

# Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

FORMATION CONTINUE 2012-2013

**VENDREDI 7 DÉCEMBRE 2012**

15h30

SÉANCE PLÉNIÈRE DE L'APRÈS-MIDI

## **Psychotropes : nouveautés de A à Z**



Docteur Claude Blondeau  
Psychiatre  
Pavillon Albert-Prévost



## Nouvelles molécules: indications officielles et avenues thérapeutiques

---

---

---

---

---

### Antipsychotiques atypiques

|                         | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>2c</sub> | 5-HT <sub>1A</sub> | alpha2 | D2   | alpha1 | M1   | H1   |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|------|--------|------|------|
| Olanzapine (Zyprexa)    | +++                | +++                | -                  | ++     | +++  | +++    | ++++ | ++++ |
| Quétiapine (Seroquel)   | ++                 | +                  | +                  | +++    | ++   | ++++   | ++   | +++  |
| Risperidone (Risperdal) | ++++               | +++                | -                  | ++++   | ++++ | ++++   | +    | +++  |
| Ziprasidone (Zeldox)    | ++++               | ++++               | +++                | -      | ++++ | +++    | -    | ++   |
| Aripiprazole (Abilify)  | +++                | +++                | +++                | -      | ++++ | +++    | -    | ++   |
| Asenapine (Saphris)     | ++++               | ++++               | ++++               | ++++   | ++++ | ++++   | +    | +++  |
| Lurasidone (Latuda)     | ++++               | ++                 | ++++               | +++    | ++++ | +++    | +    | +    |

++++: très grande affinité  
- : aucune affinité

 : Agoniste

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Aripiprazole (Abilify)

- Indications (Santé Canada):
  - Schizophrénie et troubles psychotiques (2009)
  - Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire de type 1 (2009)
  - Monothérapie ou combinée avec lithium ou acide valproïque

---

---

---

---

---

---

---

## Aripiprazole (Abilify)

- Indications (Santé Canada):
  - Schizophrénie chez les adolescents âgés entre 15 et 17 ans (novembre 2011)
  - Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire de type 1 chez les adolescents âgés entre 13 et 17 ans (mars 2012)
    - Monothérapie ou combinée avec lithium ou acide valproïque

---

---

---

---

---

---

---

---

## Aripiprazole (Abilify)

- Mécanismes d'action:
  - Antagoniste 5-HT<sub>2a/2c</sub>
  - Agoniste partiel 5-HT<sub>1a</sub>
  - Agoniste partiel D<sub>2</sub> (idem à pramipexole (Mirapex))
  - Peu d'affinité pour H<sub>1</sub> et muscarinique
- Dose: 10 à 30 mg die (selon indication)
- T<sub>1/2</sub>: 3 jours (:2 sem pour atteindre équilibre plasmatique)
- CYP 2D6>3A4
- Effets secondaires: Akathisie à surveiller (15-25%)
  - risp, zip, ari > olanz > quét, cloz

---

---

---

---

---

---

---

---

## Asénapine (Saphris)

- Indications (Santé Canada):
  - Schizophrénie et troubles psychotiques
  - Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type 1
    - Monothérapie ou combinée avec lithium ou acide valproïque

---

---

---

---

---

---

---

---

## Asénapine (Saphris)

- Mécanismes d'action
  - Antagoniste D2, 5-HT<sub>2a/2c</sub>, 5-HT<sub>7</sub>
  - Agoniste partiel 5-HT<sub>1a</sub>
- Dose: 5-10 mg BID (selon indication)
  - Formulation sublinguale (faible biodisp si avalé)
  - Pas d'eau ni nourriture 10 min avant et après

---

---

---

---

---

---

---

---

## Asénapine (Saphris)

- Développé à partir de la miansérine (un antidépresseur avec action antagoniste alpha<sub>2</sub>)
  - ...tout comme la mirtazapine (Remeron)...
- T<sub>1/2</sub>: 24h
- CYP 1A<sub>2</sub>; Inhibiteur (faible) 2D<sub>6</sub>
- Effets secondaires: Mauvais goût, SEP à surveiller (entre olanzapine et risperidone)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Iloperidone (Fanapt)

