10. Système nerveux

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
10.2. Antipsychotiques
10.3. Antidépresseurs
10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie
10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance
10.6. Antiparkinsoniens
10.7. Antiépileptiques
10.8. Médicaments des états spastiques
10.9. Antimigraineux
10.10. Inhibiteurs des cholinestérases
10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer
10.12. Médicaments de la maladie de Huntington
10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)
10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Positionnement

- Insomnie
  - Voir le guideline WOREL sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*[1] et les *Folia de juin 2019*.
  - Certains troubles physiques et psychologiques, comme l'hyperthyroïdie et la dépression, peuvent être à l'origine des insomnies et nécessitent une approche causale.[1] Il en va de même pour les troubles du sommeil spécifiques tels que l'apnée obstructive du sommeil (AOS), la narcolepsie, les parasomnies, les troubles du rythme circadien veille-sommeil, le syndrome des jambes sans repos (SJSR) et le syndrome des mouvements périodiques des jambes (MPJS).[1]
  - Pour la prise en charge non médicamenteuse, le guideline du WOREL opte pour une approche par paliers, les méthodes utilisées étant choisies en fonction de la nature du problème, des préférences du patient et de l'expertise du médecin.[1]
  - Si un hypnotique est prescrit, le guideline du WOREL recommande une consultation de suivi après 1 semaine chez les patients qui présentent une forme aiguë d'insomnie sévère, compte tenu du risque de dépendance, d'accoutumance et des effets indésirables. Chez les patients auxquels aucun somnifère n'a été prescrit, le guideline recommande plutôt une consultation de suivi au bout de 2 à 3 semaines, car il faut prévoir un délai de deux semaines minimum pour pouvoir appliquer convenablement les techniques non médicamenteuses, et un délai de 3 semaines maximum pour surveiller l'observance du traitement et pouvoir corriger à temps la prise en charge.[1]
  - Au moment d'initier un traitement somnifère, il est important de prévoir d'emblée une stratégie d'arrêt, en concertation avec le patient.[1]
  - Les benzodiazépines et les Z-drugs ont été les plus étudiés.[2] Le guideline du WOREL recommande une benzodiazépine de type lormétazépam ou une Z-drug, à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible (maximum 1 semaine).[1]
  - Les "Z-drugs" ne présentent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité: tout comme les benzodiazépines, elles exposent à des effets résiduels, une dépendance et un abus.[3]
  - Le guideline du WOREL déconseille le recours à la phytothérapie (valériane, passiflore, etc.) en raison

des incertitudes concernant son efficacité, ses effets indésirables et ses effets à long terme. Des études ayant évalué l'extrait de racine de *Valeriana officinalis* (valériane) ne montraient aucun effet ou un effet limité sur la qualité du sommeil.[1] Pour les autres médicaments à base de plantes, les données sont insuffisantes. Il s'agit d'un "usage traditionnel" [*voir Folia d'avril 2011*].[3]
    - La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil est peu documentée dans des études randomisées.[4] Son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme n'est pas connu.[3]
    - En raison de leur effet sédatif, les antidépresseurs tels que la trazodone, la miansérine et la mirtazépine sont utilisés *off-label* pour traiter l'insomnie en dehors du contexte de la dépression. Leur profil d'efficacité et d'innocuité est très peu documenté dans cette indication (*voir 10.3.*).[4]
    - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans l'insomnie est peu étayée, les effets indésirables potentiels sont nombreux, le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.[3]
    - L'utilisation d'antipsychotiques (par exemple la quétiapine [*voir Folia d'octobre 2023*]) dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques n'est pas scientifiquement fondée (*voir 10.2.*).[3]
- Troubles anxieux
    - Il existe plusieurs sous-types d'anxiété qui nécessitent des approches spécifiques.[5] Les traitements non médicamenteux ont une efficacité prouvée dans les troubles anxieux, y compris à long terme.[5]
    - Certains médicaments ou produits peuvent avoir des effets anxiogènes, tels que les produits contenant de la caféine, les anticholinergiques, les corticostéroïdes, les antihistaminiques, les stimulants, les sympathicomimétiques et les médicaments dopaminergiques.[6]
    - Les médicaments ont une place en cas de graves souffrances ou de dysfonctionnements sévères chez le patient ou en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse.[5 7 8]
    - Outre les benzodiazépines et certains médicaments à base de plantes, il existe aussi des antidépresseurs (*voir 10.3.*), des antiépileptiques (*voir 10.7.*) et des antihistaminiques (*voir 12.4.1.*) pour lesquels les troubles anxieux sont mentionnés comme indication dans le RCP.
    - Même si les benzodiazépines ont une action plus rapide sur les symptômes anxieux, les ISRS et les IRSN sont aujourd'hui considérés comme le traitement médicamenteux de première intention des troubles anxieux, en raison des effets indésirables associés aux benzodiazépines et à l'apparition rapide d'une dépendance aux benzodiazépines.[5 7 8] Certains guidelines accordent encore une place limitée aux benzodiazépines en traitement additif au début d'un traitement antidépresseur, pendant 2 semaines maximum.[9]
    - Si des benzodiazépines sont quand même prescrites, elles doivent l'être à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 2 semaines).[7 8]
    - La place de la prégabaline, un antiépileptique (*voir 10.7.2.3.*), dans les formes sévères du trouble anxieux généralisé, est limitée en raison de ses nombreux effets indésirables et du risque d'abus [*voir Folia de décembre 2021*].
    - L'utilisation d'antihistaminiques sédatifs (*voir 12.4.1.*) dans les troubles anxieux ne repose pas sur des études cliniques de bonne qualité et les effets indésirables potentiels sont nombreux; le rapport bénéfice/risque est donc très discutable.[10]
    - Phytothérapie:
        - Concernant *Lavandula angustifolia* (huile de lavande), il existe des preuves limitées d'un effet anxiolytique. Il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme.[11]
        - L'indication thérapeutique de *Rhodiola rosea* est le soulagement des symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage. Il s'agit d'un produit autorisé sur la base d'un "usage traditionnel" [*voir Folia d'avril 2011*], dont l'efficacité n'est pas suffisamment prouvée [*voir Folia d'août 2021*].
        - La passiflore est indiquée, dans le RCP, pour diminuer les symptômes modérés de stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité, et pour faciliter l'endormissement. Il s'agit d'un médicament autorisé sur la base d'un "usage traditionnel", dont l'efficacité dans l'anxiété n'a pas

été suffisamment prouvée.[12]

10.1.1. Benzodiazépines

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale des troubles du sommeil et de l'anxiété, *voir 10.1.*
- Concernant l'utilisation des benzodiazépines chez des patients âgés, voir la *rubrique "Patients âgés"*.
- Pour réduire le risque d'effets indésirables, l'apparition rapide d'une dépendance et le risque d'abus, il est conseillé de poser une indication stricte et d'opter pour la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.[1]
- Il n'existe pas de différences cliniquement significatives entre les différentes benzodiazépines concernant leurs propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques ou myorelaxantes.[13]
- Des propriétés pharmacocinétiques comme la demi-vie et la formation ou non de métabolites actifs sont susceptibles d'influencer la durée des effets. On subdivise classiquement les benzodiazépines en benzodiazépines à courte durée d'action (demi-vie, T1/2, moins de 10 heures), les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (T1/2 10-20 heures) et les benzodiazépines à longue durée d'action (T 1/2 > 20 heures); *voir Tableau 10*. Dans différentes sources, le même produit est parfois placé dans une catégorie différente et mentionne une autre demi-vie.
- Pour en savoir plus sur la place des benzodiazépines dans le cadre d'un sevrage (alcoolique) aigu, *voir 10.5.1.*).
- Le RCP de certaines benzodiazépines mentionne les convulsions et l'épilepsie comme indications. L'indication "état de mal épileptique" n'est mentionnée que dans le RCP du diazépam et du lorazépam.
    - Traitement de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées:
        - Voir le guideline du WOREL *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*.
        - Le guideline du WOREL de 2020 recommande d'administrer une benzodiazépine. Tant chez l'enfant que chez l'adulte, le midazolam par voie intramusculaire est à envisager en première intention (ndlr : il s'agit d'une utilisation off-label)
        - Depuis peu, le midazolam est également disponible sous une forme buccale qui a pour indication, dans le RCP, le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons (dès 3 mois), jeunes enfants, enfants, adolescents et adultes [*voir Folia d'avril 2024* et *Folia de décembre 2024*]. L'efficacité du midazolam buccal est bien établie.[14] [15]
        - Chez l'enfant, l'administration de diazépam sous forme de canule rectale peut être envisagée en deuxième intention selon le guide du WOREL, si le médecin en a l'expérience et si le matériel approprié est disponible.[16]
    - Le clonazépam, le clobazam et le nitrazépam ont comme indication le traitement d'entretien de l'épilepsie dans le RCP. Les effets indésirables tels que la sédation et la dépendance peuvent poser problème.[17]
- La forme buccale du midazolam (une benzodiazépine à durée d'action ultracourte) a pour indication, dans le RCP, le traitement des crises convulsives aiguës prolongées (voir ci-dessus). Le midazolam est également disponible sous forme orale pour réduire l'anxiété, la détresse et l'agitation chez les enfants avant une procédure thérapeutique ou diagnostique (RCP). Le midazolam par voie parentérale a comme indication l'utilisation en anesthésie. Le midazolam par voie parentérale peut également être utilisé *off-label* pour la sédation palliative (voir *Palliaguide*). Il s'agit du sédatif le plus étudié dans le cadre de la sédation palliative.[18] [19] Il peut également être envisagé en *off-label* dans certains cas en prémédication dans le cadre de l'euthanasie (voir *guide Pallialine*). Selon le guideline belge *« Soins palliatifs »*, le midazolam par voie parentérale (ou le lorazépam par voie orale) peut être envisagé pour traiter la dyspnée chez les patients en soins palliatifs en cas de réponse insuffisante aux mesures étiologiques et non médicamenteuses ou aux opioïdes (indication non mentionnée dans le RCP).[20] [21]
- Le flunitrazépam est un "médicament assimilé aux stupéfiants" (*voir Intro.2.11.8.*). Le flunitrazépam étant

susceptible d'abus dans le contexte d'une dépendance, il convient d'être particulièrement vigilant et prudent avant de le prescrire ou de le délivrer. Le flunitrazépam est parfois utilisé à des fins criminelles ("drogue du viol" ou "*date rape drug*").[17]
- En cas de confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence, une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire, telle que le lorazépam par voie orale (ou le midazolam (ou lorazépam) par voie intramusculaire lorsqu'une administration orale n'est pas possible), est envisagée dans le guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.[22]
- Dépression: le bénéfice des benzodiazépines en traitement additif au début d'un traitement antidépresseur doit être mis en balance avec les effets indésirables.[23] Selon le guideline belge Dépression chez l'adulte, l'utilisation temporaire d'une benzodiazépine au moment d'instaurer un antidépresseur "peut être utile dans des cas exceptionnels, par exemple en cas de dépression associée à une anxiété comorbide ou en cas de dépression s'accompagnant d'agitation" [voir Folia de juillet 2018].[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Syndrome de sevrage (clorazépate, diazépam).
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.
- Anesthésie/prémédication (diazépam, lorazépam, midazolam).

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Clorazépate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite, diminution du sommeil paradoxal et du sommeil profond.
- Faiblesse musculaire, ataxie.
- Confusion, surtout chez les personnes âgées.
- Effet résiduel pendant la journée (*hangover*) en cas d'utilisation comme hypnotique.
- Réactions paradoxales surtout chez les personnes âgées et les enfants, avec aggravation de l'insomnie, angoisse et même agitation et agressivité.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Les effets thérapeutiques et certains effets indésirables diminuent après 1 à 2 semaines de traitement (tolérance).
- Manifestations de sevrage à l'arrêt: anxiété, insomnie, cauchemars, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, réactions maniaques et autres manifestations psychotiques, rarement convulsions.
- Intoxications aiguës: elles aboutissent rarement à une dépression respiratoire. Une issue fatale n'est généralement pas à craindre sauf en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances à effet dépresseur central, ou en présence d'une pathologie sous-jacente.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - *Voir Folia de septembre 2023.*
  - L'arrêt brutal d'une benzodiazépine en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).

- L'absence de prise en charge d'une forme sévère d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire un hypnotique ou un anxiolytique à une femme enceinte, nos sources recommandent d'opter pour une molécule bénéficiant d'un long recul d'utilisation, en l'administrant à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible. Un médicament à courte durée d'action est à privilégier dans ce cas-là, car les produits qui restent plus longtemps dans l'organisme peuvent théoriquement s'accumuler chez le fœtus.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires).
  - Premier trimestre: les données suggérant un risque accru de malformations congénitales ne sont pas univoques. Des données récentes pourraient signaler un risque légèrement accru d'anomalies congénitales chez l'enfant.
  - Premier et deuxième trimestre: dans quelques études, l'exposition à des benzodiazépines au cours du premier et deuxième trimestre est associée à un risque d'accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
  - **Période périnatale: en cas d'utilisation en fin de grossesse: dépression respiratoire, syndrome "floppy-infant" (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (p.ex. irritabilité, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**
- **Allaitement**: Les données sur l'utilisation de benzodiazépines à action courte/intermédiaire pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient de rester attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *zie 10.1.*.
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l'effet étant trop faible par rapport au risque d'effets indésirables. Lorsqu'un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des benzodiazépines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques « Effets indésirables » et « Interactions »), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Une sédation excessive et de longue durée peut survenir chez les personnes âgées suite à la prise de benzodiazépines, susceptible d'entraîner une amnésie antérograde et un risque de chute avec fracture de la hanche [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
  - Prudence en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines avec d'autres sédatifs (antipsychotiques, opioïdes, gabapentine et prégabaline) : le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès est encore plus élevé chez la personne âgée.
  - Les réactions paradoxales aux benzodiazépines surviennent surtout chez les personnes âgées, avec aggravation de l'insomnie, anxiété et même agitation et agressivité.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Certaines benzodiazépines nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté du lorazépam indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif (antipsychotiques, opioïdes, gabapentine et prégabaline) ou à l'alcool.

- Dépression respiratoire, coma et décès en cas d'association de benzodiazépines (ou Z-drugs) et d'opioïdes [*voir Folia de janvier 2019*].
- En cas d'association de benzodiazépines et de clozapine: des cas d'hypotension sévère, de dépression respiratoire et de coma ont été rapportés.
- L'alprazolam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le clobazam est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le diazépam est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel (*hangover*) des benzodiazépines peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule [*voir Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple dans le cadre du travail.
- Une sédation excessive et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées ou avec des benzodiazépines à longue durée d'action, chez les personnes âgées (risque d'amnésie antérograde, risque de chute avec fracture de la hanche [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*]), en présence d'affections hépatiques et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool. L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort.
- Certaines benzodiazépines nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Chez les patients atteints du syndrome d'apnées du sommeil, les symptômes d'apnée peuvent être plus prononcés.
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Administration et posologie

- Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP.
- Il existe d'importantes différences individuelles en matière de sensibilité aux effets sédatifs des benzodiazépines. Il est dès lors recommandé de toujours débuter par de faibles doses, notamment lorsqu'il y a formation de métabolites actifs comme avec le diazépam et le flurazépam.
- Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, des doses plus faibles sont employées: il s'agit souvent de la moitié de la plus faible dose recommandée.
- **Sevrage progressif des benzodiazépines:**
  - Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, p.ex.à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine.
  - On peut éventuellement passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam (éventuellement en magistrale). Le tableau de conversion ci-après (*Tableau 10.*) peut être utilisé à cette fin; ces données sont approximatives.
  - Ou on peut opter d'arrêter progressivement le produit qui est utilisé, éventuellement sous forme de préparation magistrale.
  - Certains patients sont éligibles au programme de sevrage des benzodiazépines et Z-drugs [*voir Folia de février 2023*].
  - Il n'est pas clair si le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. Par conséquent, en particulier chez les personnes âgées, on optera plutôt pour la diminution progressive du médicament utilisé, en fonction des symptômes cliniques.
  - Dans notre e-learning "*Sevrage progressif des benzodiazépines*", vous trouverez des outils et des conseils pour vous aider dans la procédure de sevrage de ces médicaments.

Tableau 10. Durée d'action et tableau de conversion des benzodiazépines et "Z-drugs" (version 2021)

Principe actif	Durée d'action	Exemple de dose	Dose équivalente de diazepam	Facteur de conversion
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazépam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UC	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazépate	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazépam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazépam	L	10 mg	10 mg	x 1
loflazépate d'éthyle	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
flurazépam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	C	1 mg	10 mg	x 10
lorazépam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormétazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
midazolam	UC	N/A	N/A	N/A
nitrazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazépam	C	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazépam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UC	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	C	10 mg	10 mg	x 1
zopiclone	C	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = demi-vie du principe et de ses métabolites actifs
UC = à durée d'action ultracourte (T1/2 < 5 heures)
C = à courte durée d'action (T1/2 5 à 10 heures)
ML = à durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 10 à 20 heures)
L = à longue durée d'action (T1/2 > 20 heures)
N/A = *not applicable*. Dans son RCP, le midazolam a uniquement pour indications l'anesthésie et les crises convulsives prolongées.

Source: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, RCP

10.1.2. Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)

Positionnement

- Ces médicaments sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action est analogue. Ils ont une courte durée d'action de 6 à 8 heures et ne forment pas de métabolites actifs.
- Concernant la prise en charge générale, *voir 10.1.*, sous "Insomnie".

- Pour le positionnement des Z-drugs chez la personne âgée, voir rubrique “Patients âgés”.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web “*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*”, le zolpidem est considéré comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (*voir 10.1.1.*), y compris de la tolérance et de la dépendance.
- Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme; conduite d’un véhicule, alimentation et actes sexuels pendant le sommeil), amnésie et hallucinations [*voir Folia de décembre 2019*]. Les parasomnies peuvent déjà apparaître à faible dose.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - *Voir Folia de septembre 2023*
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d’emploi des Z-drugs pendant la grossesse (informations insuffisantes et contradictoires). L'arrêt brutal d'une *Z-drug* en raison d'une grossesse est formellement déconseillé (risque de symptômes de sevrage chez la mère).
  - Premier trimestre: il n’y a pas de données suggérant un risque accru de malformations congénitales, mais les études présentent des limites méthodologiques.
  - Dans quelques études, l’exposition à des Z-drugs au cours du **premier et deuxième trimestre** est associée à un risque d’accouchement prématuré. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque.
  - **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome ‘floppy-infant’ (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (entre autres irritabilité, hypertonie, tremblements, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).**
  - L’absence de prise en charge d’une insomnie sévère peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Lorsqu’un traitement est jugé nécessaire pendant la grossesse, nos sources (*voir Intro.2.6.*) recommandent d’opter pour un produit à courte durée d'action et bénéficiant d’un long recul d’utilisation, à administrer à la dose la plus faible possible et sur une période aussi courte que possible.
- **Allaitement**: les données sur l'utilisation des Z-drugs pendant l'allaitement sont rassurantes. Il convient toutefois de rester attentif aux effets indésirables chez l’enfant (entre autres sédation, difficultés de succion).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *voir 10.1.*.
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l’effet étant trop faible par rapport au risque d’effets indésirables.[1] Lorsqu’un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des Z-drugs sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques “Effets indésirables” et “Interactions”), mais certains sont d’autant

plus importants chez le patient âgé.
    - Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des Z-drugs.[4]
    - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
    - La zopiclone nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem et la zopiclone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel avec les Z-drugs peuvent être dangereux lors de la conduite de véhicules [*voir Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple au travail.
- Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des Z-drugs.[4]
- La zopiclone nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Posologie

- Comme pour les benzodiazépines, il est recommandé chez les personnes âgées de prescrire ces produits à une dose plus faible, souvent à demi-dose.
- Sevrage progressif des Z-drugs:
    - Après un traitement prolongé, la dose doit être arrêtée progressivement, comme c'est le cas pour les benzodiazépines (*voir 10.1.1., rubrique "Posologie"*).
    - Certains patients sont éligibles au programme de sevrage des benzodiazépines et Z-drugs [*voir Folia de février 2023*].
    - Dans notre e-learning "*Sevrage progressif des benzodiazépines*", vous trouverez des outils et des conseils pour vous aider dans la procédure de sevrage de ces médicaments.

