugs for treating depressed adults In : UpToDate, Roy---Byrne PP (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013. Consulté le 25 mai 2013.
- Jibson MD. First---generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. In : UpToDate, Marder S (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013. Consulté le 24 mai 2013.

Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. In : UpToDate, Marder S (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013. Consulté le 24 mai 2013.

Kelly K, Posternak M, Alpert JE. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(4):409-18. PubMed PMID: 19170398. Pubmed Central PMCID: 3181894.

L'Association des pharmaciens du Canada. e-CPS. [En ligne]. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2013 [cité le 1er mai 2013]. Disponible: <http://www.e-therapeutics.ca/>

Lexicomp [En ligne]. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. [Cité le 1er mai 2013]. Disponible: <http://www.lexi.com/>

Medscape [En ligne]. New York: WebMD LLC; c1994-2013 [Cité le 1er mai 2013]. Disponible: <http://www.medscape.com/>

Naik BS, Shetty N, Maben EVS. Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine*. 2010 June;21(3):240-3. PubMed PMID: 2010276498. English.

Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: An analysis of 102 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008 May;69(5):759-68. PubMed PMID: 2008291661. English.

Santé Canada. Celexa (citalopram) – Association à des anomalies du rythme cardiaque – Pour le public Montréal, Canada: Santé Canada; 2012 [updated 04 mars 2013; cited 2013 28 mai]. Available from: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/16887a-fra.php>

Stahl SM, Grady MM. *The Prescriber's Guide*: Cambridge University Press; 2011.

Stevens JC PM. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005.

Taylor D, Paton C, Kapur S, South London and Maudsley NHS Trust, Taylor D. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 11th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2012. xiii, 666 p.

Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christe G, Chahine M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Frontiers in Pharmacology*. 2012;3 MAY(Article 76). PubMed PMID: 2013158821. English.

Virani AS, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*: Hogrefe Publishing GmbH; 2011.