- Ne sera pas mis en marché au Canada.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lurasidone (Latuda)

- Indications (Santé Canada):
  - Schizophrénie et troubles psychotiques
  - Demande sous peu pour MAB

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lurasidone (Latuda)

- Mécanismes d'action:
  - Antagoniste D2 et 5-HT<sub>2a/2c</sub>
  - Agoniste partiel 5-HT<sub>1a</sub> (buspirone...)
  - Peu d'affinité pour H1 et muscarinique
  - Antagoniste 5-HT<sub>7</sub> (également: Qu, Ris, Zip, Asén, Dési, Fluox...)
- Débuter à 40 mg, viser 80 mg (max 120 mg)
- T<sub>1/2</sub>: 18h
- CYP 3A4
- Prendre avec nourriture pour ↑biodisponibilité

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ziprasidone (Zeldox)

- Indications (Santé Canada):
  - Schizophrénie et troubles psychotiques (2007)
  - Traitement aigu des épisodes maniaque ou mixtes associés au trouble bipolaire de type 1 (2008)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ziprasidone (Zeldox)

- Mécanismes d'action:
  - Antagoniste D2 et 5-HT2a/2c
  - Agoniste partiel 5-HT1a
  - Peu d'affinité pour H1 et muscarinique
- Débuter à 20-40 mg BID, max 80 mg BID
- T1/2: 7h
- CYP 3A4
- Prendre avec nourriture pour biodisponibilité

---

---

---

---

---

---

---

---

### EDM: stratégies de potentialisation avec les antipsychotiques atypiques

|                         | DOSES (mg) |         |
|-------------------------|------------|---------|
|                         | EDM        | SCZ     |
| Olanzapine (Zyprexa)    | 5-10       | 20      |
| Risperidone (Risperdal) | 0,5-2      | 4       |
| Quétiapine (Seroquel)   | 100-250    | 600-800 |
| Aripiprazole (Abilify)  | 2-10       | 30      |
| Asénapine (Saphris)     | 5-10?      | 20      |
| Lurasidone (Latuda)     | 20-40?     | 160     |

-Nelson et Papakostas, 2009

---

---

---

---

---

---

---

---

### EDM: Potentialiser avec un antipsychotique atypique

**Table 11**  
Recommendations for non-response and incomplete response to an initial antidepressant.

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch to an agent with evidence for superiority</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duloxetine [Level 2]</li> <li>• Escitalopram [Level 1]</li> <li>• Milnacipran [Level 2]</li> <li>• Mirtazapine [Level 2]</li> <li>• Sertraline [Level 1]</li> <li>• Venlafaxine [Level 1]</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazole [Level 1]</li> <li>• Lithium [Level 1]</li> <li>• Olanzapine [Level 1]</li> <li>• Risperidone [Level 2]</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second-line                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul> </li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bupropion [Level 2]</li> <li>• Mirtazapine/mianserin [Level 2]</li> <li>• Quetiapine [Level 2]</li> <li>• Triiodothyronine [Level 2]</li> <li>• Other antidepressant [Level 3]</li> </ul>            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch to an agent with evidence for superiority, but with side effect limitations</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptyline [Level 2]</li> <li>• Clomipramine [Level 2]</li> <li>• MAO inhibitors [Level 2]</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Third-line                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul> </li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buspirone [Level 2]</li> <li>• Modafinil [Level 2]</li> <li>• Stimulants [Level 3]</li> <li>• Ziprasidone [Level 3]</li> </ul>   |

-CANMAT depression guidelines 2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #1

- Patiente 56 ans, quatrième EDM
- Tristesse, irritabilité, anhédonie, anergie, idées suicidaires
- **Insomnie initiale** (1-1h30)
- **Anxiété** importante durant le jour
- Observante
- Habitudes: s/p