10.1.3. Mélatonine

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale, *zie 10.1.*, sous "Insomnie".
- Pour le positionnement de la mélatonine chez la personne âgée, voir rubrique *"Patients âgés"*.
- Les RCP des préparations à base de mélatonine à action prolongée mentionnent la prise en charge de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.[25] [26] La place de la mélatonine à action prolongée dans les troubles du sommeil chez l'adulte n'est pas suffisamment étayée par des études randomisées.[3] [4] [27] Le guideline du WOREL *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* indique que, sur la base des preuves existantes, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité et les effets indésirables; on ignore quels sont les effets à long terme.[3]
- Les préparations à libération normale (non modifiée) semblent avoir un effet limité sur les symptômes liés au décalage horaire (indication mentionnée dans le RCP).[26] Dans l'insomnie causée par le travail de nuit (usage *off-label*), un bénéfice limité a été constaté sur la durée du sommeil, mais les preuves sont de faible qualité.[28]
- Certaines préparations à libération normale mentionnent aussi comme indication dans leur RCP l'insomnie chez les enfants avec TDAH à partir de l'âge de 6 ans. Le rapport bénéfice risque dans cette indication est très incertain [voir Folia d'octobre 2025].
- Il existe quelques preuves d'efficacité de la mélatonine à libération prolongée dans les troubles du sommeil associés à l'autisme chez l'enfant (usage *off-label*) [*voir Folia d'avril 2021* et *Folia d'octobre 2022*].

- Il existe très peu de données sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme de la mélatonine.
- En Belgique, de nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine sont disponibles. Il n'existe aucune garantie quant à la qualité de ces compléments, et la dose est souvent inférieure à celle utilisée dans les études.

Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à libération prolongée: insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- Préparation à libération normale: syndrome du décalage horaire chez l'adulte; insomnie chez les enfants avec TDAH à partir de l'âge de 6 ans (certains RCP).

Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence excessive, hypertension, douleurs abdominales [*voir Folia d'avril 2019*].
- Rare: augmentation des convulsions chez les patients épileptiques.
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés.
- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la mélatonine pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la mélatonine pendant l'allaitement (pas d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *zie 10.1.*, sous "Insomnie".
- La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie que recommande le guideline du WOREL chez les personnes âgées est globalement la même que pour les patients plus jeunes (*voir 10.1.*).[1]
- Le guideline du WOREL ne voit pas de place pour une prise en charge médicamenteuse de l'insomnie en première ligne chez les personnes âgées, l'effet étant trop faible par rapport au risque d'effets indésirables.[1] Lorsqu'un somnifère est tout de même prescrit à une personne âgée, la dose doit être réduite de moitié.[1]
- Les préparations de mélatonine à libération prolongée ont pour indication, dans le RCP, le traitement de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
- La mélatonine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuves d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques.
- N'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, quelques cas d'exacerbation ayant été rapportés.

10.1.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

- En ce qui concerne la prise en charge générale, *voir 10.1.*
- Pour le positionnement des médicaments à base de plantes chez la personne âgée, voir la rubrique *"Patients âgés"*.

Contre-indications

- Lavandula: insuffisance hépatique.
- Rhodiola rosea: insuffisance hépatique et rénale.

Effets indésirables

- Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.
- Lavande et valériane: symptômes gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Dans 1 étude, l'utilisation de la valériane n'a pas été associée à des effets indésirables sur la grossesse. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour pouvoir se prononcer sur la sécurité d'emploi de la valériane pendant la grossesse.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse des autres préparations à base de plantes mentionnées ci-dessous (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement des préparations à base de plantes mentionnées ci-dessous (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale, voir rubrique "Patients âgés" sous *10.1.*
- La préparation à base de Rhodiola rosea nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison du manque de preuves d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- La préparation à base de Rhodiola rosea nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

Posologie

- Valériane:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr avant le coucher
  - tension nerveuse (pas dans tous les RCP)*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 compr 1 à 3 x/jour
- Valériane + mélisse:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 2 compr 1 x/jour avant le coucher
  - tension nerveuse*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr 3 x/jour
- Valériane + passiflore:
  - insomnie et tension nerveuse*: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 compr
  - 1 x/jour avant le coucher; si nécessaire, 1 compr supplémentaire plus tôt dans la soirée

- Crataegus:
  - insomnie et tension nerveuse*: adultes: 1 gél 3 x/jour; adolescents > 12 ans: 1 gél 2 x/jour
- Lavandula:
  - état d'anxiété: adultes: 1 caps 1 x/jour
- Passiflora:
  - insomnie: adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 gél/compr 1 x/jour avant le coucher
  - stress mental* adultes et adolescents > 12 ans: 1 à 2 gél/compr 2 x/jour
- Rhodiola:
  - stress et surmenage: adultes 1 compr 2 x/jour, 1 avant le petit-déjeuner et 1 avant le repas de midi

* la terminologie utilisée dans les RCP est très vague; la médicalisation de la tension nerveuse n'est pas une approche fondée, encore moins chez les jeunes que chez les adultes.

10.2. Antipsychotiques

Positionnement

- Pour tous les antipsychotiques, tant leurs propriétés thérapeutiques que leurs effets indésirables peuvent s'expliquer en grande partie par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques.
- *Schizophrénie*
  - Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récidives [*voir Folia de décembre 2022*]. Le choix de l'antipsychotique dépend notamment de la réponse individuelle, des effets indésirables, de l'observance du traitement et du coût.[17 29]
  - Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres idées délirantes, hallucinations, confusion au niveau comportemental et cognitif). Des questions subsistent quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs (apathie, isolement), sur le fonctionnement social et sur les troubles cognitifs. La clozapine pourrait avoir un bénéfice en termes de symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie, mais en raison de sa toxicité hématologique et cardiaque, elle a seulement une place dans la schizophrénie réfractaire et sous stricte surveillance médicale.
  - Il n'existe pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dits "classiques" des antipsychotiques dits "atypiques" (*voir 10.2.4.*).[30] L'efficacité et les effets indésirables des antipsychotiques classiques à faible dose sont comparables à ceux des antipsychotiques atypiques à dose standard. Les antipsychotiques atypiques causent moins d'effets extrapyramidaux.[17 29]
- *Confusion aiguë en dehors du contexte de la démence*
  - Il existe très peu d'études sur la confusion aiguë avec agitation nécessitant un traitement sédatif médicamenteux en dehors du contexte de la démence.
  - Voir guideline du WOREL *Agitation chez l'adulte*.[22]
  - Selon le guideline du WOREL, il faut toujours exclure les causes somatiques, telles que le sevrage, l'hypoglycémie, l'hypoxie, un AVC, les infections du système nerveux central ou les intoxications. Avant d'initier un traitement médicamenteux, il est important d'appliquer d'abord les mesures non médicamenteuses (par exemple les techniques de désescalade).[22]
  - En cas d'agitation sans signes de psychose, le guideline du WOREl recommande une benzodiazépine (*voir 10.1.1.*). Les benzodiazépines ont probablement un meilleur profil de sécurité que l'halopéridol.[22]
  - En cas de suspicion de psychose, il faut envisager un antipsychotique par voie orale selon le guideline du WOREL. En cas d'agitation sévère mettant en danger le patient ou les autres, le guideline du WOREL recommande l'administration intramusculaire d'halopéridol ou d'une benzodiazépine.[22]
  - En ce qui concerne le recours aux antipsychotiques dans le délire, les données disponibles sont

limitées et de faible qualité, et ne montrent aucun effet sur les symptômes ou la mortalité.[31]

- *Troubles du comportement dans la démence*:
  - Voir rubrique *"Patients âgés"*.
- *Confusion aiguë et psychose associées à la maladie de Parkinson*: l'utilisation d'antipsychotiques n'est pas suffisamment étayée, à l'exception peut-être de la clozapine, et il existe un risque d'aggravation du parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*].[32] [33] En cas d'apparition de symptômes psychotiques, le traitement antiparkinsonien sera réévalué et éventuellement ajusté.[34] La psychose associée à la maladie de Parkinson est mentionnée comme indication dans le RCP de la clozapine, dont l'efficacité est suffisamment démontrée. La prise de clozapine nécessite un contrôle régulier de la formule sanguine et de l'ECG (*voir 10.2.4.*).[33] En présence de contre-indications, la quétiapine est utilisée comme alternative (utilisation *off-label*). La quétiapine est bien tolérée, mais son efficacité n'est pas suffisamment démontrée.[35] La psychose associée à la maladie de Parkinson ne figure pas parmi les indications du RCP de la quétiapine.
- *Sevrage éthylique aigu*: (*voir 10.5.1.*).
- *Troubles bipolaires*: *voir 10.3.8.*
- *Dépression*: en traitement adjuvant de la dépression, les antipsychotiques sont seulement documentés dans le cadre de la dépression résistante en deuxième ligne[36] ou des troubles bipolaires.[37] L'ajout d'antipsychotiques est associé à une augmentation des effets indésirables et le rapport bénéfice/risque en cas d'utilisation prolongée est incertain (*voir 10.3.*)[38] . Pour la plupart des antipsychotiques, la dépression (unipolaire) n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- *Insomnie*: l'utilisation d'antipsychotiques dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de troubles psychiatriques est une utilisation *off-label* et n'est pas scientifiquement fondée.[3]
- *Troubles de la personnalité*: l'utilisation d'antipsychotiques est peu fondée (indication non mentionnée dans les RCP).[39] Il n'existe aucune preuve que les antipsychotiques améliorent les symptômes de base du trouble de la personnalité borderline [*voir Folia de novembre 2023*].
- Certains antipsychotiques ont également pour indication dans le RCP la chorée de Huntington (halopéridol et tiapride) ou les tics, tels que le syndrome de Gilles de la Tourette (halopéridol).

Effets indésirables

- Sédation accrue, hypotension orthostatique, chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*] et troubles sexuels (fréquent: perte de libido, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation; rare: priapisme) [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*]; ces symptômes sont dose-dépendants.
  - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
  - Symptômes extrapyramidaux: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
  - Mesures en cas de symptômes précoces: arrêt du traitement ou réduction de la posologie, ou éventuellement prise unique ou momentanée d'un anticholinergique. L'acathisie est souvent peu influencée par la prise d'un anticholinergique. L'utilisation chronique d'anticholinergiques pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. En Belgique, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est commercialisé pour le traitement de la dystonie aiguë.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique [*voir Folia d'avril 2021*].
  - Elles se manifestent surtout par des mouvements orofaciaux et axiaux involontaires.
  - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
  - Troubles de la déglutition.
- Diminution du seuil convulsif: avec tous les antipsychotiques mais surtout avec la clozapine.
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, qui peuvent se manifester avec tout antipsychotique (voir rubrique *"Précautions particulières"*). Le risque d'une prise de poids cliniquement pertinente en cas de prise chronique est le plus grand avec la clozapine (>75% des patients) et l'olanzapine (>35%). Les autres antipsychotiques atypiques commercialisés en Belgique sont associés à un risque modérément accru (15-25%).[40]
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).
- Des effets indésirables anticholinergiques ont été associés aux antipsychotiques suivants: les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la quétiapine (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- **Risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité chez les personnes âgées atteintes de démence** (*voir la rubrique "Patients âgés"*).
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **Risque de mort subite cardiaque: probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT.** Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque (pour ces facteurs de risque, *voir Intro.6.2.2.*).
- **Syndrome malin des antipsychotiques** (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques) (*voir Intro.6.2.5.*).
- **En cas d'usage parentéral: dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale.** Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.
  - Premier trimestre: certains antipsychotiques (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine) bénéficient d'un long recul d'utilisation, sans effet tératogène avéré. Les données sur les autres médicaments ne sont pas suffisantes pour en évaluer les risques.
  - Troisième trimestre: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).
- Allaitement:
  - L'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).

Patients âgés

- *Troubles du comportement dans la démence*
  - En présence de troubles du comportement dans la démence, il convient de rechercher d'abord le facteur déclenchant, souvent un facteur réversible tel que la constipation, des douleurs, une infection, la médication concomitante.[41]
  - Il existe plusieurs interventions non médicamenteuses qui sont bien documentées dans les troubles

du comportement liés à la démence.[42 43]

- Dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence, les antipsychotiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable, même en présence d'une composante psychotique.[44] Leur efficacité est peu documentée (*voir Folia de décembre 2024*). L'halopéridol et la rispéridone sont les seuls antipsychotiques à avoir comme indication les troubles du comportement liés à la démence dans leur RCP.
- Chez les patients atteints de démence, un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de mort subite a été constaté avec les différentes classes d'antipsychotiques.[45] Selon certaines sources, un antipsychotique ne devrait être utilisé que lorsqu'une approche non pharmacologique n'a pas d'effet suffisant ou lorsque les troubles du comportement compromettent la sécurité du patient, de son entourage ou des soignants.[45] Administer dans ce cas la dose la plus faible possible et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement [voir Folia de mai 2020].[42]
- En cas d'amélioration des troubles du comportement, il convient d'arrêter progressivement l'antipsychotique.[34]
- Vous trouverez plus d'informations sur l'approche non médicamenteuse et le bon usage des antipsychotiques dans le module-learning *Troubles du comportement liés à la démence*.
- Sevrage progressif:
  - Certaines données indiquent qu'un sevrage progressif des antipsychotiques peut être réalisé avec succès chez les personnes atteintes de démence après un usage prolongé (⩾ 3 mois) pour des troubles du comportement.[46]
  - Vous trouverez plus d'informations sur le sevrage progressif des antipsychotiques dans les modules e-learning *Médicaments chez la personne âgée – Déprescription* et *Troubles du comportement liés à la démence*.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments (halopéridol, rispéridone) indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

- *Délirium*
  - Le traitement du délirium consiste à prendre en charge la cause sous-jacente et à mettre en place des mesures de soutien non médicamenteuses.[47]
  - L'efficacité des antipsychotiques pour combattre les symptômes du délirium n'est pas démontrée de façon univoque. La mise en route en routine d'un traitement médicamenteux n'est pas conseillée en raison des effets indésirables potentiels. Un traitement médicamenteux est uniquement indiqué pour lutter contre l'anxiété avec hallucinations ou idées délirantes, en cas d'agitation nocturne et/ou perturbations du rythme jour-nuit, en cas d'agitation motrice importante (prévention des blessures) ou pour permettre un examen ou traitement essentiel.[47]
  - Le sigle "80+" à côté de l'halopéridol indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation d'antipsychotiques sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Chez les personnes âgées, il est souvent plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP et d'augmenter très progressivement la dose si nécessaire.
  - Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents chez les personnes âgées.
  - Certains antipsychotiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et de déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - Certains antipsychotiques sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).

- Les antipsychotiques ont été associés à un risque accru de chute chez les personnes âgées.[48] [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprocinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.
- Antihypertenseurs et alpha-bloquants (utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate): augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

Administration et posologie

- En raison du risque d'effets indésirables graves, il est préférable de garder la dose aussi faible que possible, et la durée de traitement aussi courte que possible, en particulier chez les personnes âgées. Chez les patients atteints de schizophrénie, il existe toutefois des données en faveur d'un traitement antipsychotique à long terme en prévention de récidives [*voir Folia de décembre 2022*].
- Nous ne mentionnons pas les posologies pour les indications psychiatriques, en raison de la très grande variabilité des posologies mentionnées dans les RCP. La posologie est déterminée en concertation avec le psychiatre et adaptée individuellement, en se basant sur la réponse clinique, l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et métaboliques, et le degré de sédation.
- Chez les personnes âgées, il est souvent plus sûr de débuter par des doses plus faibles que la dose minimale recommandée dans le RCP.
- Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.
- Sevrage progressif: des symptômes de sevrage ont été décrits lors de l'arrêt brutal des antipsychotiques (notamment troubles gastro-intestinaux, agitation, anxiété, dyskinésie, acathisie), mais on ne dispose pas de preuves de bonne qualité à ce sujet. Il paraît prudent d'arrêter le traitement de manière progressive.
- L'administration intramusculaire de préparations dépôt (signalées au niveau des spécialités par la mention "à libération prolongée") peut favoriser l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique. Mais une telle administration ne favorise pas un suivi régulier, et la présence prolongée de la préparation dépôt dans l'organisme peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables graves [*voir Folia de mars 2013*, *Folia de novembre 2018* et *Folia d'août 2022*].

10.2.1. Phénothiazines et thioxanthènes

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- Les phénothiazines et les thioxanthènes se ressemblent fort d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique. La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie en autres troubles psychotiques.
- Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire.
- Agitation psychomotrice.

Contre-indications

- Dépression du système nerveux central, états comateux.
- Clotiapine: aussi antécédents d'épilepsie ou/et facteurs de prédisposition.
- Flupentixol et zuclopenthixol: aussi collapsus circulatoire.
- Prothipendyl et clotiapine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Prothipendyl: aussi grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
- Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestatique ou dermatose allergique.
- Pigmentation cutanée et photosensibilité.
- Effets anticholinergiques plus marqués pour les phénothiazines (*voir Intro.6.2.3.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les phénothiazines sont (fortement) anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- Le zuclopenthixol est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- Les phénothiazines sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Lévomépromazine: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.1.1. Phénothiazines

10.2.1.2. Thioxanthènes

10.2.1.3. Clotiapine

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

Positionnement

- Cette association fixe d'un antidépresseur et d'un antipsychotique a pour indication la dépression. Elle est souvent utilisée *off label* comme sédatif ou en cas de plaintes somatiques sans explication médicale. Le mélitracène (un antidépresseur tricyclique) est sous-dosé comme antidépresseur. L'association a un rapport bénéfice/risque défavorable, compte tenu des effets indésirables (surtout sédation et dystonies aiguës et tardives) et des interactions des deux composants.

10.2.2. Butyrophénones et diphénylpipéridines

Positionnement

- *Voir 10.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie en autres troubles psychotiques.
- Épisodes maniaques dans le trouble bipolaire.
- Agitation psychomotrice.
- Agressivité et symptômes psychotiques dans la démence.
- Halopéridol: aussi délirium, tics chez les patients sévèrement atteints, agressivité dans le cadre de troubles du développement, mouvements choréiques de la maladie de Huntington.

Contre-indications

- Dépression du système nerveux central, états comateux.
- Maladie de Parkinson.
- Dropéridol, halopéridol et pimozide: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Brompéridol : aussi dépression.
- Dropéridol: aussi dépression sévère, phéochromocytome.
- Halopéridol: aussi démence à corps de Lewy, paralysie supranucléaire progressive.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; ces médicaments entraînent moins de sédation et d'hypotension orthostatique que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des butyrophénones et diphénylpipéridines sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
    - Sédation excessive, hypotension orthostatique, chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de*

chute].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Certaines butyrophénones nécessitent une attention particulière en cas de maladie ré-nale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).

- Le sigle "80+" à côté de l'halopéridol indique qu'il fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- L'halopéridol est un substrat du CYP1A2, CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le pimozide est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le dropéridol est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- Dropéridol, halopéridol et pimozide : ces médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- Une prudence particulière s'impose chez la personne âgée en raison du risque de sédation accrue, d'hypotension orthostatique et de chutes [voir *e-learning Médicaments et risque de chute*].
- Certaines butyrophénones nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Administration et posologie

- *Voir 10.2.*
- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.2.1. Butyrophénones

10.2.2.2. Diphénylpipéridines

10.2.3. Benzamides

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- Le sulpiride à faible dose est utilisé dans la dépression et l'anxiété (indications figurant dans le RCP) et les symptômes somatiques sans explication médicale (indication ne figurant pas dans le RCP), mais ces utilisations sont très peu documentées.[49] À forte dose, le sulpiride est indiqué dans la schizophrénie selon le RCP, mais cette utilisation est peu étayée.[50]
- L'amisulpride, apparenté au sulpiride, a seulement pour indication la schizophrénie dans le RCP.[51] Ce médicament est parfois utilisé *off-label* dans le traitement de la dépression, une utilisation peu documentée ; le traitement est souvent interrompu en raison d'effets indésirables.[49]
- Le tiapride a comme indication spécifique dans le RCP les états d'agitation psychomotrice lors d'un

sevrage alcoolique, une indication qui repose sur des données restreintes (*voir 10.5.1.*).[52] L'utilisation du tiapride dans la chorée de Huntington est à peine documentée.[53]
- Le métoclopramide, une benzamide, n'exerce pas d'effet antipsychotique mais présente toutefois certains effets indésirables des antipsychotiques; il est repris avec les antiémétiques (*voir 3.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie.
- Anxiété.
- Dépression psychotique et dépression résistante.
- Agressivité chez le patient éthylique.
- Chorée dans la maladie de Huntington.

Contre-indications

- Tumeurs dépendantes de la prolactine.
- Phéochromocytome.
- Sulpiride: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Tiapride: aussi maladie de Parkinson.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*; surtout des effets extrapyramidaux et endocriniens (hyperprolactinémie avec gynécomastie et aménorrhée).

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- *Voir 10.2.*, rubrique “Patients âgés”.
- Les benzamides nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, parce qu’ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- L’amisulpride est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- Sulpiride: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- Les benzamides nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d’insuffisance hépatique.
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d’un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.2.4. Antipsychotiques atypiques

Positionnement

- *Voir 10.2.*
- L'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques "atypiques". L'amisulpiride (*voir 10.2.3.*) est également souvent repris dans ce groupe. Les antipsychotiques atypiques ne forment pas un groupe homogène, ni en ce qui concerne leur profil pharmacologique, leur efficacité ou leurs effets indésirables.
- La clozapine a uniquement comme indications, dans le RCP, la schizophrénie résistante au traitement et la psychose associée à la maladie de Parkinson. Le traitement doit être suivi de près, notamment en raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques.[29] Si la clozapine est réintroduite trop brusquement après une période d'interruption, des effets indésirables cardiaques ou neurologiques peuvent survenir [*voir Folia de septembre 2022*].
- La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque [*voir Folia de janvier 2015*].
- Certains antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés en cas d'agitation et d'agressivité dans le cadre d'une démence (*voir 10.2.*, rubrique *"Patients âgés"*). Il s'agit d'une utilisation *off-label*, sauf pour la rispéridone.
- Trouble bipolaire [54]
  - L'aripiprazole, l'asénapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone ont une efficacité prouvée dans les épisodes maniaques.
  - La quétiapine a prouvé son efficacité dans les épisodes dépressifs.
  - L'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine ont prouvé leur efficacité comme traitement d'entretien en prévention de nouveaux épisodes.

Indications (synthèse du RCP)

- Schizophrénie.
- Troubles bipolaires.
- Psychose dans la maladie de Parkinson.
- Agitation psychomotrice.
- Agressivité dans la maladie d'Alzheimer.
- Agressivité et troubles du comportement chez les enfants présentant un retard mental.
- Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs.

Contre-indications

- Clozapine **(médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite)**: cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, collapsus circulatoire ou dépression du système nerveux central, épilepsie non contrôlée; insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique aiguë, insuffisance hépatique sévère (RCP); iléus paralytique.
- Olanzapine: glaucome à angle fermé.
- Sertindole: insuffisance hépatique sévère (RCP); hypokaliémie ou hypomagnésémie; insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmies ou bradycardie; allongement de l'intervalle QT.

Effets indésirables

- *Voir 10.2.*

- Effets indésirables métaboliques très fréquents: prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie; hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques.
- Leucopénie et neutropénie (rare).
- Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, hyperphagie boulimique).
- Cariprazine: aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques.
- **Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite): de plus, agranulocytose**; effets anticholinergiques (*Intro.6.2.3.*).
- La clozapine (et rarement la quétiapine et la rispéridone): myocardite **(au cours des premières semaines de traitement) et cardiomyopathie.**
- **Olanzapine à libération prolongée: syndrome post-injection** avec sédation (allant d'une sédation légère au coma), délires, symptômes extrapyramidaux, discours incohérent, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions.
- Quétiapine et clozapine: aussi colite ischémique.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.2.*

Patients âgés

- Pour les antipsychotiques utilisés dans le traitement du délire et des troubles du comportement associés à la démence, *voir 10.2.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - *Risque de surdosage* en cas d'utilisation incorrecte du dispositif doseur de la rispéridone.
  - La clozapine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*).
  - La plupart des antipsychotiques atypiques sont des substrats des isoenzymes CYP (voir rubrique "Interactions"). Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs puissants de ces isoenzymes CYP (par exemple, ISRS ou antimycosiques) peut entraîner une augmentation de leur concentration, et ainsi un risque accru d'effets indésirables.
  - Certains antipsychotiques atypiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - Certains antipsychotiques atypiques sont (fortement) anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*)
- Le sigle "80+" à côté de la rispéridone indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.2.*
- Clozapine: risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse; risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool; des cas d'hypotension sévère, de dépression respiratoire et de coma ont été rapportés lors de l'association avec des benzodiazépines.
- L'asénapine est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- L'aripiprazole est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La clozapine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'olanzapine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La rispéridone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- En cas d'antécédents de leucopénie ou de neutropénie, il est recommandé de surveiller le nombre de globules blancs au cours des premiers mois.
- Certains antipsychotiques atypiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- La clozapine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*).
- La plupart des antipsychotiques atypiques sont des substrats des isoenzymes CYP (voir rubrique "Interactions"). Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs puissants de ces isoenzymes CYP (par exemple, ISRS ou antimycosiques) peut entraîner une augmentation de leur concentration, et ainsi un risque accru d'effets indésirables.
- Certains antipsychotiques atypiques sont (fortement) anticholinergiques: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.
- Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine et l'ECG avant et pendant le traitement.
- Olanzapine à libération prolongée: en raison du risque de syndrome post-injection, le RCP recommande **une surveillance sur site 3 heures après l'injection** [*voir Folia de novembre 2018*].
- Rispéridone solution: *risque de surdosage* en cas d'utilisation incorrecte du dispositif doseur de la rispéridone.
- Sertindole: ce médicament pouvant allonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).

Posologie

- Les posologies recommandées dans les RCP étant très variables, nous ne mentionnons pas de posologies spécifiques pour les indications psychiatriques.

10.3. Antidépresseurs

Positionnement

- Les antidépresseurs sont classés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur mode d'action. La sélectivité de leur mécanisme d'action n'est cependant jamais complète. Ces médicaments ont souvent également d'autres indications que la dépression.
- *Dépression*
  - Voir le guideline belge *La dépression chez l'adulte* et les *Folia de juillet 2018* pour plus de détails.
  - Évaluation de la dépression et place des antidépresseurs
    - Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (évaluation du poids de la souffrance éprouvée, l'influence sur le fonctionnement et le risque suicidaire). Il est également important d'exclure une dépression psychotique, ou un épisode

dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire.[55]

- En cas de dépression légère (à modérée), le guideline belge recommande d'éviter la prescription systématique d'antidépresseurs, en raison du rapport coût-bénéfice défavorable, et d'envisager des mesures non médicamenteuses, telles que des conseils sur le mode de vie et un soutien psychologique.[55]
- En cas de dépression (modérée à) sévère, le traitement combiné d'un antidépresseur et d'une psychothérapie s'est avéré efficace dans les études cliniques.[55]

- Choix de l'antidépresseur
  - Dans les populations en première ligne, la plupart des études ont été réalisées avec un ISRS ou un ATC. Les autres antidépresseurs (notamment les IRSN, la bupropione, les inhibiteurs des monoamine-oxydases) ne sont pas considérés comme des options de première ligne par le guideline belge.[55]
  - Il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action des antidépresseurs donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Il n'est par exemple pas prouvé que, dans la dépression, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) diffère de celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le choix sera déterminé essentiellement par la comorbidité, les traitements antidépresseurs antérieurs, les contre-indications, les effets indésirables, les interactions avec d'autres médicaments, le coût du traitement et la préférence du patient.[55] [56] En cas de surdosage, les ATC sont potentiellement létaux en raison de troubles irréversibles de la conduction cardiaque.[55] [56]
  - Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est indiqué dans les symptômes dépressifs légers à modérés selon le RCP. Son utilisation dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayée et il existe des interactions avec d'autres médicaments. Le millepertuis est déconseillé dans le guideline belge.[55]
- Évaluation et arrêt du traitement antidépresseur
  - Les patients peuvent présenter une amélioration dès les deux premières semaines, mais parfois l'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste qu'après cinq à huit semaines.[56] Une réponse positive au traitement dans les deux premières semaines semble un facteur prédictif du succès du traitement antidépresseur.[56]
  - Le risque de rechute étant plus élevé si les antidépresseurs sont arrêtés directement après l'amélioration des symptômes, une phase de consolidation suffisamment longue est prévue. En cas de bonne réponse au traitement initial, le guideline belge recommande de poursuivre le traitement antidépresseur pendant au moins 6 mois (6 à 12 mois chez les patients âgés) pour éviter une rechute. Ceci est expliqué au patient dès le début du traitement. Si le patient est disposé à combiner le traitement d'entretien avec une psychothérapie, cette option est à priviligier. Si le patient refuse le traitement combiné, il est possible d'opter soit pour une psychothérapie soit un traitement médicamenteux, en concertation avec le patient. Les différentes options semblent avoir, à long terme, une efficacité comparable, mais le traitement combiné réduit le risque de rechute en cas de dépression sévère.[55]
  - Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante ou en l'absence de réponse, le guideline belge conseille de demander l'avis d'un psychiatre.[55]
  - Il y a un biais important au niveau des publications qui induit une surestimation de l'effet des antidépresseur.[55]
  - L'arrêt brutal d'un antidépresseur expose à un risque élevé de symptômes de sevrage. Il est préférable d'en informer le patient dès l'initiation du traitement médicamenteux (voir la *rubrique "Administration et posologie"* et *Folia de janvier 2024*).
- Enfants et adolescents
  - Chez les enfants et les adolescents dépressifs, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante. En particulier au début du traitement, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté [*voir Folia de novembre 2015*].[57] L'effet des

antidépresseurs sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental n'est pas suffisamment documenté. La plupart des données sur l'usage d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine.[57] La fluoxétine est le seul antidépresseur indiqué dans la dépression chez l'enfant et l'adolescent selon le RCP.
    - Des données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adultes dépressifs, en particulier au début du traitement. L'augmentation d'idées suicidaires ne peut être exclu pour aucun antidépresseur. D'un autre côté, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication à l'usage d'antidépresseurs. En cas de surdosage, le risque d'issue fatale est plus élevé avec les ATC qu'avec les autres antidépresseurs.
- Selon le guideline belge, l'instauration d'un antipsychotique n'a pas de place dans le traitement en première ligne de la dépression, en raison des questions importantes qui subsistent sur le rapport bénéfice/risque.[24]
- Dépression avec comorbidité
    - Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée[54] (*voir 10.3.8.*) [*voir Folia de mars 2025*]. Les antidépresseurs peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le contexte d'un trouble bipolaire. Ce risque semble plus élevé avec les ATC et la venlafaxine.[17]
    - Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant de dépression, l'utilité des antidépresseurs n'est pas suffisamment prouvée.[55] Il est important de distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif, mais le diagnostic n'est pas simple. Le *guideline pluridisciplinaire du WOREL relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches* recommande une évaluation en deuxième ou troisième ligne.[58]
    - Dans la dépression liée à la maladie de Parkinson, la place des antidépresseurs est incertaine en raison du manque d'études contrôlées. Il existe quelques données positives avec les ATC, les ISRS et les IRSN, mais ces données restent très limitées.[59]
- *Anxiété*
    - Troubles obsessionnels compulsifs: les ATC, les IMAO, les ISRS et la clomipramine ont une efficacité prouvée dans cette indication (indication mentionnée dans le RCP de ces produits).[60]
    - Trouble panique (formes sévères): les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP) et la venlafaxine (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[61 62 63]
    - Trouble anxieux généralisé (formes sévères) : les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP) et les IRSN (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[61 64]
    - Phobie sociale (formes sévères): les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP), et la venlafaxine (indication mentionnée dans le RCP) ont une efficacité prouvée.[8]
    - Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec les ISRS (indication mentionnée dans certains RCP), comparable à l'approche psychothérapeutique.[65]
- *Autres pathologies*
    - Boulimie nerveuse: la fluoxétine est le seul antidépresseur dont le RCP reprend la boulimie comme indication (appuyée par des études cliniques) , en complément d'une psychothérapie. C'est le médicament le plus étudié.[66]
    - Prévention de la migraine: l'amitriptyline a une efficacité prouvée (indication mentionnée dans son RCP) (*voir 10.9.2.*); l'utilisation d'ISRS et de la venlafaxine est *off-label* et n'est pas étayée.[67]
    - Douleurs neuropathiques: cette indication figure dans le RCP de la duloxétine et de l'amitriptyline. En particulier pour la duloxétine, il existe des preuves d'efficacité à court terme; le profil d'efficacité ou d'innocuité à long terme n'est pas suffisamment bien documenté [*voir Folia de février 2024*] (*voir 8.1.*).
    - Douleurs lombaires: les IRSN sont parfois utilisés off-label dans cette indication. Leur effet sur l'intensité des douleurs est toutefois limité et ils exposent à un plus grand risque d'effets indésirables.[68]

- Éjaculation prématurée: la dapoxétine (indication mentionnée dans le RCP, *voir 7.4.*) et les autres ISRS utilisés (*off-label*) ont un rapport bénéfice/risque douteux [*voir Folia de janvier 2022*].
- Enurésie nocturne: indication mentionnée dans le RCP de l'imipramine et de l'amitriptyline, chez les enfants à partir de 6 ans après exclusion de causes organiques et après échec des autres mesures. Les ATC ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans cette indication.[69]
- Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone, la miansérine, la mirtazapine) est *off-label* et n'est pas suffisamment étayée. Leur profil d'efficacité et de sécurité (notamment le risque d'un effet résiduel ou "hangover") est à peine documenté dans cette indication.[2] En raison du manque de preuves scientifiques et de leurs effets indésirables, l'utilisation d'antidépresseurs à effet sédatif est déconseillée dans le guideline WOREL sur *la prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne* [*voir Folia de juin 2019*].[70]
- Troubles de la personnalité: l'utilisation d'antidépresseurs dans les troubles de la personnalité sans dépression associée est une utilisation *off-label* qui est à peine documentée.[71] [72]
- Syndrome prémenstruel sévère: les ISRS ont une efficacité prouvée (utilisation *off-label*).[73] La venlafaxine[73] et la clomipramine[74] ont également une efficacité prouvée (utilisations *off-label*).
- Pour faciliter le sevrage tabagique, la bupropione (syn. Amfébutamone) et la nortriptyline sont utilisées (*voir 10.5.2.*). Cette indication figure dans le RCP de la bupropione, mais pour la nortriptyline, il s'agit d'une utilisation *off-label*.
- Incontinence d'effort chez la femme: la spécialité à base de duloxétine utilisée dans cette indication n'est plus commercialisée (voir *Nouveautés médicaments d'avril 2025*). Son rapport bénéfice/risque était défavorable en raison de preuves d'efficacité limitées et de son profil de sécurité défavorable. Dans l'incontinence d'effort, les exercices de renforcement du plancher pelvien constituent la base du traitement (*voir 7.1.*).

Effets indésirables

- Les effets indésirables spécifiques aux sous-classes sont discutés dans les rubriques qui les concernent.
- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme), qui persistent parfois très longtemps après l'arrêt d'un ISRS ou d'un IRSN [*voir Folia de mars 2020*].
- Tremblements et sudation excessive.
- Manifestations de sevrage avec p.ex. des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs (*voir 10.3.*).
- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine [*voir Folia de novembre 2024*].
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC et apparentés, les ISRS et la bupropione (*voir Intro.6.2.8.*).
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS.
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les IRSN, *voir Folia de juin 2016*).
- Risque accru d'agressivité et d'idées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement: celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS (*voir la rubrique "Positionnement"*).
- Risque accru de chutes [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- **En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

- Grossesse

- Le fait de ne pas traiter une dépression sévère pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. L'interruption brutale du traitement doit certainement être évitée. Cependant, **il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse.**
- **Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur.** La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS fluoxétine, citalopram et sertraline, les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline, et la duloxétine. **Un risque légèrement accru de malformations cardiaques ne peut être exclu avec la paroxétine ou avec d'autres ISRS.**
- Un risque accru d'accouchement prématuré ne peut être exclu avec les ISRS et les IRSN.
- Des signaux d'un risque accru d'hémorragie du post-partum ont été détectés suite à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN en fin de grossesse.
- Des signaux d'un risque accru d'hypertension gravidique et/ou de pré-éclampsie ont été détectés suite à l'utilisation d'antidépresseurs, en particulier l'utilisation d'IRSN au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Les données sur l'utilisation de la bupropione pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la réboxétine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère peu de temps avant l'accouchement:
  - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine, mirtazapine);
  - effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.

- Allaitement
  - En général, les antidépresseurs ont un passage limité dans le lait maternel. Il est conseillé de surveiller le nourrisson pour détecter d'éventuels effets, tels que sommeil perturbé, somnolence, irritabilité.
  - Les données d'utilisation des ISRS pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La paroxétine et la sertraline bénéficient d'un long recul d'utilisation et leurs concentrations plasmatiques chez le nourrisson sont très faibles.
  - Les données d'utilisation des antidépresseurs tricycliques pendant l'allaitement sont généralement rassurantes. La nortriptyline, l'imipramine et la dosulépine bénéficient du plus long recul d'utilisation.
  - Duloxétine, mirtazapine, trazadone et venlafaxine: les données d'utilisation de ces produits pendant l'allaitement sont généralement rassurantes.
  - Agomélatine, eskétamine, miansérine, IMAO, millepertuis, réboxétine et vortioxétine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Chez les personnes âgées présentant des symptômes dépressifs, il convient de tenir compte, dans le diagnostic différentiel, des maladies somatiques, des problèmes normaux liés à l'âge avancé et de la démence.[24]
- Les médicaments suivants peuvent provoquer une humeur dépressive : les bêta-bloquants non sélectifs à action centrale (par exemple, le propranolol), les benzodiazépines et autres médicaments dépresseurs du

système nerveux central, les antihypertenseurs à action centrale (par exemple la méthyldopa), la flunarizine, les corticostéroïdes systémiques, l'interféron-alpha, la méfloquine et le modafinil.[24]

- La prise en charge non médicamenteuse qui est recommandée pour traiter la dépression chez la personne âgée est globalement la même que pour les patients plus jeunes (voir rubrique "Positionnement").[24]
- Le médecin évaluera toujours, en concertation avec le patient, le rapport bénéfice/risque individuel d'un traitement antidépresseur, en prenant en compte la gravité de la dépression, les bénéfices attendus du traitement et le risque d'effets indésirables, une évaluation parfois difficile.[24]
- Chez les personnes âgées, le traitement doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois après la rémission.[24]
- Les antidépresseurs ont été associés à un risque accru de chute chez les personnes âgées.[48] [75] [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*]
- Les RCP mentionnent généralement une dose journalière réduite pour les personnes âgées. Consulter le RCP pour vérifier la dose recommandée.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
  - Principaux antidépresseurs sérotoninergiques:
    - les ISRS, y compris la dapoxétine;
    - duloxétine et venlafaxine;
    - clomipramine, imipramine;
    - vortioxétine;
    - moclobémide;
    - trazodone.
  - Autres antidépresseurs pour lesquels un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées:
    - la bupropione;
    - le lithium;
    - la mirtazapine;
    - l'amitriptyline, la dosulépine, et la nortriptyline;
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*). En particulier l'association d'un IMAO avec un ISRS doit être évitée.
- Sédation accrue en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone), avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, la carbamazépine.
- **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques pouvant être fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs**. D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur; en cas d'arrêt de la fluoxétine, il est préférable d'attendre 5 semaines (étant donné que la norfluoxétine, le métabolite actif de la fluoxétine, a une durée de demi-vie de plus de 7 jours).

Administration et posologie

- La posologie doit être déterminée individuellement.
- Dans la dépression, il est recommandé de débuter avec une faible dose, et si nécessaire, de l'augmenter

après quelques semaines en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.

- En ce qui concerne la meilleure façon d'administrer la dose journalière des antidépresseurs, en une prise le soir ou en plusieurs prises journalières, il n'existe pas de données probantes. L'administration le soir est souvent préférable pour éviter un effet sédatif gênant pendant la journée avec l'amitriptyline, l'imipramine, la fluvoxamine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et la trazodone. En revanche, les antidépresseurs non sédatifs sont administrés de préférence en journée vu qu'ils peuvent provoquer une insomnie.
- Après disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 6 mois après un premier épisode. En cas de dépression sévère et récidivante, un traitement d'entretien de longue durée est parfois proposé.
- Sevrage progressif: [*voir Folia de janvier 2024* et l'e-learning *Arrêt progressif des antidépresseurs*]
  - Les symptômes de sevrage à l'arrêt d'un antidépresseur sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois.
  - L'arrêt progressif du traitement réduit le risque de symptômes de sevrage.
  - Des symptômes de sevrage sévères peuvent nécessiter la reprise de l'antidépresseur ou une réaugmentation de la dose, avant de reprendre un schéma de sevrage plus progressif.
  - Dans le cas de la fluoxétine, un sevrage plus rapide peut être mené, s'agissant d'une molécule à longue demi-vie.
- Lors du passage d'un antidépresseur à un autre, il faut tenir compte de la demi-vie des deux médicaments; ceci exige un suivi strict des symptômes de sevrage éventuels.
- En cas d'administration parentérale d'un antidépresseur, l'effet thérapeutique n'apparaît pas plus rapidement que lors de l'administration par voie orale.
- Pour les médicaments repris ci-dessous, la posologie mentionnée est celle pour la dépression, sur base du RCP. Il s'agit de la posologie la plus couramment utilisée en première ligne. La dose initiale ("start") et la dose journalière maximale sont mentionnées entre parenthèses.
- Dans les RCP, une plus faible dose journalière est généralement mentionnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, et pour les personnes âgées. Voir RCP à ce sujet.