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #1

- Essais pour cet épisode:
  - **Celexa** ad 40 mg, x1 mois
  - **+Wellbutrin XL** ad 300 mg, x1 mois
  - **Effexor-XR** ad 300 mg po AM
  - **+Remeron** ad 45 mg, cessé car prise de poids (20 lbs)
- Demeure symptomatique avec Effexor-XR

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #1

- Options:
  - **+Risperidone (Risperdal)**: débiter 0,5 mg BID, à augmenter q1-2 sem ad max 2 mg die, selon tolérance et réponse; fragmenter dose en TID/BID ou garder HS seulement, selon anxiété résiduelle le jour et/ou insomnie
  - Bilan sanguin à compléter avant, incluant **prolactine** et **bilan lipidique**

---

---

---

---

---

---

---

---



## Illustration clinique #1

- Options:
  - +Quétiapine-XR (Seroquel-XR):** débiter 50 mg HS, à augmenter q1-2 sem ad max 250 mg die, selon tolérance et réponse;
  - +Quétiapine régulière 25 mg 1-2co PRN** ad TID selon anxiété résiduelle diurne ou insomnie
  - Bilan sanguin à compléter avant, incluant prolactine et bilan lipidique

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #2

- Tableau dépressif, mais sans insomnie initiale ni anxiété importante durant le jour
- Surtout anergie et anhédonie
  - +Aripiprazole (Abilify):** débiter 2 mg AM, à augmenter q2-3 sem ad max 10 mg, selon tolérance et réponse;

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antipsychotiques atypiques: effets secondaires principaux

- ANTICHOLINERGIQUES**
  - Bouche sèche, constipation, rétention urinaire, vision embrouillée, troubles de mémoire, confusion
- SÉDATION**
- HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE**
- DYSPHORIE**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Antipsychotiques atypiques: effets secondaires principaux

- **SYMPTÔMES EXTRAPYRAMIDAUX**

- *Parkinsonisme* (rigidité, tremblement, akinésie...)
- *Dystonie*
- *Akathisie*
- *Dyskinésie tardive*

---

---

---

---

---

---

---

---

### Antipsychotiques atypiques: effets secondaires principaux

- **HYPERPROLACTINÉMIE**

- **\*SYNDROME MÉTABOLIQUE\*** (3 critères/5)

- Taux de triglycérides  $\geq 1,7$  mmol/L
- Taux de cholestérol HDL  $< 1$  mmol/L (H) et  $< 1,3$  (F)
- Glycémie à jeun  $\geq 5,7$  mmol/L
- Tension artérielle  $\geq 130/85$
- Tour de taille  $> 102$  cm (H) et  $> 88$  cm (F)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Message clé

\*\*\* Ne pas oublier les antipsychotiques atypiques en tant que stratégie de potentialisation pour les dépressions résistantes \*\*\*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zolpidem (Sublinox)

- Indication: traitement de courte durée (7-10 jours) pour soulager l'insomnie
- Mécanisme d'action: modulateur allostérique positif  $\alpha/n$  GABA-A ( $\alpha$ -1)
- Dose: 10 mg
  - pas de plus faible teneur destinée aux personnes âgées
  - ne peut être coupé en deux
- **Phénomène de tolérance moins important qu'avec benzos**
- **Pas de somnolence le matin**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zolpidem (Sublinox)

- Effets secondaires:
  - Amnésie
  - **Comportements complexes liés au sommeil** (rare mais potentiellement dangereux)
    - les patients se lèvent sans être complètement réveillés et entreprennent, sans en être conscients, des activités dont ils ne gardent aucun souvenirs le lendemain (par ex: conduire un véhicule)
    - cesser la Rx si ces comportements apparaissent

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zolpidem (Sublinox)

- **Contre-indications :**
  - Pts qui présentent des ATCDs personnels ou familiaux de somnambulisme
  - Avec la prise d'alcool