10.3.1. Inhibiteurs de recapture sélectifs

10.3.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces médicaments inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS) ou de la noradrénaline (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline).
- Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les ISRS disponibles.
- La dapoxétine, un ISRS utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce, est reprise en *7.4.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Trouble obsessionnel compulsif.
- Trouble panique (certains RCP).
- État de stress post-traumatique (certains RCP).
- Trouble d'anxiété sociale (certains RCP).
- Trouble d'anxiété généralisée (certains RCP).
- Boulimie nerveuse (certains RCP).

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).
- Citalopram et escitalopram: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont considérées comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements, akathisie, parkinsonisme [*voir Folia d'avril 2021*].
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [*voir Folia mars 2020*].
- Comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) [*voir Folia juin 2020*].
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses [*voir Folia d'avril 2005*]; risque majoré d'hémorragies gastro-intestinales en cas d'utilisation concomitante d'AINS [*voir Folia d'avril 2024*].
- Risque de convulsions et de crises d'épilepsie (*voir Intro.6.2.8.*).
- Paroxétine: aussi effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Citalopram et escitalopram: aussi **allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*); maculopathie.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.***.**
- **Suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.**
- **Surtout avec la paroxétine: suspicion d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.**
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**
- Futures pères: les ISRS peuvent altérer la qualité du sperme [voir Folia mai 2024].

Patients âgés

- Pour la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des ISRS sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Risque de chute [voir e-learning *Médicaments et risque de chute*].
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Prudence chez les patients ayant (des antécédents d') un glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
  - En cas d'utilisation de diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse): tenir compte du risque d'hyponatrémie, qui peut entraîner une confusion et des convulsions.
  - Certains ISRS nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointes).
  - La paroxétine est fortement anticholinergique: la prudence est de mise, en particulier chez les

personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
    - Certains ISRS sont des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Le sigle "80+" à côté de la sertraline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Risque accru des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques.
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
- Paroxétine: aussi risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques.
- Citalopram et escitalopram: aussi risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments avec un risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Les ISRS sont des substrats et des inhibiteurs des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); ils diffèrent entre eux quant à leur effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP, mais la signification clinique de certaines de ces interactions n'est pas claire.
    - Le citalopram et l'escitalopram sont des substrats du CYP2C19 et CYP2D6 et des inhibiteurs du CYP2D6; le citalopram est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - La sertraline est un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
    - La fluoxétine est un substrat du CYP2C9 et CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6.
    - La fluvoxamine est un substrat du CYP1A2 et CYP2D6 et un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
    - La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp.

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance hépatique, la posologique de certains ISRS devra être adaptée.
- Prudence chez les patients ayant (des antécédents d') un glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*).
- Certains ISRS nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Citalopram et escitalopram: ces médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque (*voir Intro.6.2.2.*).
- En cas d'utilisation de diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse): tenir compte du risque d'hyponatrémie, qui peut entraîner une confusion et des convulsions.
- Risque de chute chez la personne âgée [voir e-learning Médicaments et risque de chute].
- La paroxétine est fortement anticholinergique : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).
- Prudence chez les patients parkinsoniens (effets extrapyramidaux).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. L'atomoxétine, un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est discutée en *10.4.*.
- L'efficacité de la réboxétine est très contestée.[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression

Contre-indications

- Association d'inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés"
- La réboxétine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*)

Interactions

- *Voir 10.3.*
- La réboxetine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2. Inhibiteurs de recapture non sélectifs

10.3.2.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables, p.ex. les effets anticholinergiques, antihistaminiques et α_1-bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Amitriptyline: aussi douleurs neuropathiques; prophylaxie de la migraine; prophylaxie de la céphalée de tension chronique.
- Amitriptyline et imipramine: aussi énurésie nocturne (mais voir la rubrique "Positionnement").

- Clomipramine: aussi trouble obsessionnel compulsif.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions")*.
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies cardiaques, troubles de la conduction cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- L'amitriptyline, la dosulépine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Prise de poids.
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées; en cas de surdosage, des troubles du rythme (p.ex. torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir.
- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs de ce groupe sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Chez les patients âgés, la prise en charge des douleurs neuropathiques est la même que chez les patients plus jeunes, *voir 8.1.* rubrique "Positionnement".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des ATC sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Le risque d'effets indésirables et d'interactions doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine).
  - La dosulépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
  - Les TCA et apparentés sont fortement anticholinergiques : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.3.* en *Folia de novembre 2024*).
- Le sigle "80+" à côté de la nortriptyline indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés.
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p.ex. comme décongestionnants, avec la

plupart des ATC ou apparentés.
- L'amitriptyline est un substrat du CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La clomipramine est un substrat du CYP1A2, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La nortriptyline est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2, CYP2C9 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Médicaments potentiellement constipants (dont opioïdes, autres antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1, diurétiques, vérapamil, diltiazem, amlodipine, ondansétron, moxonidine, clonidine): augmentation du risque de constipation.

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*).
- Nortriptyline: prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- La dosulépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine).
- Les ATC et apparentés sont fortement anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.* et *Folia de novembre 2024*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Ces antidépresseurs inhibent à des degrés variables la recapture aussi bien de la noradrénaline que de la sérotonine. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques et apparentés, ils interagissent très peu avec d'autres récepteurs et n'ont pas d'effets anticholinergiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.
- Trouble anxieux généralisé.
- Duloxétine: aussi douleurs neuropathiques périphériques diabétiques.
- Venlafaxine: aussi trouble d'anxiété sociale, trouble panique.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions").*
- Duloxétine: aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).
- Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée. Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la venlafaxine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal.
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [*voir Folia de mars 2020*].
- Manifestations extrapyramidales telles que akathisie.

- Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.
- Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés); abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance (*voir Folia de février 2020*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Chez les patients âgés, la prise en charge des douleurs neuropathiques est la même que chez les patients plus jeunes, *voir 8.1.* rubrique "Positionnement".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation des IRSN sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Surveiller la tension artérielle avant et pendant le traitement en cas de troubles cardiovasculaires connus.
  - La prudence est de mise chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
  - Surveiller le taux de sodium avant le traitement et après 3-4 semaines en raison du risque d'hyponatrémie chez les personnes âgées.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Le sigle "80+" à côté de la duloxétine indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie lors de l'association avec des diurétiques.
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La venlafaxine est un substrat du CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Surveiller la tension artérielle avant et pendant le traitement en cas de troubles cardiovasculaires connus.
- La prudence est de mise chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, car une mydriase peut se produire.
- Prudence chez les patients à risque accru d'hyponatrémie.
- Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les IRSN nécessitent une attention particulière en cas d'insuffisance hépatique (*voir Intro.6.1.3.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. La bupropione est aussi utilisée (sous le nom de spécialité Zyban®) pour faciliter l'arrêt du tabagisme (*voir 10.5.2.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions").*
- Antécédents de convulsions, boulimie nerveuse ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage brusque à l'alcool ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3. et 10.5.2.1.*

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation de ces médicaments sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - La bupropione est un inhibiteur puissant des isoenzymes CYP (voir *tableau Ic dans Intro. 6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
  - La bupropione nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- La bupropione peut renforcer les effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients épileptiques (*voir Intro.6.2.8.*) et les patients atteints de maladies cardiovasculaires.
- La bupropione nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.3. Inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO)

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La phénelzine, un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B, n'est plus commercialisée mais peut être prescrite en préparation magistrale. La phénelzine étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.[24]
- Le moclobémide est un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A. Le moclobémide étant potentiellement toxique et exposant à des effets indésirables graves, une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque s'impose.[24] Il n'est plus commercialisé depuis décembre 2025.
- Certains inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés dans la maladie de Parkinson (*voir 10.6.5.*) et ne sont pas utilisés comme antidépresseurs.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*) et de dextrométhorphane.
- Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
- Moclobémide: aussi galactorrhée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- **Crises hypertensives graves pouvant être fatales, avec la phénelzine, et dans une moindre mesure, avec le moclobémide, en cas de prise d'aliments ou de boissons riches en tyramine (fromages et vins par exemple) ou de sympathicomimétiques (y compris les stimulants centraux, la lévodopa, le néfopam), ou en cas d'anesthésie générale.**

Précautions particulières

- Moclobémide: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

10.3.4. Antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Les médicaments de ce groupe agissent principalement sur des neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, ...). La miansérine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2-adrénergiques présynaptiques. La trazodone est un antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques et inhibe aussi la recapture de la sérotonine. La mirtazapine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2-adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H_1 postsynaptiques. L'agomélatine est un agoniste au niveau des récepteurs de la mélatonine et un antagoniste au niveau de certains récepteurs de la sérotonine.
- Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine n'est pas clair: l'efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et des effets indésirables graves peuvent survenir [*voir Folia de janvier 2016*]. L'agomélatine est déconseillée dans le guideline belge sur la dépression chez l'adulte.[24]
- La trazodone est utilisée (généralement à faibles doses) dans les troubles du sommeil en raison de ses propriétés sédatives. Les troubles du sommeil ne figurent pas parmi les indications du RCP. Son profil d'innocuité en tant que sédatif est très peu documenté. Selon le guideline belge sur la *prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*, son utilisation dans l'insomnie est à éviter.[24]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions"*).
- Agomélatine: taux de transaminases 3 fois plus élevés que les taux normaux; insuffisance hépatique (RCP).
- Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Miansérine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Hypersexualité [*voir Folia de juin 2024*].
- Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression mais il peut se prolonger pendant la journée. La dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir.
- Trazodone, mirtazapine: priapisme [*voir Folia d'octobre 2021*].
- Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).
- Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique, lithiases vésiculaires [*voir Folia de mai 2019*].

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.* rubrique "Patients âgés".
- Parmi les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs, certains nécessitent une

attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- L'agomélatine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La trazodone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance hépatique, un ajustement posologique est indiqué pour certains antidépresseurs de ce groupe.
- Parmi les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs, certains nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Agomélatine: un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers (*voir rubrique "Contre-indications" et Folia de mai 2014*); la prudence s'impose en cas d'usage chez les patients présentant une dépendance à l'alcool.
- Miansérine et mirtazapine: en cas d'apparition de fièvre, mal de gorge etc., il faut envisager la possibilité d'une agranulocytose.

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.5. Vortioxétine

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- La vortioxétine module l'activité des récepteurs de la sérotonine et l'activité d'autres neurotransmetteurs (dopamine, la noradrénaline), et inhibe le transporteur de la sérotonine. Elle exerce surtout une activité sérotoninergique.
- Aucune étude ne prouve la supériorité de la vortioxétine par rapport aux autres antidépresseurs. Les études comparatives directes avec les ISRS sont rares et n'ont pas pu mettre en évidence une supériorité de la vortioxétine.[76] Il n'existe pas d'études à long terme.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3., rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- *Voir 10.3.*
- Effets indésirables gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhée, constipation: fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, rêves anormaux, vertiges…): très fréquent.
- Prurit: fréquent.
- Angioedème, urticaire.
- Syndrome sérotoninergique à fortes doses ou en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (p.ex. du système gastro-intestinal).

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [***voir Folia de mai 2020***].**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- La vortioxétine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- La vortioxétine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des antithrombotiques, des AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
- Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant une activité sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Administration et posologie

- *Voir 10.3.*

10.3.6. Eskétamine

Positionnement

- L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine, un anesthésique. Ces deux produits sont utilisés sous forme parentérale en anesthésie (*voir 18.1.1.*). L'eskétamine est également commercialisée sous forme de spray nasal pour une administration par voie locale.
- Dans le RCP, l'eskétamine spray nasal a pour indications le traitement des épisodes dépressifs dits résistants ou le traitement aigu et à court terme d'un épisode dépressif constituant une urgence psychiatrique; toujours en association à un ISRS ou un IRSN. L'eskétamine est plus efficace que le placebo dans la dépression résistante, mais le bénéfice est limité.[77] La durée de traitement nécessaire pour obtenir une rémission durable reste à élucider. L'hypothèse selon laquelle l'eskétamine réduirait les comportements suicidaires n'a pas été confirmée.[78] La kétamine par voie intraveineuse est également utilisée *off-label* dans la dépression résistante, mais le rapport bénéfice/risque de cette utilisation reste peu clair.[79]
- Des études menées à long terme chez des patients sans facteurs de risque physiques ou psychiatriques n'ont pas révélé d'effets indésirables inattendus.[80 81]
- Les études comparatives avec d'autres médicaments sont rares. Dans une étude ouverte menée chez des patients atteints de dépression résistante, la probabilité de rémission était plus grande avec l'eskétamine qu'avec la quétiapine après 8 semaines, mais aucun des deux produits ne s'est révélé particulièrement performant sur ce critère d'évaluation.[82 83] Compte tenu de son coût élevé et du fait que son utilisation doit se faire sous surveillance médicale en raison des effets indésirables aigus parfois graves, le rapport bénéfice/risque de l'eskétamine reste à élucider.[77]

- L'eskétamine est un médicament "assimilé aux stupéfiants" (*voir Intro.2.11.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères résistants, c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs.
- Le traitement aigu à court terme d'un épisode dépressif modéré à sévère, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Contre-indications

- Maladie vasculaire anévrysmale, malformations artérioveineuses, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire récent.

Effets indésirables

- Psychiatriques: très fréquent: syndrome de dissociation; fréquent: anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations, crise de panique.
- Neurologiques: très fréquent: étourdissements, somnolence, maux de tête, dysgueusie, hypoesthésie; fréquent: paresthésie, sédation, tremblements, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention, vision trouble. Des cas de convulsions sont rapportés.
- Cardiovasculaires: très fréquent: augmentation de la pression artérielle mesurée; fréquent: hypertension, tachycardie. Peu fréquent: bradycardie, hypotension.
- Gastro-intestinaux: très fréquent: nausées et vomissements; fréquent: hypoesthésie buccale, sécheresse de la bouche.
- ORL: très fréquent: vertiges; fréquent: acouphènes, hyperacousie, sécheresse et inconfort nasal, irritation de la gorge.
- Troubles des voies urinaires: fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie.
- Risque de dépendance et d'abus.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'eskétamine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Des études chez l'animal ont mis en évidence une neurotoxicité.
- Allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'eskétamine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- L'eskétamine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central: risque accru de dépression du système nerveux central; en cas d'utilisation concomitante de tramadol à fortes doses: risque de dépression respiratoire.
- En cas d'utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle (psychostimulants, dérivés de l'ergot, hormones thyroïdiennes, vasopressine, IMAO): risque accru d'hypertension et de tachycardie.
- En cas d'utilisation concomitante avec des dérivés de la xanthine: risque accru de convulsions.
- L'eskétamine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs

et les inducteurs de ces isoenzymes du CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'eskétamine intranasale peut uniquement être prescrite par un psychiatre. Elle est destinée à être auto-administrée par le patient, dans un cadre clinique approprié, sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Les patients doivent être suivis (troubles de la conscience et hypertension) pendant au moins deux heures après l'administration, et ne peuvent pas conduire ou utiliser de machine avant le lendemain.
- Les patients ayant des antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance peuvent présenter un risque accru d'abus ou de mésusage de l'eskétamine. Le développement de ces comportements ou états, y compris le comportement de recherche de drogues, doit être surveillé pendant le traitement.

10.3.7. Millepertuis

Positionnement

- *Voir 10.3.*
- Le mécanisme d'action suggéré pour le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une inhibition de la recapture de la sérotonine, et dans une moindre mesure une inhibition des monoamine oxydases.
- Dans la dépression légère à modérée, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) serait aussi efficace que les ISRS à court terme.[36] Le millepertuis a globalement peu d'effets indésirables, mais peut induire des interactions potentiellement graves.[36] Son efficacité dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas prouvée.[84] [85] Le guideline belge *Dépression chez l'adulte* déconseille son utilisation dans la dépression sévère en raison des incertitudes quant à son efficacité, au principe actif, la posologie, les effets indésirables et les interactions avec d'autres médicaments.[55]

Indications (synthèse du RCP)

- Dépression (à l'exclusion de la dépression majeure).

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir 10.3.*, *rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Anorgasmie.
- Photosensibilisation.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.3.*

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d'une dépression, *voir 10.3.*, rubrique "Patients âgés".
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation du millepertuis sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques "Effets indésirables" et "Interactions"), mais certains sont d'autant plus importants chez le patient âgé.
  - Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
  - Le millepertuis est un inducteur du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *tableau Ic dans Intro 6.3.*): ceci doit être vérifié, en particulier en cas de polypharmacie.
- Le millepertuis ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une

prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- *Voir 10.3.*
- Le millepertuis est un inducteur du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inducteur puissant de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [*voir Folia octobre 2005*].
- Une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des mesures envisageables pour éviter l'interaction].
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.

Précautions particulières

- Les spécialités mentionnées ici sont enregistrées comme médicaments. Pour les préparations vendues comme compléments alimentaires (non reprises dans le Répertoire), il n'existe aucune garantie quant à leur qualité, et la dose qui est mentionnée dans le document d'information est souvent plus faible que celle utilisée dans les études. Même à ces faibles doses, une induction enzymatique est possible.

10.3.8. Médicaments des troubles bipolaires

Positionnement

- Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaco-dépressifs, consistent en la survenue d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques en alternance, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des épisodes sont variables. Il existe parfois une nette prépondérance pour un type d'épisodes thymiques en particulier, p.ex. des épisodes dépressifs.
- En cas d'*épisode maniaque*, le lithium, les antipsychotiques (*voir 10.2.*) et l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*) sont les médicaments ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.[86] Le lithium est le médicament pour lequel il existe le plus de preuves qu'un traitement d'entretien réduit le nombre de récidives d'épisodes maniaques. La carbamazépine, l'olanzapine, la ziprasidone et l'halopéridol sont des médicaments de deuxième choix en raison de leurs effets indésirables.[86] Un antipsychotique est utilisé en cas d'épisode maniaque sévère associé à une hyperactivité motrice et des symptômes psychotiques. L'effet du lithium se manifeste lentement (2 à 3 semaines) de sorte qu'on y associe parfois un antipsychotique pour surmonter la phase aiguë [*voir Folia de février 2014*]. L'acide valproïque/valproate est contre-indiqué chez la femme enceinte. En cas d'agitation et d'insomnie, une benzodiazépine (*voir 10.1.*) peut être associée durant une courte période, mais les benzodiazépines n'ont pas d'effet sur les principaux symptômes de manie [*voir Folia de février 2014*].[86]
- En cas d'*épisode dépressif*, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques [*voir Folia de février 2014*]. Les antidépresseurs, en particulier les antidépresseurs tricycliques et les IRSN, peuvent déclencher un épisode maniaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie dans le trouble bipolaire.[87] En cas d'un épisode dépressif sévère, un ISRS peut être associé au lithium ou à l'antipsychotique.[86]
- Un *traitement chronique régulateur de l'humeur* est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus.[86] Seul le lithium a été associé à une diminution du taux de suicides chez les patients atteints de troubles bipolaires.[88] Autres options thérapeutiques documentées en prévention des épisodes thymiques: les antipsychotiques (*voir 10.2.*) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque/valproate (*voir 10.7.1.1.*), la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la lamotrigine (*voir 10.7.1.2.*).[86] Les antidépresseurs peuvent provoquer un accès (hypo)maniaque s'ils ne sont pas administrés en association avec un médicament thymorégulateur.[86 89]

10.3.8.1. Sels de lithium

Positionnement

- *Voir 10.3.8.*
- Les sels de lithium sont classés ici parmi les antidépresseurs, mais ils sont généralement définis comme “stabilisateurs de l'humeur“ ou “thymorégulateurs”.

Indications (synthèse du RCP)

- Trouble bipolaire.