---

---

---

---

---

---

---

---



## Médicaments d'exception codifiés

| NOM   | CODE                                | CONDITIONS                                       | Indications   |
|---|-------------------------------------|--|---|
| <b>Adderal XR</b> (sels mixtes d'amphétamine) | SN 103 (enfants)<br>SN132 (adultes) | Méthyphénidate CA ou dexamphétamines Ø efficaces | TDAH  |
| <b>Vyvanse</b> (lisdexamphétamine)            |                                     |  |   |
| <b>Concerta</b> (méthyphénidate LA 12h)       |                                     |  |   |
| <b>Modafinil</b> (Alertec)                    | SN62                                | Méthyphénidate CA ou dexamphétamines Ø efficaces | Hypersomnolence (narcolepsie), hypersomnie idiopathique |
|   | SN63                                | Symptômes persistents malgré CPAP                | Hypersomnolence (SAHS)                                  |

---

---

---

---

---

---

---

---

## Médicaments d'exception codifiés

| NOM   | CODE | CONDITIONS   | Indications        |
|---|------|--|--------------------|
| <b>Paliperidone IM</b> (Invega Sustenna),<br><b>Risperdal IM</b> (Risperdal Consta) | SN94 | Problème d'observance avec la prise d'AP oral                        | Psychose/MAB       |
|   | SN95 | AP injectable conventionnel non toléré                               | Psychose/MAB       |
| <b>Oxcarbazépine</b> (Trileptal)  | SN96 | Traitement de l'épilepsie  | Épilepsie          |
|   | SN97 | Intolérance, contre-indication ou échec avec cabamazépine (Tegretol) | Épilepsie/MAB      |
| <b>Cabergoline</b> (Dostinex)   | SN46 | Bromocriptine ou quinagolide inefficace                              | Hyperprolactinémie |

---

---

---

---

---

---

---

---

## Médicaments d'exception codifiés

| NOM                                 | CODE | CONDITIONS  | Indications   |
|-------------------------------------|------|---|---|
| <b>Diphenhydramine</b> (co de 25mg) | SN50 | Traitement adjuvant de certains troubles psychiatriques<br><br>* Ø acceptés: Diagnostiques ou justifications reliés aux propriétés antihistaminiques, antiémétiques et antispasmodiques | Insomnie, traitements des symptômes extrapyramidaux |

---

---

---

---

---

---

---

---





# Illustration clinique #3

- Au RV de suivi en clinique externe, la patiente vous annonce qu'elle ne peut payer la médication...
- Vous souhaitez maintenir la duloxétine. Quelles sont vos options?

## Formulaire patient d'exception

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Province de Québec** **Demanda d'autorisation de paiement**  
**Measu de palent d'exception** **AIDE**

**Duloxétine**

**Important :** Pour une première demande, remplir les sections 1, 2, 3 et 4. Pour une demande de renouvellement remplir les sections 1, 2, 3 et 6.

1- Personne assurée / 2- Prescripteur autorisé

3- Médicament visé par la demande: **Duloxétine**

4- Justification de la demande: **A dépressif**

Période prévue du traitement: **1 an**

| TYPE D'ACTIVITES     | DEGRE DE LIMITATION    |
|----------------------|------------------------|
| 1 - Activité limitée | 1 - Limitation modérée |
| 2 - Activité limitée | 2 - Limitation grave   |
| 3 - Activité limitée | 3 - Limitation grave   |
| 4 - Activité limitée | 4 - Limitation grave   |

Remboursé seulement si ≤ 60 mg

Tr dépressif majeur ou Tr anxieux généralisé

Période 1 an

≥1 limitation à 3 (modéré) ou 4 (grave)

Essai infructueux de 2 autres classes d'antidépresseur





## Illustration clinique #4

- Patiente de 34 ans, EDM
- Amélioration avec ↑citalopram 30 mg
- Mais ↑ significative des effets secondaires (étourdissement et céphalée)
- La patiente refuse une autre classe d'antidépresseurs
- Vous voulez changer le citalopram pour l'**escitalopram (Cipralex)**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #5

- Un patient de 55 ans souffre d'un trouble dépressif majeur récurrent, 5<sup>ème</sup> épisode
- Amélioration avec venlafaxine 150 mg die
- ↓ symptômes se poursuit à 225 mg, mais ↑ des effets secondaires (diaphorèse, céphalées)
- Vous voulez changer la venlafaxine pour la **desvenlafaxine (Pristiq)**
- La patiente n'est pas assurée pour cette Rx

---

---

---

---

---

---

---

---

## Illustration clinique #6

- Une patiente entre en rémission d'un EDM avec **escitalopram (Cipralex)** 20 mg + bupropion-XL (Wellbutrin-XL) 300 mg...
- ...mais elle perd son emploi et n'a plus d'assurance pour payer l'escitalopram....