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde récent.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Le lithium est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Les signes d'intoxication sont entre autres des tremblements sévères, des vertiges, des fasciculations, des myoclonies, des convulsions, de la confusion, de la stupeur allant jusqu'au coma. Après une intoxication, la sensibilité aux effets indésirables neurologiques est plus prononcée. Des séquelles neurologiques sont possibles.
- Nausées, diarrhée, sédation, tremblements fins: fréquents, surtout 2 à 4 heures après la prise, le plus souvent transitoires.
- Baisse de la fonction rénale.
- Polyurie, soif, rarement diabète insipide néphrogénique.
- Modifications électrocardiographiques, troubles du rythme cardiaque, ataxie, dysarthrie, convulsions et désorientation, surtout lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 1 mmol/l.
- Goitre et/ou hypothyroïdie.
- Hyperparathyroïdie et hypercalcémie.
- Prise de poids.
- Lésions cutanées: acné, psoriasis, alopécie.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter un trouble bipolaire pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes chez la mère et chez l’enfant.
- **Forte suspicion d’effets tératogènes (surtout des malformations cardiaques) dus au lithium; il est donc préférable d’éviter l’utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse et si nécessaire: maintenir les concentrations plasmatiques aussi faibles et constantes que possible. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né. Lors de l’utilisation de lithium pendant la grossesse, une surveillance supplémentaire est requise.**
- **L'utilisation de lithium est à déconseiller pendant la période d'allaitement.**

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale des personnes âgées souffrant d’une dépression, *voir 10.3.*, rubrique “Patients âgés”.
- Les effets indésirables et les interactions liés à l'utilisation du lithium sont les mêmes que chez les patients plus jeunes (voir les rubriques “Effets indésirables” et “Interactions”), mais certains sont d’autant

plus importants chez le patient âgé.

- Le lithium est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les nombreuses interactions demandent une vigilance particulière, en particulier à l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux ou d'un ajustement de dose (*voir Intro.6.3.*).
- Le lithium nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Le lithium ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'il concerne une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité (p.ex. syndrome malin des antipsychotiques) en cas d'association avec des antipsychotiques.
- Augmentation de la lithémie avec risque accru d'effets indésirables en cas de prise d'AINS, d'IECA ou de sartans et en cas de déplétion sodée (suite à la prise de diurétiques, à un régime pauvre en sel, à des vomissements ou de la diarrhée).

Précautions particulières

- Le lithium est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Les nombreuses interactions demandent une vigilance particulière, en particulier à l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux ou d'un ajustement de dose (*voir Intro.6.3.*).
- Le lithium nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée/sévère (*voir Intro.6.1.2.*).
- Avant d'instaurer un traitement au lithium, une évaluation de la fonction rénale et thyroïdienne est nécessaire, ainsi qu'un ECG.
- La lithémie doit être évaluée une semaine après l'initiation du traitement, après des ajustements de dose ou en cas de maladie intermittente (par exemple infection grave ou problème rénal).
- Il est souhaitable d'évaluer au moins tous les six mois la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne et l'ionogramme (Na, K, Ca).
- Un régime pauvre en sel et une déshydratation doivent être évités.
- Le lithium doit, si possible, être diminué progressivement (risque accru de déclencher un nouvel épisode maniaque ou dépressif en cas d'arrêt brutal).
- Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse, il est conseillé de recourir à des méthodes de contraception efficaces en cas de traitement au lithium, en tenant compte des interactions possibles.

Posologie

- La posologie doit être adaptée individuellement, étant donné les grandes variations interindividuelles en ce qui concerne la cinétique du lithium et la sensibilité au lithium qui augmente avec l'âge.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la lithémie qui est mesurée environ 12 heures après la dernière prise. Une lithémie entre 0,6 et 0,8 mmol/l est souhaitable pour le traitement d'entretien; des concentrations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.
- En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent.

10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

10.4.1. Médicaments du TDAH

Positionnement

- Selon le trajet de soins TDA/H, le diagnostic du TDAH et l'instauration d'un traitement impliquent une évaluation spécifique par un médecin spécialiste ou une équipe spécialisée.[90]

- Chez les enfants à partir de 6 ans qui présentent une forme sévère de TDAH, la mise en place d'un traitement médicamenteux dès le début de la prise en charge, en association avec des interventions psychosociales et éducatives, offre les meilleures chances de succès, selon le trajet de soins TDA/H.
- Chez les enfants de moins de 6 ans, les traitements médicamenteux sont peu documentés; selon le trajet de soins TDA/H, un traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans ce groupe d'âge. Les indications figurant dans le RCP ne s'appliquent d'ailleurs qu'aux enfants âgés de 6 ans et plus.[90]
- L'utilité d'une traitement, souvent à vie, de patients adultes atteints de TDAH avec des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas été suffisamment démontrées, peut être questionnée.[91] Notamment en raison de la dépendance que peuvent créer la plupart des médicaments.
- Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) a été le plus étudié chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic formel de TDAH, et bénéficie du plus long recul d'utilisation.[92] Il n'est pas clair dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertaine compte tenu des limites méthodologiques des études [*voir Folia de février 2016*]. Le méthylphénidate est aussi utilisé (pour certaines spécialités *off-label*) chez les adultes avec TDAH, mais le rapport bénéfice/risque dans ce groupe n'est pas toujours favorable.[93] Certaines spécialités au méthylphénidate ont également la narcolepsie comme indication dans leur RCP (*voir 10.4.2.*).
- L'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adulte, selon le RCP.[94 95] L'effet de l'atomoxétine ne se fait ressentir qu'après quelques semaines. Par rapport aux stimulants, l'efficacité est plus limitée et le profil de sécurité est moins favorable.[94]
- La lisdexamfétamine (une prodrogue de la dexamfétamine) est commercialisée pour une utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. La lisdexamfétamine est également indiquée, selon le RCP, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance. Compte tenu de ses nombreux effets indésirables et des données limitées, le rapport bénéfice/risque est douteux [*voir Folia de mai 2022*]. La lisdexamfétamine figure sur la liste des stupéfiants et substances psychotropes.
- La dexamfétamine, un énantiomère de l'amfétamine, est commercialisée pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans dans le cadre d'un programme thérapeutique global, après échec d'un traitement par méthylphénidate. Elle a une durée d'action plus courte que la lisdexamfétamine. Les données d'efficacité chez l'enfant sont très limitées et de très faible niveau de preuve. Comme pour la lisdexamfétamine, le rapport bénéfice-risque est douteux [*voir Folia d'octobre 2026*]. La dexamfétamine figure sur la liste des stupéfiants et substances psychotropes.
- La guanfacine (un agoniste des récepteurs α2-adrénergiques) n'est pas un psychostimulant et a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adolescent, de 6 à 17 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (RCP). Vu les incertitudes concernant l'efficacité et les nombreux effets indésirables, le rapport bénéfice/risque est douteux [*voir Folia de février 2017*].
- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments restent limitées. On ne dispose que de très peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans et, dans certains RCP, chez l'adulte.
- Atomoxétine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte.
- Guanfacine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec ou d'intolérance aux psychostimulants.
- Lisdexamfétamine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec du méthylphénidate; TDAH chez l'adulte.
- Dexamfétamine: TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec du méthylphénidate.

Contre-indications

- Méthylphénidate: (antécédents de) troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, dépression sévère, tendances suicidaires, troubles anorexiques, psychose ou troubles bipolaires, hyperthyroïdie, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Atomoxétine: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: hypertension modérée à sévère, maladie cardiovasculaire, traitement concomitant par IMAO, hyperthyroïdie, glaucome, états d'agitation, phéochromocytome.
- Dexamfétamine: aussi dépression sévère, anorexie, idées suicidaires, hyperexcitabilité, troubles psychotiques ou bipolaires, troubles de la personnalité borderline/psychopathique, syndrome de Gilles de la Tourette ou dystonie similaire, porphyrie, antécédents de toxicomanie ou alcoolisme.

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Stimulants et atomoxétine: des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires, retard de croissance pendant le traitement, sans influence sur la taille finale.
- Méthylphénidate: aussi insomnie fréquente; retard de croissance en cas de traitement prolongé, avec un impact limité sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
- Méthylphénidate et atomoxétine: palpitations, augmentation de la pression artérielle, priapisme (rare) [*voir Folia d'octobre 2021*]. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Guanfacine: aussi sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids.
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: aussi diminution d'appétit et perte de poids, insomnie, vertiges, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, hyperactivité, troubles du comportement (agressivité, excitation, anxiété, dépression, irritabilité), augmentation de la pression, palpitations, arythmie, dyskinésie, fièvre, rash, retard de croissance chez les enfants en cas de traitement de longue durée. Rarement: comportements suicidaires. Des cas de mort subite ont été décrits.
- Lisdexamfétamine: aussi somnolence.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)**: un risque légèrement accru de malformations cardiaques n'est pas exclu. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
  - En ce qui concerne l'**atomoxétine** et la **guanfacine**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels.
- **Allaitement**
  - Les **amphétamines (méthylphénidate, (lis)dexamfétamine)** n'ont pas été associées à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période

d'allaitement, il faut être attentif à l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.
- En ce qui concerne l'**atomoxétine** et la **guanfacine**, les données sont trop rares pour pouvoir se prononcer sur les risques éventuels.

Interactions

- Atomoxétine et méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à des inhibiteurs des MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Méthylphénidate: sédation accrue en cas d'association avec l'alcool ; risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Guanfacine: risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*); sédation accrue en cas d'association avec d'autres sédatifs ou avec l'alcool; la guanfacine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: il y a de nombreuses interactions, surtout: risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments avec effets sérotoninergiques tels que les ISRS, IRSN (à propos du syndrome sérotoninergique, *voir Intro.6.2.4.*) potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes; diminution de l'effet des antihypertenseurs (avec un risque d'hypertension grave en cas d'association avec des bêtabloquants) ; risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires en cas d'association avec des antidépresseurs tricycliques; modification du temps d'élimination en cas de prise de médicaments modifiant le pH urinaire; aggravation des effets sur le système nerveux central par l'alcool.
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents
- Guanfacine: prudence chez les patients avec des antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladie cardio-vasculaire.
- Lisdexamfétamine et dexamfétamine: risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou de détournement à des fins non thérapeutiques.
- Lisdexamfétamine: une réduction de dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou détournement à des fins non thérapeutiques.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

10.4.2. Médicaments de la narcolepsie

Positionnement

- Dans le RCP, il est précisé que seul un spécialiste en troubles du sommeil peut initier le traitement de la narcolepsie. Le méthylphénidate, le modafinil et le pitolisant ont un effet positif sur la somnolence et la vigilance diurnes.[96] La plupart des spécialités à base de méthylphénidate ne mentionnent pas la narcolepsie comme indication dans le RCP (*voir 10.4.1.*).
- L'oxybate a des propriétés pharmacologiques complexes, et son usage est réservé aux cas de narcolepsie avec cataplexie; il améliore le sommeil durant la nuit.[96]
- Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des différents médicaments entre eux.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: narcolepsie (dans certains RCP).
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes).
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie (adultes et (dans certains RCP) enfants à partir de 7 ans).
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie (adultes et enfants à partir de 6 ans).

Contre-indications

- Méthylphénidate: (antécédents de) troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, dépression sévère, tendances suicidaires, troubles anorexiques, psychose ou troubles bipolaires, hyperthyroïdie, glaucome, (antécédents de) phéochromocytome.
- Modafinil: grossesse (voir rubrique *"Grossesse et allaitement"*), hypertension modérée à sévère, arythmies.
- Oxybate: dépression sévère; traitement aux opiacés ou aux barbituriques.
- Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Méthylphénidate:
  - Aussi insomnie fréquente; retard de croissance en cas de traitement prolongé, avec un impact limité sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
  - Des tics et un syndrome de Gilles de la Tourette (ou une aggravation de ces troubles) ont été rapportés.
  - Palpitations, augmentation de la pression artérielle, priapisme (rare) [*voir Folia d'octobre 2021*]. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Modafinil: aussi insomnie, notifications de cas de syndrome de Stevens-Johnson.
- Oxybate: aussi nausées et vomissements; troubles du sommeil et dépression respiratoire (entre autres apnées du sommeil), troubles neurologiques (céphalées, vertiges) et psychiatriques (notamment risque d'abus, psychose); énurésie.
- Pitolisant: aussi insomnie, nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - Méthylphénidate: un risque légèrement accru de malformations cardiaques n'est pas exclu. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
  - Le modafinil est déconseillé pendant la grossesse en raison de la possibilité d'un risque accru d'anomalies congénitales (cardiaques) et de retard de croissance. Cependant, les études sont peu nombreuses et contradictoires.
  - Oxybate et pitolisant: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - L'utilisation d'oxybate au moment de l'accouchement peut provoquer une somnolence chez le nouveau-né.

- Allaitement
  - Modafinil, oxybate et pitolisant: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).
  - En cas d'utilisation d'oxybate pendant la période l'allaitement, il faut être attentif à l'apparition de somnolence chez l'enfant.

Interactions

- Méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à un inhibiteur non sélectif de la MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*); sédation accrue en cas d'association à l'alcool.
- Le modafinil est un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Oxybate: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- Pitolisant: diminution possible de son efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H_1; risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*); le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

Précautions particulières

- Les éléments suivants doivent être régulièrement surveillés, conformément au RCP: tension artérielle et rythme cardiaque, poids, croissance et état psychiatrique.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Risque d'abus, de mésusage, de dépendance ou détournement à des fins non thérapeutiques.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Ce chapitre reprend:

- Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)
- Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)
- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

10.5.1. Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (DSM 5: trouble d'utilisation de l'alcool)

Positionnement

- Sevrage éthylique
  - En cas d'arrêt soudain de prise d'alcool, des symptômes de sevrage sont possibles.[97]
  - Les symptômes de sevrage légers à modérés disparaissent souvent spontanément, sans devoir recourir à un traitement médicamenteux.[98] Certaines sources proposent d'utiliser un questionnaire afin d'aider à la décision de recourir ou non à des médicaments en fonction des symptômes [*voir Folia de mars 2016*].[98]

- Les benzodiazépines (*voir 10.1.1.*) permettent de réduire le risque de délire delirium tremens et d'éviter l'apparition de convulsions.[98] Le diazépam et le clorazépate (deux molécules à longue durée d'action) ont comme indication dans le RCP la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage; les RCP des autres benzodiazépines ne mentionnent pas cette indication. Selon quelques guidelines, une benzodiazépine à plus courte durée d'action est un choix plus sûr (souvent le lorazépam, qui bénéficie du plus long recul d'utilisation), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'un délirium.[99 98]
- La carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) ou la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*), des antiépileptiques, sont parfois utilisés *off-label* comme alternative aux benzodiazépines (lorsque ces dernières ne sont pas tolérées ou indisponibles). Elles pourraient être aussi efficaces que les benzodiazépines, mais leur utilisation dans cette indication est peu documentée.[98 100]
- Des antipsychotiques sont parfois utilisés en cas de réponse insuffisante aux benzodiazépines. Cette utilisation est peu documentée. C'est également le cas pour l'utilisation du tiapride, un antipsychotique de la classe des benzamides (*voir 10.2.3.*), le seul antispychotique à avoir comme indication dans le RCP le traitement à court terme des états d'agitation et d'agressivité lors d'un sevrage alcoolique.[98 52]
- La thiamine (vitamine B_1) a comme indication dans le RCP la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke (*voir 14.2.2.1.*). Son administration est à envisager en cas de sevrage.[98]

- Prévention des rechutes
  - Les interventions de prévention des rechutes visent à maintenir un état d'abstinence ou une consommation d'alcool réduite et à limiter le risque de rechute.
  - La prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée, et ne se justifient qu'en association à une prise en charge psychosociale.[98]
  - L'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone ont comme indication dans le RCP la prise en charge de certains aspects de la dépendance à l'alcool. Le baclofène, la gabapentine et le topiramate sont aussi utilisés, mais *off-label*.[98 101] Une revue systématique récente propose l'acamprosate et la naltrexone comme traitement de première ligne pour diminuer la consommation d'alcool.[102] L'association d'acamprosate à la naltrexone n'augmente pas l'efficacité.[103]
    - L'acamprosate, un médicament qui cible les récepteurs GABA et NMDA, a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool et sur le maintien d'une consommation contrôlée d'alcool.
    - Le rapport bénéfice/risque des antagonistes des récepteurs opioïdes et du nalméfène, une molécule apparentée, n'est pas clair; leur efficacité est plutôt modeste, alors que leurs effets indésirables sont nombreux.
      - La naltrexone, également utilisée dans la dépendance aux opioïdes (*voir 10.5.3.*), a un effet modeste sur le maintien de l'abstinence d'alcool.[104]
      - Le nalméfène a seulement été étudié pour réduire la consommation d'alcool des patients non abstinents [*voir Folia de juin 2014*].[105]
    - Le disulfirame n'est plus commercialisée comme spécialité en Belgique depuis mars 2023, mais il peut être prescrit en magistrale [*voir Folia de juin 2023*]. Il est utilisé comme thérapie dissuasive chez des patients motivés et bien suivis, dans le but d'atteindre l'abstinence totale. En cas de consommation d'alcool, le disulfirame provoque des réactions déplaisantes incluant vomissements, céphalées, accélération du rythme cardiaque, oppression thoracique, hypersudation et bouffée vasomotrice. Son profil d'efficacité et d'innocuité est peu documenté. Une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque s'impose. En raison de sa longue demi-vie, le disulfirame peut être débuté au plus tôt 24 heures après une prise d'alcool, et peut provoquer des réactions graves en cas de prise d'alcool jusqu'à 15 jours après son arrêt.
    - Le baclofène (un analogue du GABA, *voir 10.8.*) est utilisé *off-label*. Son utilisation est controversée dans le cadre de l'abstinence d'alcool et de son maintien. La balance bénéfice-risque est défavorable quand la dose dépasse 80mg/jour.[106]

- La gabapentine (un antiépileptique, *voir 10.7.2.2.*) est utilisée *off-label* dans la prévention des rechutes. Les personnes qui ont des symptômes de sevrage semblent mieux répondre à la gabapentine.[104] Son efficacité n'a pas encore été suffisamment prouvée. La gabapentine peut donner lieu à une dépendance [*voir Folia de février 2020*].
- Le topiramate (un antiépileptique, *voir 10.7.1.4.*) est utilisé *off-label* dans l'alcoolodépendance. Son efficacité a été démontrée comme traitement d'initiation à l'abstinence (chez une personne consommant toujours activement de l'alcool).[104] Des études à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la dose et la durée optimales.

Indications (synthèse du RCP)

- Acamprosate et disulfirame: alcoolodépendance, pour le maintien de l'abstinence d'alcool.
- Nalméfène: alcoolodépendance, pour la réduction de la consommation d'alcool.
- Naltrexone: dépendance à l'alcool (et aux opioïdes), pour le maintien de l'abstinence d'alcool.

Contre-indications

- Acamprosate: insufficance rénale (RCP).
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire, insuffisance hépatique (RCP).
- Nalméfène et naltrexone: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", l'acamprosate, le disulfirame, le nalméfène et la naltrexone sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Acamprosate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée), impuissance et perte de la libido.
- Disulfirame: troubles du goût, rash, céphalées, somnolence, hépatotoxicité, convulsions, polyneuropathies. En cas d'ingestion d'alcool pendant le traitement par le disulfirame: bouffées de chaleur, céphalées, parfois collapse cardiovasculaire pouvant être fatale; ces réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de disulfirame.
- Nalméfène: insomnie, céphalées, vertiges, nausées, palpitations, spasmes musculaires; rarement hallucinations, confusion.
- Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rare: hallucinations.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - L'alcool constitue un risque majeur pour l'enfant à naître (risque de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale).
  - Les données sont insuffisantes pour déterminer le risque de l'acamprosate, du disulfirame, du nalméfène et de la naltrexone chez l'enfant à naître. Il est préférable d'arrêter l'alcool sans la prise de ces médicaments.
  - **Le disulfirame peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale si la femme enceinte consomme de l'alcool pendant le traitement.**
- **Allaitement:**
  - En cas de dépendance à l'alcool, l'allaitement n'est pas recommandé.
  - La naltrexone n'est que partiellement excrétée dans le lait maternel. Des données sur l'acamprosate, le disulfirame et le nalméfène manquent.

Interactions

- Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K; risque de réactions psychotiques

en cas d'utilisation simultanée de métronidazole (jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame) ; risque de troubles du comportement et de la coordination en cas d'utilisation simultanée d'isoniazide.
- Nalméfène et naltrexone: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage et de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.

10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (DSM 5: trouble d'utilisation du tabac)

Positionnement

- Dans la grande majorité des études, les participants étaient des fumeurs (> 20 cigarettes/jour) motivés à arrêter et bénéficiant également d'un soutien comportemental.[107 108]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'instaurer une intervention médicamenteuse uniquement comme partie intégrante d'un plan de sevrage tabagique et en association avec des interventions non médicamenteuses et un accompagnement.[109]
- Chez les patients motivés pour un sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'augmente pas les chances de réussite par rapport à un arrêt brutal.[110] Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'envisager une réduction de la consommation de cigarettes, plutôt qu'un arrêt brutal, uniquement dans le cadre d'un sevrage progressif visant une abstinence complète, avec une date d'arrêt clairement planifiée, chez les fumeurs qui privilégient cette approche, dont les tentatives antérieures ont échoué et qui sont suffisamment informés des risques supplémentaires.[109]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" recommande d'envisager un traitement de substitution nicotinique ou les médicaments d'aide au sevrage comme des options équivalentes et comme partie intégrante d'un plan de sevrage tabagique.[109]
- La substitution nicotinique a comme indication selon le RCP le traitement de la dépendance au tabac, dans le but de réduire la consommation de tabac ou d'arrêter de fumer. La substitution nicotinique a prouvé son efficacité et présente un profil de sécurité favorable. L'utilisation d'une combinaison de deux formes de substitution nicotinique (le patch à action prolongée associé à une forme à action rapide telle que les gommes, les comprimés à sucer ou le spray) a plus d'effet que l'utilisation d'une seule forme de substitution nicotinique.[109 111 108]
- Les médicaments ne contenant pas de nicotine et pour lesquels le sevrage tabagique est mentionné comme indication dans le RCP sont le bupropion, la cytisinicline et la varénicline.
- La bupropione est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Elle est aussi disponible comme antidépresseur (*voir 10.3.2.3.*). La bupropione est moins efficace que la varénicline. Elle semble être aussi efficace qu'une seule forme de substitution nicotinique, mais moins efficace que la combinaison de deux formes de substitution nicotinique ou que la varénicline.[109 112 108]
- La cytisinicline (synonyme cytisine) est un alcaloïde végétal, agoniste partiel de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Son efficacité semble similaire à celle de la varénicline.[109 113] Des données limitées montrent une efficacité supérieure de la cytisinicline par rapport à la substitution nicotinique en monothérapie [*voir Folia de décembre 2025*].[113]
- La varénicline est un agoniste partiel de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. L'efficacité de la varénicline est supérieure à celle de la bupropione et à celle du traitement de substitution nicotinique[108 114] et semble comparable à celle de la cytisinicline.[113 109]
- La nortriptyline, un antidépresseur tricyclique (*voir 10.3.2.1.*), est parfois utilisé off-label comme aide au sevrage tabagique. Des données limitées suggèrent qu'elle est plus efficace qu'un placebo, mais moins efficace que la bupropione[109 108]
- Le guideline belge "*Arrêter de fumer*" formule une recommandation (faible) en faveur de la varénicline comme premier choix, de la bupropione comme deuxième choix, de la nortriptyline comme troisième choix et de la cytisine comme quatrième choix, en tenant compte des caractéristiques, des contre-

indications et des préférences du patient.[115]

- L'association de bupropione ou de nortriptyline à une substitution nicotinique n'est pas plus efficace que la substitution nicotinique seule.[109] [112] L'association de varénicline à une substitution nicotinique n'est pas plus efficace que la varénicline seule.[109]
- La place des e-cigarettes dans la prise en charge de la dépendance à la nicotine est controversée. Il a été prouvé que le passage aux e-cigarettes contenant de la nicotine est efficace dans le sevrage tabagique (par rapport à un placebo et à une substitution nicotinique).[116] [108] Mais le nombre de patients qui arrêtent ensuite leur consommation d'e-cigarettes contenant de la nicotine n'est pas suffisamment documenté. Les études utilisent des e-cigarettes dont la composition est réglementée et connue.[116] Ces e-cigarettes, spécialement conçues pour réduire ou arrêter la consommation de tabac, ne sont pas disponibles en Belgique. La composition et la teneur en nicotine des e-cigarettes sont souvent difficiles à déterminer. L'avis dans le guideline belge *Arrêter de fumer* est la suivante: "Ne recommandez pas l'utilisation de la cigarette électronique. Elle peut être envisagée pour une minorité de patients ou de groupes cibles, dans des circonstances spécifiques et sous certaines conditions".[109]
- La place des produits d'aide au sevrage tabagique dans l'arrêt du vapotage n'a pas encore été suffisamment étudiée actuellement.[117]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le tabagisme a des effets négatifs sur le déroulement de la grossesse et sur l'enfant à naître.
  - Les mesures non médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique sont certainement à privilégier en période de grossesse, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse.
  - Substitution nicotinique: bien que les effets de la nicotine sur le fœtus soient encore largement inconnus, la plupart de nos sources considèrent les substituts nicotiniques comme une option sûre lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire. Afin d'éviter des concentrations élevées de nicotine dans le sang, il est déconseillé d'utiliser des substituts nicotiniques chez les femmes qui continuent à fumer, et il est conseillé de suivre un schéma de sevrage et, en cas d'utilisation de patchs, de les retirer pendant la nuit.
  - Bupropione: les données sur l'utilisation pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - Cytisinicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la cytisinicline pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
  - Varénicline: les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Nortriptyline: les données concernant son utilisation (principalement comme antidépresseur) au cours du premier et deuxième trimestre sont rassurantes; son utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - L'utilisation de l'e-cigarette à la place de la cigarette traditionnelle permet d'éviter l'exposition au goudron et au monoxyde de carbone. Cependant, la composition des e-cigarettes manque souvent de précision: elles peuvent contenir des doses élevées de nicotine ainsi que de nombreuses autres substances potentiellement toxiques dont les effets sur la santé de la mère et de l'enfant à naître ne sont pas encore suffisamment connus. L'utilisation de l'e-cigarette pendant la grossesse est donc déconseillée dans la plupart des sources.
- Allaitement:
  - La nicotine passe dans le lait maternel. Les effets de la nicotine sur l'enfant allaité ne sont pas suffisamment connus. En cas d'utilisation de patchs, il est recommandé d'utiliser des patchs à faible dose et de les retirer pendant la nuit. L'utilisation de gommes à mâcher, de comprimés ou de sprays

contenant de la nicotine peut entraîner des pics de concentration élevés ; il est préférable de prendre ces produits juste après un allaitement et de ne pas allaiter pendant 2 à 3 heures après leur prise.
- Bupropione: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la bupropione pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations). La quantité qui passe dans le lait maternel semble faible.
- Cytisinicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la cytisinicline pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- Varenicline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la varénicline pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
- La nortriptyline bénéficie d'un long recul d'utilisation pendant l'allaitement (principalement comme antidépresseur). Les données d'utilisation pendant l'allaitement sont globalement rassurantes.
- E-cigarettes: tout comme pendant la grossesse, l'utilisation d'e-cigarettes pendant l'allaitement n'est pas recommandée, leur composition et leur sécurité d'emploi n'étant pas suffisamment documentées.

Précautions particulières

- Lorsqu'un patient arrête de fumer, l'effet inducteur du CYP1A2 exercé par la fumée de cigarette disparaît. Cela peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des substrats du CYP1A2 (par exemple, la théophylline et la warfarine voir *Tableau Ic dans Intro 6.3.*).

10.5.2.1. Bupropione

La bupropione (syn. amfébutamone) est disponible comme médicament pour faciliter l'arrêt du tabagisme et comme antidépresseur (*voir 10.3.2.3.*); elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:
- Antécédents de convulsions.
- Antécédents de boulimie ou d' *anorexia nervosa*.
- Tumeur au niveau du système nerveux central.
- Sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Antécédents de trouble bipolaire (risque accru de manie).
- Usage d'un autre médicament contenant de la bupropione.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO (pour plus d'information, voir la rubrique 'Interactions').
- Atteinte hépatique sévère.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Insomnie anxiété.
- Fièvre, vertiges, tremblements.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Dépression (potentiellement liée au sevrage de la nicotine).
- Des cas de réactions allergiques (dont angioedème), hypertension, convulsions (dose-dépendantes).

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse sont plutôt rassurantes. La bupropione ne semble pas associée à un risque malformatif majeur, mais un faible risque de malformation cardiaque reste discuté, les données ne sont pas concluantes. L'utilisation en fin de grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (*voir 10.3.*).
- Les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la lactation ou sur l'enfant.

Interactions

- **Effets indésirables graves tels qu'une hypertension et des crises hyperpyrétiques pouvant être fatales en cas d'association à des inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs).**
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres substances pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- La bupropione peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque accru de convulsions (antécédents de traumatisme crânien, abus d'alcool).
- La prudence est de mise en cas de troubles cardiovasculaires.
- La prudence est de mise en cas de troubles psychiatriques (potentiellement liés au sevrage nicotinique).

Administration et posologie

- Débuter le le traitement tant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours des deux premières semaines de traitement, de préférence au cours de la deuxième semaine.
- Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises successives.
- Si aucun effet n'a été constaté après 7 semaines, le traitement doit être interrompu.
- Il est parfois recommandé par prudence d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose.

10.5.2.2. Cytisinicline (cytisine)

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*
- La cytisinicline ou cytisine est un alcaloïde végétal, agoniste partiel des récepteurs α4β2 nicotiniques de l'acétylcholine.

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Angor instable ou antécédent récent d'infarctus du myocarde.
- Arythmie significative.
- Antécédents récents d'AVC.
- Grossesse et allaitement (mais pour plus d'informations sur la grossesse et l'allaitement, voir la rubrique 'grossesse et allaitement').
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Augmentation de l'appétit et prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Troubles neuropsychiques dont insomnies et rêves anormaux.
- Tachycardie, hypertension artérielle.
- Eruptions cutanées, myalgie, fatigue.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'information disponible, mais bien mentionné comme contre-indication dans le RCP).

Interactions

- Le RCP déconseille l'utilisation concomitante d'antituberculeux.
- Par manque de données, le RCP conseille l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire en cas d'utilisation concomitante d'une contraception hormonale systémique et de cytisinicline.
- La prise de cytisine peut entraîner une aggravation des effets indésirables liés à la consommation de nicotine en cas d'utilisation concomitante de produits contenant de la nicotine.

Patients âgés

- Le RCP déconseille l'utilisation chez les personnes de plus de 65 ans.

Précautions particulières

- La prudence est de mise en cas de cardiopathies ischémiques, d'insuffisance cardiaque, d'athérosclérose, d'ulcères gastriques et intestinaux, d'hyperthyroïdie, de diabète et de troubles psychiatriques sous-jacents (tels que la dépression et la schizophrénie).

Administration et posologie

- La durée du traitement est de 25 jours.
- Il faut arrêter de fumer au plus tard le 5ème jour.
- Si la tentative d'arrêt échoue, le traitement doit être interrompu et, le cas échéant, repris après 2 à 3 mois.

10.5.2.3. Substitution nicotinique

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Troubles cardio-vasculaires récents ou instables (certains RCP).
- Non-fumeurs ou fumeurs occasionnels.
- Enfants (certains RCP).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Vertiges, céphalées et palpitations, surtout en cas de surdosage.
- Nausées.
- Irritation au niveau du site d'administration (muqueuses, peau).
- Hoquet, en cas d'administration orale.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.5.2.*

Précautions particulières

- La poursuite du tabagisme pendant le traitement ou l'association de différentes formes d'administration de nicotine peut provoquer une intoxication à la nicotine: nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse.
- Les dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée.
- La prudence est de mise en cas de troubles cardiovasculaires ou psychiatriques, de troubles pulmonaires ou de diabète.

Posologie

- Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

10.5.2.4. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

Positionnement

- *Voir 10.5.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Dépendance à la nicotine.

Contre-indications

Synthèse du RCP:

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

- Nausées, troubles gastro-intestinaux, modification de l'appétit.
- Vertiges, céphalées, troubles du sommeil, rêves anormaux.
- Céphalées, troubles du sommeil.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Les signaux d'un risque de troubles neuropsychiatriques sévères (dépression et idées suicidaires) et d'accidents cardio-vasculaires n'ont pas été confirmés [*voir Folia de juin 2016 et Folia de juin 2017*].

Grossesse et allaitement

- Les données sur l'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de cette préparation pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Précautions particulières

- L'arrêt brutal de varénicline doit être évité (risque de rechute, irritabilité, dépression, insomnie).
- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque accru de convulsions.
- La prudence est de mise en cas d'affections cardiovasculaires ou psychiatriques.

Interactions

- La varénicline peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La prise de varénicline peut entraîner une aggravation des effets indésirables liés à la consommation de

nicotine en cas d'utilisation concomitante de produits contenant de la nicotine.

Administration et posologie

- Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter de fumer après 1 à 2 semaines de traitement.
- La durée du traitement est de 12 semaines, et peut être prolongée de 12 semaines à titre de soutien chez les patients qui ont déjà réussi à arrêter de fumer.

10.5.3. Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (DSM 5: trouble d'utilisation des opioïdes)

Positionnement

- Traitement de sevrage:
  - L'arrêt ou la réduction de la consommation d'opioïdes s'accompagne de symptômes de sevrage sévères. Ceux-ci peuvent être plus ou moins atténués par des médicaments (benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs).
  - Arrêter une consommation d'opioïdes du jour au lendemain n'est généralement pas possible, un traitement de substitution est alors mis en place.
  - Lorsque le traitement de sevrage n'est pas suivi d'un traitement d'entretien multidisciplinaire à long terme, le risque de rechute est élevé.[118]
- Traitement de substitution
  - Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opioïdes par un usage contrôlé de méthadone (en préparation magistrale en Belgique, voir rubrique "posologie méthadone") ou de buprénorphine (par voie sublinguale, éventuellement associée à la naloxone ou par voie sous-cutanée, sous forme de préparation dépôt). La buprénorphine sublinguale en monopréparation avec pour indication la dépendance aux opioïdes n'est plus commercialisée depuis janvier 2026. L'objectif du traitement de substitution est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale de la personne souffrant d'une dépendance aux opioïdes.[118] La substitution demande une supervision par des personnes compétentes dans la problématique de la toxicomanie.[118] Une fois la situation stabilisée, on peut essayer de réduire progressivement ce traitement, mais chez certains patients, il peut s'avérer nécessaire de le poursuivre à long terme, voire à vie.
  - Dans l'association fixe buprénorphine + naloxone, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale. La naloxone n'atteint pas la circulation générale, suite à l'effet de premier passage hépatique, sauf en cas de saturation du système enzymatique hépatique lors de l'utilisation de doses (trop) élevées. En cas d'usage abusif de cette association, par administration intraveineuse de comprimés écrasés, la naloxone inhibera l'effet de la buprénorphine et provoquera des symptômes de sevrage, l'effet de premier passage étant contourné.[118]
- Les interventions psychosociales associées au traitement médicamenteux sont la pierre angulaire de la prévention des rechutes.[119] Le traitement médicamenteux au long cours est à privilégier pour prévenir les rechutes.[120]
- La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques, peut être indiquée dans le cadre de la prise en charge spécialisée d'une dépendance aux opioïdes après la phase initiale de désintoxication, afin de stabiliser la situation.[121] Elle a aussi comme indication la prévention des rechutes dans le cadre de la dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*). L'association naltrexone + bupropione a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à des mesures hygiéno-diététiques (*voir 5.2.4.*).
- En cas de surdosage aigu aux opioïdes, la naloxone est utilisée (*voir 20.1.1.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Buprénorphine et association buprénorphine + naloxone: dépendance aux opioïdes.

- Naltrexone: dépendance (à l'alcool et) aux opioïdes.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (*voir 8.3.*).
- Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", la naltrexone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Méthadone:
  - Ceux des opioïdes (*voir 8.3.*) avec surtout constipation, nausées, sédation, dépendance et dépression respiratoire (plus sévère avec la méthadone qu'avec la buprénorphine).
  - **Allongement de l'intervalle QT avec risque de** *torsades de pointes***.** Pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, *voir Intro.6.2.2.*.
  - Surdoses parfois mortelles.
- Buprénorphine:
  - Ceux des opioïdes (*voir 8.3.*) avec surtout constipation, nausées, sédation, dépendance et dépression respiratoire (plus sévère avec la méthadone qu'avec la buprénorphine).
  - Un agoniste partiel (buprénorphine) peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage s'il est administré avant que l'agoniste pur (héroïne, méthadone) n'ait fini d'agir.
  - Rare: réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'à l'angiœdème et l'anaphylaxie.
  - Avec la préparation dépôt par voie sous-cutanée: réactions au site d'injection.
- Naltrexone:
  - Troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées.
  - Rarement hallucinations.
- Naloxone:
  - Fréquent à très fréquent: vertiges, céphalées, tachycardie, nausées, hypotension, hypertension.
  - Peu fréquent: arythmie.
  - Très rare: fibrillation, arrêt cardiaque, convulsions.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - L'utilisation chronique d'opioïdes chez la mère entraîne un risque de dépression respiratoire et des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes, un traitement de substitution par buprénorphine chez la femme enceinte entraînerait moins de risques néonataux par rapport à un traitement de substitution par méthadone [*voir Folia de juin 2023*]. Un risque de malformation congénitale existe pour la méthadone et la buprénorphine.
  - Naloxone et naltrexone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement:**
  - L'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement doit se faire avec prudence. Une diminution de la respiration, une somnolence, une constipation, une prise de poids insuffisante et une mauvaise tétée peuvent se rencontrer chez l'enfant allaité.
  - Buprenorphine et naloxone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).
  - Méthadone et naltrexone: les données sur l'utilisation pendant l'allaitement sont limitées. Le passage dans le lait maternel semble faible, ou, dans le cas de la méthadone, la quantité ingérée via le lait semble être bien tolérée par l'enfant. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste

n'est attendu sur la lactation ou l'enfant.

Interactions

- Méthadone et buprénorphine: les interactions des opioïdes (*voir 8.3.*).
- **Méthadone: risque accru de** *torsades de pointes* **en cas d'association à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (***voir Intro.6.2.2.***).**
- Naltrexone: risque de manifestations graves de sevrage si des opioïdes sont encore utilisés ou ont été utilisés dans la semaine précédant l'instauration du traitement.
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La naloxone est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): **en cas d'injection intravasculaire, il y a un risque de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'événements thromboemboliques.** Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.
- Buprénorphine sublinguale et méthadone sirop: emballage sécurisé pour les enfants.