---

---

---

---

---

---

---

---



● **Autres options pour l'escitalopram:**

**Programme « main dans la main »** (Lundbeck)

- Pour 5 de vos patients max (en rotation)
- Pour pts sans assurance + moyens \$ limités
- Rx pour 3 mois à chaque fois
- « Tremplin » possible vers le pt d'exception

**Échantillons:**

**\*\*\*Ne pas oublier de le mentionner sur vos prescriptions afin d'éviter les erreurs!**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Formulaire: pt d'exception**

- Celui qui fera l'analyse de la demande n'est souvent ni un médecin ni un professionnel de la santé, donc:
  - Détailler votre demande
  - Utiliser des échelles pour étayer (ex: MADRS, GAD-7, Sheehan Disability Scale...)
- Si refus, un appel à l'agent responsable fait très souvent la différence

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

*Pour évaluer la sévérité d'un EDM: Échelle MADRS*

*(Montgomery Asberg Depression Rating Scale)*

| Signs and symptoms of depression |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Apparent sadness              | 6. Concentration difficulties |
| 2. Reported sadness              | 7. Lassitude                  |
| 3. Inner tension                 | 8. Inability to feel          |
| 4. Reduced sleep                 | 9. Pessimistic thoughts       |
| 5. Reduced appetite              | 10. Suicidal thoughts         |

- Validée pour dépression UNIPOLAIRE seulement
- Patients non hospitalisés (vs Hamilton)
- 10 items
- Pointage 0-6 pour chacun
- Rémission: <10-12; Modérée: 22; Marquée: 30-40; Sévère >40
- Très sensible au changement
- Facile à utiliser

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Classes d'antidépresseurs

- Antidépresseurs tricycliques (TCA)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase de type A (RIMA)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN)
- Agent qui augmente la dopamine et la noradréline (Wellbutrin)
- Agents noradrénergique et sérotonine spécifique (Mirtazapine, Remeron, ANaSS)
- Inhibiteurs de la recapture de la noradréline

---

---

---

---

---

---

---

---

## ISRS

|      | Noms                     | Doses     | Recapture 5-HT | Recapture NA | Recapture DA | Blocage Ach |
|------|--------------------------|-----------|----------------|--------------|--------------|-------------|
| 2002 | Escitalopram (Cipralext) | 10-20 mg  | ++++           | +            | -            | +           |
| 1998 | Citalopram (Celexa)      | 10-40 mg  | ++++           | +            | -            | +           |
| 1993 | Fluvoxamine (Luvox)      | 50-300 mg | ++++           | ++           | +/-          | +/-         |
| 1993 | Paroxétine (Paxil)       | 10-60 mg  | +++++          | +++          | +            | +++         |
| 1991 | Sertraline (Zoloft)      | 50-200 mg | ++++           | ++           | ++           | ++          |
| 1987 | Fluoxétine (Prozac)      | 10-80 mg  | ++++           | ++           | +            | ++          |

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nouveaux antidépresseurs

|                          | Recapture Na | Recapture 5-HT | Recapture Da | Blocage 5-HT2 | Blocage Ach | Blocage H1 | Blocage alpha-1 | Blocage alpha-2 |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|-------------|------------|-----------------|-----------------|
| Venlafaxine (Effexor)    | +++          | ++++           | +            | +/-           | -           | -          | -               | +/-             |
| Desvenlafaxine (Pristiq) | +++          | ++++           | +/-          | +/-           | -           | -          | -               | +/-             |
| Duloxétine (Cymbalta)    | ++++         | +++++          | ++           | -             | +           | +          | +               | -               |
| Mirtazapine (Remeron)    | ++           | +              | -            | ++++          | ++          | +++++      | ++              | ++++            |
| Bupropion (Wellbutrin)   | +            | +/-            | +?           | +/-           | +/-         | +          | +               | +/-             |