10.6. Antiparkinsoniens

Positionnement

- En présence de signes de parkinsonisme, il est important de distinguer la maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens atypiques, parce qu'ils n'évoluent pas de la même manière et nécessitent des approches différentes.[122] Les mouvements anormaux peuvent aussi être causés par des médicaments, par exemple par les antipsychotiques, les antiépileptiques (en particulier le valproate), le métoclopramide, la cinnarizine, le lithium, les antidépresseurs et l'amiodarone [*voir Folia d'avril 2021*].
- Les médicaments antiparkinsoniens disponibles exercent un effet symptomatique et peuvent améliorer la qualité de vie des patients.[123] Aucun médicament ne modifie le processus neurodégénératif sous-jacent.[124]
- Traitement des symptômes moteurs:
  - Le traitement implique des approches pharmacologiques (généralement des préparations de lévodopa prescrites avec ou sans autres médicaments) et non pharmacologiques (comme les thérapies physiques, l'ergothérapie et l'orthophonie).[123]
  - Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial. La lévodopa est plus efficace que les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la MAO, agit plus rapidement que les agonistes dopaminergiques et entraîne moins d'abandons pour cause d'effets indésirables que les inhibiteurs de la MAO.[125] À long terme, l'apparition de dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques, surtout chez les patients plus jeunes. Pour cette raison, un traitement retardant le recours à la lévodopa ("stratégie d'épargne de la lévodopa" avec des agonistes dopaminergiques ou des IMAO) est parfois choisi chez les patients de moins de 60 ans. Mais, dans les guidelines, cette limite d'âge évolue et, aujourd'hui, la lévodopa est de plus en plus souvent utilisée chez les patients plus jeunes aussi, surtout en présence de symptômes importants. Dans les guidelines du NHG, un traitement "épargneur de lévodopa" est encore proposé chez les patients de moins de 40 ans.[124] . Le choix du traitement initial n'influence pas les résultats à long terme et dépend de la clinique du patient.[125]
  - Des preuves solides soutiennent l'utilisation de la lévodopa et des agonistes de la dopamine pour les symptômes moteurs à tous les stades de la maladie.[123]
  - Pour limiter les complications motrices dues à la lévodopa, il est possible de fractionner davantage la dose quotidienne de lévodopa, ou d'y ajouter un traitement adjuvant (*add-on*) comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT, ce qui permet de réduire la

dose de lévodopa.[123] En l'absence d'études comparatives directes, il est difficile de positionner ces traitements adjuvants les uns par rapport aux autres.[126]

- L'utilisation de préparations à base de lévodopa à libération prolongée ne retarde pas l'apparition de complications motrices; elles ont une pharmacocinétique aléatoire, elles peuvent être utilisées le soir afin d'éviter l'akinésie nocturne.
- La lévodopa par voie inhalée est utilisée pour le traitement intermittent des fluctuations motrices durant les périodes dites « off » de la maladie de Parkinson chez des patients traités par une association de lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase.[127]
- L'apomorphine en injection sous-cutanée, ou la lévodopa (+ carbidopa) en gel directement administré par sonde dans le duodénum, sont utiles chez les patients à des stades plus évolués de la maladie.
- Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson sont surtout actifs contre les tremblements. Il n'est cependant pas démontré que leur efficacité sur les tremblements soit supérieure à celle de la lévodopa. L'effet positif sur les tremblements doit être mis en balance avec les effets négatifs sur la cognition et d'autres effets indésirables, en particulier chez les patients âgés.
- L'amantadine est utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa.[123] Elle n'est plus disponible en Belgique, mais elle peut être importée de pays voisins (*voir Intro.2.11.15.*). Sa balance bénéfice risque est défavorable chez les personnes âgées en raison de ses effets indésirables, dont les hallucinations, l'agitation et la psychose.[123 128]

- Traitement des symptômes psychiques:
  - Des problèmes psychiques surviennent souvent au cours de la maladie, tels que des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs principalement. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration.[129]
  - À l'apparition de symptômes psychotiques, la première étape consiste à réaliser un examen médical général afin de vérifier la présence d'un délirium et traiter la pathologie sous-jacente.[124] Les symptômes psychotiques légers associés à la maladie de Parkinson ne nécessitent pas de traitement s'ils sont bien acceptés par le patient et ses soignants.[130] L'utilisation d'antipsychotiques classiques ou de la rispéridone ou l'olanzapine, deux antipsychotiques atypiques, est déconseillée car ils peuvent aggraver les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.[124] La clozapine est le médicament le mieux documenté en cas de symptômes psychotiques persistants, mais elle comporte un risque d'agranulocytose. La quétiapine est utilisée comme alternative. Elle est bien tolérée, mais son efficacité n'est pas suffisamment prouvée.[35]
  - Concernant le traitement des épisodes dépressifs, il y existe peu de données positives. L'initiation de médicaments dopaminergiques peut réduire les symptômes dépressifs.[124] Une efficacité a été démontrée pour certains ATC (p.ex. la nortriptyline), ISRS (p.ex. le citalopram et la paroxétine), et IRSN (p.ex. la venlafaxine).[35] Les ISRS à action prolongée tels que la fluoxétine sont associés à un risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux.[124]
  - Lors de troubles cognitifs, des approches non-médicamenteuses, comme une activité physique ou une activité sociale, peuvent avoir un effet positif sur le déclin.[123] Le recours aux inhibiteurs de la cholinestérase (*voir 10.11.*) dans la démence de Parkinson est controversé. Comme dans la démence d'Alzheimer, leur efficacité est modeste et ils s'accompagnent de nombreux effets indésirables. Théoriquement, ils pourraient aggraver les troubles moteurs. Le guideline du NICE recommande les inhibiteurs de la cholinestérase dans les formes légères à modérées de démence parkinsonienne et précise que leur utilisation peut être envisagée dans les formes sévères de démence parkinsonienne.[130] Le guideline du NHG remet la décision au neurologue.[124] Seul le RCP de la rivastigmine mentionne comme indication le traitement de la démence de Parkinson; en Belgique, les inhibiteurs de la cholinestérase ne sont pas remboursés dans cette indication.
  - Certains troubles du sommeil spécifiques, tels que le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou les troubles du comportement en sommeil paradoxal, sont plus fréquents dans la maladie de Parkinson. L'akinésie nocturne, qui survient au moment où l'effet du traitement antiparkinsonien s'estompe, peut également influencer la qualité du sommeil. En concertation avec le neurologue, il sera déterminé si

le traitement médicamenteux contre la maladie de Parkinson doit être adapté et/ou si d'autres examens ou traitements sont nécessaires.[124]

Patients âgés

- La grande majorité des patients ont plus de 65 ans au moment du diagnostic de la maladie de Parkinson. Le positionnement de ces médicaments chez le patient âgé est donc globalement le même que dans la population générale (voir *rubrique "Positionnement"*).
- Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la prise en charge consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + un inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant sera éventuellement ajouté en cas de complications motrices.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens.
- Chez les patients âgés, et en particulier chez les plus de 80 ans, il existe un chevauchement important entre les symptômes psychiques de la maladie de Parkinson et d'autres troubles psychiques, ce qui complique le diagnostic et la prise en charge.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

10.6.1. Lévodopa

Positionnement

- Concernant la prise en charge médicamenteuse en général dans la maladie de Parkinson: *voir 10.6.*.
- La lévodopa par voie inhalée est utilisée pour le traitement intermittent des fluctuations motrices durant les périodes dites « off » de la maladie de Parkinson chez des patients traités par une association de lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase.[127]
- Les études cliniques montrent une amélioriation des symptômes moteurs des patients durant les périodes « off », *voir Folia de mars 2026*.[127] La voie inhalée permet un soulagement rapide et pourrait améliorer la qualité de vie des patients.
- Les patients doivent être en mesure de reconnaître les symptômes annonciateurs d'une période « off » et doivent pouvoir préparer leur inhalateur (ou être aidés par un soignant).
- La mise en place de la capsule dans l'inhalateur nécessite une bonne coordination manuelle, ce qui peut constituer un obstacle pour les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- On ne dispose pas encore de données permettant d'évaluer la tolérance respiratoire à long terme.

Contre-indications

- Glaucome à angle fermé.
- Phéochromocytome.
- Association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques.
- Antécédents de rhabdomyolyse non traumatique.

Effets indésirables

- Toux, irritation de la gorge, décoloration des expectorations.
- Nausées, vomissements.
- Infections des voies respiratoires supérieures.
- Chutes.
- Dyskinésie.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- **Allaitement**: en raison du manque de données, l'allaitement doit être interrompu durant le traitement de lévodopa par voie inhalée.

Patients âgés

- Chez les patients de plus de 60 ans, la première étape du traitement consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant peut être ajouté en cas de complications motrices. La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez le patient âgé.
- Commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Les patients doivent donc être en mesure de reconnaître les symptômes annonciateurs d'une période « off » et doivent pouvoir préparer leur inhalateur (ou être aidés par un soignant).
- La mise en place de la capsule dans l'inhalateur nécessite une bonne coordination manuelle, ce qui peut constituer un obstacle pour les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens. Les effets indésirables psychiques sont plus fréquents.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Risque d'hypotension orthostatique en cas d'association avec des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (*voir 10.6.4.*) et les inhibiteurs de la MAO-B (*voir 10.6.5.*), nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association avec des antagonistes dopaminergiques (antipsychotiques, dompéridone, métoclopramide) et avec l'isoniazide.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- La prise de lévodopa par voie inhalée n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO en raison du risque de bronchospasme.
- La prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou de machines durant le traitement par lévodopa. Elle est associée à une somnolence et des accès soudains de sommeil. Les patients doivent être informés de ce risque.
- L'arrêt brutal de la lévodopa peut entraîner une hyperthermie prononcée et une rigidité musculaire, ressemblant au syndrome malin des antipsychotiques (*voir Intro.6.2.5.*).

10.6.2. Lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase

Positionnement

- Concernant la prise en charge générale de la maladie de Parkinson: *voir 10.6.*.

- La lévodopa est un précurseur de la dopamine. La lévodopa est toujours associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique afin de diminuer les effets indésirables périphériques de la dopamine (troubles gastro-intestinaux, plus rarement troubles du rythme cardiaque).
- Les données actuelles soutiennent l'utilisation de la lévodopa comme traitement symptomatique initial. La lévodopa est plus efficace que les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la MAO, agit plus rapidement que les agonistes dopaminergiques et entraîne moins d'abandons pour cause d'effets indésirables que les inhibiteurs de la MAO.[125] À long terme, l'apparition de dyskinésies est plus fréquente avec la lévodopa qu'avec les agonistes dopaminergiques, surtout chez les patients plus jeunes. Pour cette raison, un traitement retardant le recours à la lévodopa ("stratégie d'épargne de la lévodopa" avec des agonistes dopaminergiques ou des IMAO) est parfois choisie chez les patients de moins de 60 ans. Mais, dans les guidelines, cette limite d'âge évolue et, aujourd'hui, la lévodopa est de plus en plus souvent utilisée chez les patients plus jeunes aussi, surtout en présence de symptômes importants. Dans les guidelines du NHG, un traitement "épargneur de lévodopa" est encore proposé chez les patients de moins de 40 ans.[124]
- Au stade précoce de la maladie de Parkinson, la première étape de la prise en charge consiste souvent à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa) en monothérapie. Ce traitement est souvent complété par d'autres antiparkinsoniens à un stade ultérieur, pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.[125]
- Chez les patients à un stade avancé de la maladie et présentant des fluctuations motrices sévères, d'autres voies d'administration sont parfois nécessaires. La lévodopa + carbidopa existe en préparation à administrer par sonde duodénale. La foslévodopa et la foscarbidopa sont des prodrogues qui sont converties *in vivo* en lévodopa et carbidopa. La foslévodopa + foscarbidopa est administrée par perfusion sous-cutanée continue.
- L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et le délai avant une amélioration est parfois long.

Contre-indications

- Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères, accident vasculaire cérébral aigu.
- Psychose.
- Glaucome à angle fermé.
- Ulcère gastro-duodénal en phase active.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Association avec les IMAO non sélectifs et les IMAO-A sélectifs.
- Gélules à libération prolongée: allergie au soja ou à l'arachide.

Effets indésirables

- Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, diarrhée, hypotension orthostatique.
- Chez les patients âgés en particulier: troubles psychiques tels que agitation, anxiété, confusion, hallucinations, réactions psychotiques, délirium et dépression.
- Insomnie, cauchemars, somnolence et endormissements soudains.
- Troubles du contrôle des impulsions avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité; beaucoup plus rarement qu'avec les agonistes dopaminergiques [*voir Folia de mars 2019*].
- Arythmie.
- Perte d'appétit, altération du goût.
- Coloration foncée des urines (sans danger).
- Rare: anomalies hématologiques telles que leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique.
- Après plusieurs années de traitement par la lévodopa: diminution progressive de la durée d'action ("*wearing-off*" ou "aggravation de fin de dose"), et apparition de dyskinésies (mouvements involontaires

anormaux) et d'épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet ("phénomène *on-off*").
- Symptômes évoquant le syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Foslévodopa et foscarbidopa: réaction et douleur au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- **Allaitement:** la lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Patients âgés

- Chez les patients de plus de 60 ans, la première étape du traitement consiste généralement à initier un traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, auquel un traitement adjuvant peut être ajouté en cas de complications motrices. La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez le patient âgé.
- Commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens. Les effets indésirables psychiques sont plus fréquents.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de repas riches en protéines.
- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (*voir 10.6.4.*) et les inhibiteurs de la MAO-B (*voir 10.6.5.*), nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Crises hypertensives en cas d'association à des inhibiteurs de la MAO non sélectifs.
- Renforcement des effets de la (fos)lévodopa en cas d'association avec les IMAO-A sélectifs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique excessive en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de prise de préparation à base de fer; il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de ces deux substances [*voir Folia de décembre 2023*].

Précautions particulières

- La prudence s'impose lors d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'affections coronariennes; chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert chronique; et dans une moindre mesure chez les diabétiques (dérégulation de la glycémie).
- L'arrêt brutal de la lévodopa peut entraîner une hyperthermie prononcée et une rigidité musculaire, évoquant le syndrome malin des antipsychotiques (*voir Intro.6.2.5.*)
- Chez les patients âgés: commencer à faible dose et augmenter progressivement en recherchant la dose minimale efficace, jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
- Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les patients parkinsoniens, mais aucune relation causale avec des médicaments n'a pu être établie.
- Pour une meilleure efficacité, il est préférable de prendre la lévodopa à jeun ou à distance de repas riches en protéines. Une prise avec des aliments pauvres en protéines peut être envisagée en cas de gêne gastro-intestinale.

- En raison de leur pharmacocinétique, les comprimés contenant de la lévodopa doivent être pris à heures fixes, répartis sur au moins 3 prises, à adapter en fonction de la réponse individuelle du patient. Ceci semble moins important pour la forme à libération prolongée. Les gélules à libération prolongée n'agissant que 3 heures après leur prise, elles sont parfois associées à des gélules à libération normale (par exemple le matin).
- Les gélules à libération prolongée contenant de la lévodopa + bensérazide ont une biodisponibilité plus faible. En cas de substitution des gélules à libération normale par des gélules à libération prolongée, la même dose sera conservée durant les 2-3 premiers jours, et sera ensuite augmentée progressivement si nécessaire, en fonction des symptômes (augmentation jusqu'à 50 % de la dose initiale).

Posologie

per os:

Débuter par 50 à 100 mg de lévodopa 3x/jour, à augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 400 à 800 mg par jour, à répartir sur au moins 3 prises (max. 1,6 g par jour).

Chez les patients âgés, commencer par la dose la plus faible (50 mg de lévodopa 3x/jour), augmentée par paliers de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre la dose efficace.

10.6.3. Agonistes dopaminergiques

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot; l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine ne sont pas des dérivés de l'ergot.
La rotigotine n'est plus commercialisé depuis octobre 2025.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Les agonistes dopaminergiques agissent moins vite sur les symptômes moteurs que la lévodopa. À long terme, l'apparition des dystonies et dyskinésies est moins fréquente avec les agonistes dopaminergiques. Ils sont utilisés pour le traitement de maladies de Parkinson à début précoce ("*young or early onset Parkinson's disease*"). Il faut tenir compte d'effets indésirables fréquents.[123]
- L'utilisation de la bromocriptine est limitée vu sa balance bénéfices risques défavorable liée aux nombreux effets indésirables (*voir la rubrique "Effets indésirables"*).[131]
- L'apomorphine est parfois utilisée par voie sous-cutanée pendant des périodes prolongées ou fréquentes d'akinésie réfractaire au traitement (périodes "*off*"). Elle est administrée par injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée (rarement en Belgique en l'absence d'un dispositif de pompe spécifique adapté à la pratique et en l'absence de remboursement).[123]
- Le pramipexole, la rotigotine (ne plus commercialisé depuis octobre 2025) et le ropinirole ont pour indication le syndrome des jambes sans repos ou restless legs syndrome [*voir Folia de février 2015*]. Dans cette indication, ils sont utilisés à des doses moins élevées que dans la maladie de Parkinson. Sous l'effet d'un traitement prolongé, on observe souvent une aggravation paradoxale du syndrome ("phénomène d'augmentation"). Pour cette raison, et compte tenu du risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne sont actuellement utilisés qu'en cas de réponse insuffisante, de contre-indication ou d'intolérance aux gabapentinoïdes (utilisation *off-label*, *voir 10.7.2.2.* et *10.7.2.3.*), ou dans les cas sévères.[132 133]
- La bromocriptine est également utilisée en prévention ou pour l'inhibition de la lactation pour des raisons médicales [*voir 6.8.*].

Contre-indications

- Apomorphine: dépression respiratoire; démence; troubles psychomoteurs; insuffisance hépatique (RCP).
- Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardio-vasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.

- Ropinirol: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Effets similaires aux effets indésirables de la lévodopa: hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.
- Hallucinations et autres réactions psychotiques.
- Somnolence et endormissement soudain; influence négative possible sur l'aptitude à conduire.
- Troubles du contrôle des impulsions (fréquent) [*voir Folia de mars 2019*]: boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité.
- Oedème des membres inférieurs.
- Risque de syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Bromocriptine: spasmes vasculaires, et réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée.
- Rotigotine: réactions cutanées fréquentes avec les systèmes transdermiques.
- Si le traitement est donné dans le cadre du syndrome des jambes sans repos: phénomènes d'augmentation (apparition des symptômes plus précocement dans la journée, extension des symptômes au torse et aux bras, apparition plus rapide des symptômes au repos).

Grossesse et allaitement

- Les agonistes dopaminergiques inhibent la sécrétion de prolactine, et peuvent dès lors inhiber la lactation (*voir 6.8. et Folia de novembre 2014*).

Patients âgés

- Le pramipexole et le ropinirole nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement" et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution de l'effet des agonistes dopaminergiques en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex. les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5) ou à l'alcool.
- La bromocriptine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine; à répéter régulièrement par la suite.
- Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de maladie de Raynaud.
- Bromocriptine: un suivi rapproché s'impose également en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Pramipexole et ropinirole: prudence chez les patients présentant des troubles psychiques ou une affection cardio-vasculaire sévère.
- Les dispositifs transdermiques à base de rotigotine contiennent de l'aluminium. En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].

10.6.4. Inhibiteurs de la COMT

L'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Les inhibiteurs de la COMT n'exercent pas d'effet antiparkinsonien; ils n'ont un intérêt qu'en association avec la lévodopa pour diminuer l'akinésie de fin de dose, mais au risque de majorer les dyskinésies.[134 135]

Contre-indications

- Phéochromocytome.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Augmentation des effets dopaminergiques (dyskinésies, nausées, anorexie, troubles du sommeil) en cas d'association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit parfois être réduite.
- Troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée (colite lymphocytaire).
- Hypotension orthostatique.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt ou de réduction brutale de la dose (rare) (*voir Intro.6.2.5.*).
- Élévation des enzymes hépatiques (rare).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu d'informations concernant la grossesse et pas d'informations pour l'allaitement).

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Diminution possible de l'absorption de l'entacapone en cas d'utilisation concomitante de fer.

Précautions particulières

- Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.

10.6.5. Inhibiteurs de la MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline inhibent la monoamine oxydase B (MAO-B), en grande partie responsable de la dégradation centrale de la dopamine.

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- La sélégiline et la rasagiline ont comme indication dans la maladie de Parkinson soit en monothérapie pour postposer l'utilisation de lévodopa, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.[123]
- Le safinamide a comme indication dans le RCP le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients

présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa.[123 136]

Contre-indications

- Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO.
- Rasagiline: rétinopathie.
- Sélégiline: présence d'ulcère gastro-duodénal, traitement concomitant avec des SSRI, SNRI, antidépresseurs tricycliques et sympathicomimétiques.
- Rasagiline et safinamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Accentuation des effets indésirables de la lévodopa, avec exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une diminution de la posologie de la lévodopa améliore ces effets secondaires.
- Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.
- Hypotension.
- Précordialgies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Myopathie.
- Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.
- Troubles mictionnels.
- Rasagiline: aussi leucopénie, conjonctivite.
- Safinamide: aussi cataracte et autres troubles oculaires.
- Sélégiline: aussi bradycardie; légère augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse (peu d'informations).
- Allaitement: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant l'allaitement (pas d'informations). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Patients âgés

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Interactions

- Crises hypertensives en cas de prise d'aliments riches en tyramine et de sympathicomimétiques (rare).
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*), surtout avec la sélégiline, en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'hypertension, d'arythmie ou d'angine de poitrine, ainsi que chez les patients psychotiques et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Mieux vaut éviter de prendre ces médicaments le soir.

10.6.6. Anticholinergiques

Seuls les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson et dans les dystonies aiguës médicamenteuses sont repris ici. D'autres anticholinergiques sont décrits en *1.8.4.1. (atropine)*, *3.2. (spasmolytiques)* et *7.1.*

(médicaments de l'instabilité vésicale).