---

---

---

---

---

---

---

---



## Antipsychotiques

- Olanzapine (Zyprexa): Ø x 2004
- Risperidone (Risperdal): Ø x 2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antidépresseurs

- Citalopram (Celexa): Ø
- Escitalopram (Cipralext): Ø
- Paroxétine (Paxil): Ø
- Venlafaxine (Effexor-XR): Ø
- Bupropion (Wellbutrin): Ø
  - 2008: Prévention de EDM avec caractère saisonnier.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antidépresseurs

- Duloxétine (Cymbalta):
  - Avril 2011: Prise en charge de la douleur associée à la lombalgie chronique;
  - Juillet 2012: Prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou.

---

---

---

---

---

---

---

---





## Risques: doses et âges

- **Escitalopram (Cipralex)**
  - 20 mg max recommandé (donc, idem)
  - Allongement QTc:
    - 10 mg: ↑4,3 ms
    - 20 mg: ↑6,6 ms
    - 30 mg: ↑10,7 ms (vs ↑18,5 ms avec citalopram 60 mg)
  - **Aucun avis de Santé Canada a/s du QTc**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risques: doses et âges

- Tartrate de zolpidem (Sublinox):
  - Non recommandé chez >65 ans

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risques: doses et âges

- Principe général: « Start slow, go slow »
- Avec l'âge: ↑Polypharmacie
  - ↑risques d'interactions
- Risque de délirium
  - Ex: Effets anticholinergiques
- Risque de chute:
  - Ex: HTO, SEP...

---

---

---

---

---

---

---

---

# Antidépresseurs: Interactions

**Table 7**  
Some clinically significant drug interactions resulting from inhibition of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes.

| Cytochrome P450 (CYP) action | Increases serum levels of:   |  |
|------------------------------|--|--|
| • CYP 1A2 inhibition         | • Agomelatine<br>• Caffeine<br>• Clozapine<br>• Duloxetine<br>• Mexiletine   | • Naproxen<br>• Tacrine<br>• Theophylline<br>• Warfarin  |
| • CYP 2C19 inhibition        | • Antiarrhythmics<br>• Antiepileptics (diazepam, phenytoin, phenobarbital)<br>• Indomethacin   | • Omeprazole<br>• Primidone<br>• Propranolol<br>• Warfarin   |
| • CYP 2D6 inhibition         | • TCAs<br>• Beta blockers (metoprolol, propranolol)<br>• Codeine and other opioids (reduces effect)  | • Olanzapine<br>• Risperidone<br>• Tamoxifen<br>• Tramadol   |
| • CYP 3A4 inhibition         | • Amitodarone<br>• Antiarrhythmics (quinidine)<br>• Antihistamines (astemizole, chlorpheniramine)<br>• Calcium channel antagonists (e.g., diltiazem, verapamil)<br>• Haloperidol<br>• HIV protease inhibitors<br>• Statins | • Immune modulators (cyclosporin, tacrolimus)<br>• Macrolide antibacterials (clarithromycin, erythromycin)<br>• Methadone<br>• Phenothiazines<br>• Quetiapine<br>• Sildenafil<br>• Tamoxifen |

This is only a limited selection of interactions. For more comprehensive lists, see references in the text.

**Table 8**  
Potential for drug–drug interactions among first-line antidepressants (cytochrome P450 isoenzyme or p-glycoprotein inhibition noted in brackets).

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Minimal or low potential | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram</li> <li>• Desvenlafaxine</li> <li>• Escitalopram</li> <li>• Mirtazapine</li> <li>• Venlafaxine</li> </ul>  |
| Moderate potential       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatine (1A2 substrate<sup>a</sup>)</li> <li>• Bupropion (2D6)</li> <li>• Duloxetine (2D6; 1A2 substrate<sup>a</sup>)</li> </ul>   |
| Higher potential         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoxetine (2D6, 2C19)</li> <li>• Fluvoxamine (1A2, 2C19, 3A4)</li> <li>• Moclobemide (MAO inhibitor precautions<sup>b</sup>)</li> <li>• Paroxetine (2D6; p-glycoprotein)</li> <li>• Selegiline (MAO inhibitor precautions<sup>b</sup>)</li> <li>• Sertraline (2D6; p-glycoprotein)</li> </ul> |

<sup>a</sup> Co-administration with CYP 1A2 inhibitors (e.g., cimetidine, ciprofloxacin and other fluoroquinolone antimicrobials, ticlopidine) should be avoided because serum antidepressant levels will be higher, leading to increased potential for side effects.

<sup>b</sup> Precautions similar to those of older MAO inhibitors. Avoid co-administration of other antidepressants, serotonergic drugs (e.g., meperidine), and sympathomimetic drugs (e.g., pseudoephedrine, stimulants).

-CANMAT depression guidelines 2009

## Références

- Benyamina A & Samalin L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *International journal of psychiatry in clinical practice* (2012), 16, 2-7.
- Blier P & Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of affective disorder* (2011), 128 S1, S3-S10.
- De Fruyt J & al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychopharmacology* (2012), 26 (5), 603-617.
- De Hert M & al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS drugs* (2012), 26 (9), 733-759.
- Howland RH. Update on newer antipsychotic drugs. *Journal of psychosocial nursing* (2011), vol.49, no.4, 13-15

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Références

- Keltner NL & al. Update on newer antipsychotics drugs: Are they evidence based?. Perspectives in psychiatric care (2011), vol.47, 220-226.
- Maher AR & al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA (2011), vol.306, no12, 1359-1369.
- Nelson JC & Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. American journal of psychiatry (2009), 166; 980-991.
- Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. British journal of psychiatry (2010), 196, 89-91.
- Preskorn SH. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer « atypical » antipsychotics: Part 1. Journal of psychiatric practice (mai 2012), vol.18, no3, 199-204.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Références

- Rummel-Kludge & al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophrenia bulletin (mai 2010), vol.38, no.1, 167-177.
- Stahl SM. The serotonin-7 receptor as a novel therapeutic target. Journal of clinical psychiatry (nov. 2010), 71:11, 1414-1415.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Psychose et voies dopaminergiques

- **Sxs - : Symptômes négatifs**
  - Anhédonie
  - Isolement social
  - Avolition
  - Alogie
  - Affect plat
  - Apathie
- 
- **Sxs + : Symptômes positifs**
  - Hallucinations
  - Délires
  - Discours désorganisé
  - Comportement désorganisé ou catatonique

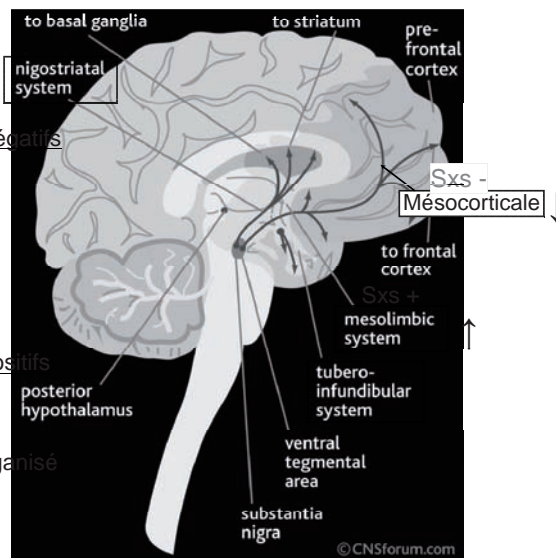


Image: CNS forum.com; Lundbeck

---

---

---

---

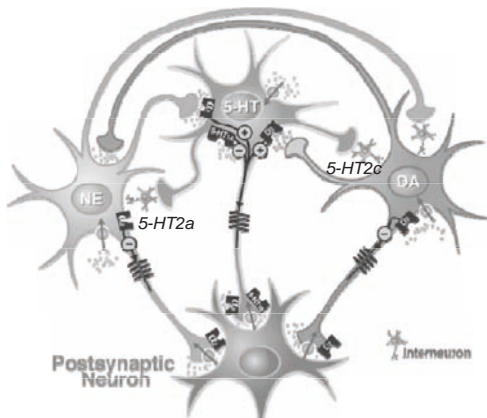
---

---

---

---

*Interactions des circuits neuronaux*



-Gracieuseté du Dr Pierre Blier, Royal Ottawa Hospital

---

---

---

---

---

---

---

---

**Table 9**

Clinical factors that influence antidepressant selection.

| Patient factors  | Therapeutic factors  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age and sex</li> <li>• Severity</li> <li>• Diagnostic subtype</li> <li>• Comorbid disorders</li> <li>• Past response</li> <li>• Sensitivity to side effects</li> <li>• Potential of biomarkers</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy/tolerability/safety</li> <li>• Real world effectiveness</li> <li>• Potential for drug–drug interactions</li> <li>• Simplicity of use</li> <li>• Discontinuation syndrome</li> <li>• Cost</li> <li>• Branded vs. generic formulation</li> </ul> |

**Table 10**

Summary recommendations for pharmacotherapy.

| Recommendations  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appropriate assessment and monitoring of suicide risk is an important part of the management of MDD, however, concerns about antidepressant-induced suicidality should not discourage initiation of treatment in adults. [Level 1]</li> <li>• The side-effect profile of individual antidepressants should be considered when choosing between specific medications. [Level 2]</li> <li>• Uncommon but serious adverse events should be taken into consideration when choosing an antidepressant medication for patients at elevated risk of those events. [Level 2]</li> <li>• For patients at risk of drug–drug interactions, the effects of specific antidepressants on CYP isoenzymes and p-glycoprotein should be considered when choosing an antidepressant. [Level 3]</li> <li>• Sexual side effects and metabolic indices should be monitored in patients being treated with antidepressants. [Level 2]</li> <li>• If side effects remain troublesome in circumstances of response or remission, strategies for managing those side effects, including dose reduction, pharmacological antidotes and switching options, should be considered. [Level 3]</li> <li>• For MDD with psychotic features, antidepressants should be combined with an antipsychotic medication. [Level 1]</li> </ul> |

**Table 11**

Recommendations for non-response and incomplete response to an initial antidepressant.

| First-line  | Second-line  | Third-line   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch to an agent with evidence for superiority</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duloxetine [Level 2]</li> <li>• Escitalopram [Level 1]</li> <li>• Milnacipran [Level 2]</li> <li>• Mirtazapine [Level 2]</li> <li>• Sertraline [Level 1]</li> <li>• Venlafaxine [Level 1]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazole [Level 1]</li> <li>• Lithium [Level 1]</li> <li>• Olanzapine [Level 1]</li> <li>• Risperidone [Level 2]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bupropion [Level 2]</li> <li>• Mirtazapine/mianserin [Level 2]</li> <li>• Quetiapine [Level 2]</li> <li>• Triiodothyronine [Level 2]</li> <li>• Other antidepressant [Level 3]</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch to an agent with evidence for superiority, but with side effect limitations</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch to an agent with evidence for superiority, but with side effect limitations</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptyline [Level 2]</li> <li>• Clomipramine [Level 2]</li> <li>• MAO inhibitors [Level 2]</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on another agent</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bupropion [Level 2]</li> <li>• Mirtazapine [Level 2]</li> <li>• Quetiapine [Level 2]</li> <li>• Triiodothyronine [Level 2]</li> <li>• Other antidepressant [Level 3]</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bupropion [Level 2]</li> <li>• Modafinil [Level 2]</li> <li>• Stimulants [Level 3]</li> <li>• Ziprasidone [Level 3]</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buspirone [Level 2]</li> <li>• Modafinil [Level 2]</li> <li>• Stimulants [Level 3]</li> <li>• Ziprasidone [Level 3]</li> </ul>  |

**-CANMAT depression guidelines 2009**