Positionnement

- *Voir 10.6.*
- Le recours aux anticholinergiques à action centrale est aujourd'hui limité au traitement des tremblements de la maladie de Parkinson. Ils sont parfois utilisés en monothérapie dans les formes légères du type à dominance de tremblement de la maladie, mais ils sont souvent associés à la lévodopa dans les formes sévères et les tremblements réfractaires.[123]
- Les anticholinergiques ont également pour indication, dans le RCP, le traitement des symptômes extrapyramidaux dus aux antipsychotiques ou à des substances apparentées telles que le métoclopramide et l'alizapride: par voie orale en cas d'akathisie, de parkinsonisme et de dyskinésie tardive, par voie intramusculaire ou intraveineuse dans les dystonies aiguës. Actuellement, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est disponible en Belgique, mais ils peuvent être importés de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*). Le rapport bénéfice/risque des anticholinergiques pris de manière systématique et prolongée dans cette indication est défavorable en raison du risque d'apparition ou de d'aggravation de dyskinésies tardives.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Les effets indésirables anticholinergiques classiques (*voir Intro.6.2.3.*).

Patients âgés

- Prudence chez le patient âgé en raison du risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. Pour la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients âgés: voir les rubriques "Positionnement"et "Patients âgés" dans *10.6.*.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de ces préparations pendant la grossesse et pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations selon la molécule). Ces préparations peuvent inhiber la production de lait.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- Un usage abusif d'anticholinergiques dû à leurs propriétés hallucinogènes et euphorisantes à doses élevées a été décrit.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques.

10.6.7. Associations

Positionnement

- *Voir 10.6.*

- L'association à base de lévodopa, carbidopa et entacapone peut être utilisée dans la maladie de Parkinson en cas de complications motrices liées à l'utilisation chronique de lévodopa.[123]

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux des constituants (*voir 10.6.2.*).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Posologie

- La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (*voir 10.6.2.*).

10.7. Antiépileptiques

Les antiépileptiques (aussi appelés médicaments anticonvulsivants) peuvent être classés en fonction de différents critères. Une classification appropriée d'un point de vue clinique est celle basée sur le spectre d'activité.

- Antiépileptiques avec un large spectre d'activité, efficaces dans plusieurs types de crises:
  - l'acide valproïque et le valproate
  - la lamotrigine
  - le lévétiracétam et le brivaracétam
  - le topiramate
  - le pérampanel
  - le zonisamide.
- Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, par exemple efficaces dans les crises focales ou dans les crises tonico-cloniques sans myoclonies et sans absences:
  - la carbamazépine et l'oxcarbazépine
  - la gabapentine
  - la prégabaline
  - le phénobarbital et la primidone
  - la phénytoïne
  - la tiagabine (plus commercialisée depuis septembre 2026)
  - le lacosamide
  - le cénobamate.
- Antiépileptiques à usage limité:
  - l'éthosuximide
  - le felbamate
  - la fenfluramine
  - le rufinamide
  - le stiripentol
  - la vigabatrine
  - certaines benzodiazépines (*voir 10.1.1.*).

Positionnement

- *Epilepsie*
  - La décision de débuter un traitement antiépileptique, tout comme la décision d'y mettre fin, est individualisée selon la fréquence des crises, leur intensité, ou le risque de lésions associées aux crises. Les médicaments antiépileptiques réduisent le risque de récidive des crises, mais n'agissent pas sur la cause de l'épilepsie.[137]
  - Chez bon nombre de patients ayant présenté pour la première fois une crise épileptique, l'expectative semble justifiée: le fait de ne pas instaurer immédiatement un traitement antiépileptique chronique ne semble pas influencer négativement l'évolution de l'épilepsie à long terme.[138] Un traitement

antiépileptique chronique est cependant presque toujours indiqué dès que le diagnostic d'épilepsie a été établi.[138]

- En principe, on débute le traitement antiépileptique de préférence par une monothérapie avec adaptation de la posologie, éventuellement en se basant sur les concentrations plasmatiques (dans le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital, de la lamotrigine et de la phénytoïne). Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera nécessaire.[139 140]
- Le clobazam, le clonazépam et le nitrazépam, des benzodiazépines, ont comme indication dans leur RCP le traitement d'entretien de l'épilepsie, mais leurs effets indésirables, tels que sédation et dépendance, limitent leur utilisation. Certaines benzodiazépines sont également utilisées dans le traitement des convulsions tonico-cloniques aiguës prolongées ou répétées (état de mal épileptique): le midazolam (par voie intramusculaire (off-label) ou buccale), le diazépam (par voie rectale) ou le lorazépam (par voie intraveineuse) (*voir 10.1.1.* et *Folia de septembre 2015*).
- Chez la femme en âge de procréer, le choix de l'antiépileptique doit aussi tenir compte du risque de tératogénicité de certains antiépileptiques (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* et *Folia d'avril 2023*).
- Le traitement antiépileptique des patients âgés est compliqué par les comorbidités, la co-médication et l'altération de la pharmacocinétique. Chez les personnes âgées, outre le contrôle des crises, les effets indésirables et l'impact sur la qualité de vie sont des critères d'évaluation importants.[141]
- Un médicament à base de cannabidiol (CBD) est autorisé en Europe pour le traitement de certaines formes d'épilepsie réfractaires (syndrome de Lennox Gastaut, syndrome de Dravet), mais il n'est pas disponible en Belgique. Il peut être importé conformément à la législation belge [*voir Folia de décembre 2019*] (*voir Intro.2.11.15.*). Depuis mai 2025, une préparation magistrale à base de cannabidiol est remboursée en Belgique pour ces indications, sous certaines conditions. Il existe des preuves limitées de l'efficacité du cannabidiol à court et moyen terme, mais son utilisation s'accompagne de nombreux effets indésirables.[142 143]

- *Autres indications*
  - Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, oxcarbazépine (*off-label*), gabapentine, prégabaline (*voir 8.1.*).
  - Dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*):
    - Prévention et traitement des convulsions lors d'un sevrage (off-label): carbamazépine et gabapentine.
    - Prévention des rechutes (*off-label*): gabapentine et topiramate.
  - Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte; l'efficacité des antidépresseurs est la mieux documentée (*voir 10.1.* et *10.3.*).
  - Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (indication qui n'est pas mentionnée dans tous les RCP) (*voir 10.3.8.*).
  - Syndrome des jambes sans repos: la gabapentine et la prégabaline sont désormais utilisées (*off-label*) en traitement de première intention, à la place des agonistes dopaminergiques, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*).[132 133]
  - Traitement préventif de la migraine: acide valproïque et valproate, topiramate (*off-label*) (*voir 10.9.2.*).
  - Algie vasculaire de la face: topiramate (*off-label*, *voir 10.7.1.4.*).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Tous les antiépileptiques ont des effets indésirables neurologiques et psychiques, tels que somnolence, troubles cognitifs, troubles du comportement et de l'humeur. Une méta-analyse montre que l'utilisation d'antiépileptiques est associée à une légère augmentation du risque d'idées et de comportements

suicidaires. Ce risque est plus clairement démontré pour certains produits que pour d'autres, mais il ne peut être exclu pour aucun antiépileptique.

- La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la lamotrigine sont con-sidérés comme des médicaments à haut risque de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le DRESS (*voir Intro.6.2.6.*, et *Folia de mai 2021*). Des cas de réactions cutanées graves ont également été décrits avec la plupart des autres antiépileptiques. Seuls les RCP de la tiagabine, du stiripentol et de la vigabatrine ne mentionnent pas cet effet indésirable.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité.** Dans bon nombre de cas d'épilepsie, ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque de crises d'épilepsie incontrôlées pour la mère et le fœtus. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure l'épilepsie elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible. Chez les femmes non-épileptiques avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est nécessaire, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. Lorsque le traitement antiépileptique est poursuivi chez une femme enceinte, il convient d'opter si possible pour un seul antiépileptique, à la plus faible dose possible.
  - Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de **0,4 mg d'acide folique** par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et **certainement dès la période périconceptionnelle** (*voir 14.2.2.6.*), jusqu'à la fin du premier trimestre.[145] Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes sous antiépileptiques, selon nos principales sources.
  - Sur base des données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [*voir Folia d'avril 2023*]. Avec certains antiépileptiques, un effet sédatif est susceptible de se manifester chez le nouveau-né.
  - **L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative.** Il est associé à un risque **plus important** de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) **par rapport aux autres antiépileptiques** [*voir Folia de décembre 2014 et Folia de mars 2015*] et provoque des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (*voir 10.7.1.1.*) [*voir Folia d'avril 2023*]. La prescription de l'acide valproïque aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions spécifiques [*voir Folia de juin 2018*].
  - Avec la **carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate** [*voir Folia de février 2024*], il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. La primidone expose probablement à un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital.
  - Concernant les antiépileptiques plus récents, les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse ne sont pas ou insuffisamment connus, les données étant trop limitées (brivaracétam, pérampanel, zonisamide, oxcarbazépine, tiagabine, lacosamide, cénobamate, felbamate, fenfluramine, rufinamide, stiripentol, vigabatrine ou équivoques (gabapentine, prégabaline) [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Des troubles neurodéveloppementaux sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide

valproïque, le topiramate, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque [*voir Folia d'avril 2023* et *Folia de février 2024*].
    - Une étude de 2024 semblait montrer un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception [*voir Folia de mai 2024*]. Des études plus récentes ont donné des résultats contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que les données sont contradictoires et que le lien de causalité est incertain. Par mesure de sécurité et dans l'attente des résultats d'une large étude en cours, il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Allaitement:
    - Le valproate, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine et la phénytoïne sont considérés comme probablement compatibles avec l'allaitement. L'utilisation de la lamotrigine et du lévétiracétam pendant l'allaitement peut entraîner des effets indésirables chez l'enfant: évaluer les bénéfices pour la mère et l'enfant en fonction des risques respectifs.
    - Topiramate, zonisamide, phénobarbital, primidone, éthosuximide et felbamate: leur utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.
    - Brivaracétam, pérampanel, prégabaline, tiagabine, lacosamide, cénobamate, rufinamide, stiripentol et vigabatrine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Le traitement antiépileptique des patients âgés est compliqué par les comorbidités, la co-médication et l'altération de la pharmacocinétique. Dans cette population, les effets indésirables et l'impact sur la qualité de vie sont des critères d'évaluation importants, outre le contrôle des crises.[141]
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Presque tous les antiépileptiques sont des inhibiteurs, des inducteurs et/ou des substrats des isoenzymes CYP; il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- De nombreux antiépileptiques nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) et la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*) figurent bien dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle "80+" pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Certains antiépileptiques peuvent causer une diminution des taux d'acide folique dans le sang. Inversement, la prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, et peut-être aussi carbamazépine).
- De nombreux antiépileptiques sont de puissants inducteurs de plusieurs isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), ce qui peut entraîner de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (notamment les antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et avec d'autres antiépileptiques. Parmi les

interactions importantes, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le topiramate et le cénobamate sont également des inhibiteurs des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- De nombreux antiépileptiques sont des substrats des isoenzymes CYP (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier pour le phénobarbital, la primidone, la vigabatrine et les benzodiazépines.

Posologie

- La posologie utilisée dans l'épilepsie n'est mentionnée ici que pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés. Une posologie est aussi donnée pour certaines autres indications des antiépileptiques, p.ex. les douleurs neuropathiques, la névralgie du trijumeau, la migraine.
- Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées individuellement. Aucune posologie n'est mentionnée pour les enfants.

10.7.1. Antiépileptiques avec un large spectre d'activité

10.7.1.1. Acide valproïque et valproate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- L'acide valproïque/valproate a un rapport bénéfice/risque positif chez de nombreux patients épileptiques. Son rapport bénéfice/risque est toutefois défavorable chez les femmes ayant un désir de grossesse. L'acide valproïque est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne doit être utilisé que si des mesures de précaution strictes faisant partie d'un programme de prévention de la grossesse ont été prises [*voir Folia de juin 2018* et le *symbole* ▼ *au niveau des spécialités*].[15] Les données concernant un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception sont contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que le lien de causalité est incertain, mais il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Le valproate en intraveineux est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines.[146] Cette indication n'est pas mentionnée dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est aussi utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*), mais cette indication ne figure pas dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est également utilisé dans les troubles bipolaires (*voir 10.3.8.*). Cette indication ne figure pas dans tous les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Épilepsie généralisée idiopathique.
- Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'un épisode maniaque de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré (pas tous les RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques.
- Certaines maladies mitochondriales et métaboliques; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements et diarrhée, hyperplasie des gencives. Parfois: pancréatite.
- Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication, et le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.
- Tremblements, troubles extrapyramidaux, parfois parkinsonisme réversible.
- Somnolence, troubles de la mémoire, céphalées, vertiges, nystagmus.
- Confusion, hallucinations, agressivité, agitation; rare: comportement anormal, idées et comportements suicidaires.
- Anémie, thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase.
- Prise de poids.
- Hyponatrémie; rare: hyperammoniémie avec risque d'encéphalopathie.
- Hypersensibilité cutanée, perte de cheveux (réversible), anomalies au niveau des ongles; des cas de réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes; rare: syndrome des ovaires polykystiques.
- Incontinence urinaire.
- Surdité.
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**, *Folia de juin 2018 et Folia d'avril 2023*
  - **La grossesse est une contre-indication. L'acide valproïque est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques avec entre autres des anomalies au niveau du tube neural (telles que** *spina bifida***) en cas d'utilisation pendant le premier trimestre.**
  - **Thrombopénie, perturbation de l'agrégation plaquettaire, diminution du fibrinogène et hépatotoxicité chez le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère.**
  - **L'exposition in utero à l'acide valproïque peut influencer négativement les fonctions cognitives des enfants et augmenter le risque de troubles du comportement et d'autisme.**
  - Une étude de 2024 semblait montrer un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités dans les 3 mois précédant la conception par valproate [*voir Folia de mai 2024*]. Des études plus récentes ont donné des résultats contradictoires. Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) estime que les données sont contradictoires et que le lien de causalité est incertain. Par mesure de sécurité et dans l'attente des résultats d'une large étude en cours, il maintient les mesures de réduction des risques qui ont été formulées en 2024 [*voir Folia de mai 2024*].
- Allaitement:
  - L'acide valproïque/valproate passe en faible quantité dans le lait maternel. Quelques cas de troubles hématologiques ont été signalés chez le nourrisson, mais selon la plupart des sources, l'allaitement

maternel reste possible et probablement sans danger.

Patients âgés

- Chez les patients âgés, utiliser des doses plus faibles, en fonction de l'effet clinique.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le valproate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la carbamazépine, la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate.
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an; chez l'enfant, chaque mois pendant les 6 premiers mois.
- En cas d'hypoalbuminémie et chez les personnes âgées, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique.

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La lamotrigine est également utilisée pour prévenir les épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires (*voir 10.3.8.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales ou généralisées et du syndrome de Lennox-Gastaut, et en monothérapie pour le traitement des absences.
- Chez les patients âgés de plus de 12 ans: en monothérapie ou comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou focales et du syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse de la bouche.

- Agressivité, irritabilité; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires n'est pas exclue.
- Céphalées, somnolence, vertiges, tremblements, insomnie; rare: méningite aseptique, troubles du mouvement, aggravation d'une maladie de Parkinson.
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.
- Rash (très fréquent); risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Fatigue, douleurs musculaires et articulaires.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Arythmies (rare).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**
  - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques [*voir Folia d'avril 2023*].
  - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance mensuelle des concentrations sériques pendant la grossesse et pendant les deux premières semaines du post-partum est recommandée (taux allant de 3 à 13 mg/l).
  - La lamotrigine peut diminuer les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (et pourrait diminuer aussi celles des contraceptifs transdermiques et vaginaux) (voir rubrique "Interactions").
- Allaitement:
  - La lamotrigine passe dans le lait maternel en quantités variables, mais importantes. Occasionnellement, elle peut provoquer chez l'enfant de la somnolence, de l'apnée, une éruption cutanée, et une mauvaise succion. Les bénéfices doivent être évalués par rapport aux risques pour la mère et l'enfant.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate: risque accru de rash en cas de traitement concomitant.
- Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).
- Les contraceptifs oraux (et peut-être également les contraceptifs transdermiques et vaginaux) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, ce qui peut entraîner, durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine, avec risque de toxicité. Inversement, la lamotrigine peut diminuer les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (et éventuellement aussi des contraceptifs transdermiques et vaginaux), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité

contraceptive et des saignements en dehors des règles. Le DIU au cuivre ou au lévonorgestrel semble être le contraceptif à privilégier chez les femmes traitées par lamotrigine [*voir Folia de novembre 2021*].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.3. Lévétiracétam et brivaracétam

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le brivaracétam est un analogue du lévétiracétam. Le brivaracétam ne semble pas plus efficace que le lévétiracétam. Leur profil d'innocuité est similaire [*voir Folia de novembre 2018*].[147]
- Le lévétiracétam ou le brivaracétam en intraveineux est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines.[146] Cette indication n'est pas mentionnée dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Lévétiracétam
  - En monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans.
  - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie focale à partir de l'âge de 1 mois, et dans les crises tonico-cloniques et l'épilepsie avec myoclonies à partir de l'âge de 12 ans.
- Brivaracétam
  - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, toux.
- Céphalées, somnolence, fatigue, vertiges, tremblements.
- Dépression, agressivité, anxiété, insomnie, irritabilité; parfois idées et comportement suicidaires survenant plus fréquemment chez l'adolescent; troubles du comportement chez l'enfant [*voir Folia de novembre 2018*].
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, anorexie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Éruptions cutanées; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.
  - Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lévétiracétam peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance des concentrations sériques pendant la grossesse est recommandée.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du brivaracétam pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:

- Le lévétiracétam passe dans le lait maternel. Il peut parfois provoquer les effets indésirables suivants chez l'enfant: somnolence, apnée, éruptions cutanées et mauvaise tétée. Les bénéfices doivent être évalués par rapport aux risques pour la mère et l'enfant.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du brivaracétam pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le lévétiracétam n'a pas ou peu d'effet sur les enzymes du CYP450. Le risque d'interactions pharmacocinétiques est faible.
- Le lévétiracétam nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le lévétiracétam influence peu ou pas les enzymes CYP450. Le risque d'interactions pharmacocinétiques est limité.
- Le brivaracétam est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.4. Topiramate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le topiramate est également un traitement étayé en prophylaxie antimigraineuse chez l'adulte (*voir 10.9.2.*).
- Le topiramate est aussi utilisé *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*) et en traitement de fond de l'algie vasculaire de la face (AVF), mais cette utilisation est peu documentée.[148]

Indications (synthèse du RCP)

- En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans les crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou dans les crises tonico-cloniques, et dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Prophylaxie de la migraine.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite, dyspnée, toux, épistaxis.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, sécheresse buccale.
- Anémie.
- Perte d'appétit; perte de poids, mais aussi prise de poids; parfois acidose métabolique.
- Dépression, insomnie, anxiété, confusion, agressivité, troubles de l'humeur et du comportement; parfois idées et comportements suicidaires.
- Paresthésies, somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, acouphènes, troubles de l'attention et de la mémoire, troubles de la coordination, ataxie, tremblements.
- Troubles de la vision, diplopie; rare: myopie aiguë avec risque de glaucome.
- Alopécie, éruptions cutanées, prurit; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Douleurs musculaires et articulaires, faiblesse musculaire.
- Néphrolithiase, dysurie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Diminution de la transpiration avec risque d'hyperthermie, en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **La grossesse est une contre-indication, quelle que soit l'indication dans laquelle le topiramate est utilisé. Le risque de malformation congénitale chez les enfants exposés in utero au premier trimestre de grossesse est accru par rapport aux enfants de mères non-exposées pendant la grossesse [***voir Folia d'avril 2023***]. Des données confirment aussi un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (en particulier les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles du spectre autistique) en cas d'exposition in utero [***voir Folia de février 2024***].**
  - Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception).
- Allaitement:
  - Le topiramate est excrété dans le lait maternel; les effets observés chez le nourrisson incluent diarrhée, somnolence, irritabilité et prise de poids inadéquate. Le topiramate sera donc de préférence évité pendant l'allaitement, d'après nos sources.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le topiramate nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale, ce qui est sou-vent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) pourrait augmenter la toxicité du lithium.
- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- À fortes doses (à partir de 200 mg par jour ou plus), le topiramate est un inducteur du CYP3A4: une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques,

vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Les patients ayant une prédisposition à la néphrolithiase peuvent présenter un risque accru de formation de calculs rénaux.

10.7.1.5. Pérampanel

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'appoint (*add-on*) des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) à partir de l'âge de 4 ans, ou des crises d'épilepsie généralisées à partir de l'âge de 7 ans.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, perte ou augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Agressivité, colère, anxiété, confusion; parfois troubles psychotiques (principalement au moment d'initier le traitement) et idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, fatigue, somnolence, irritabilité, dysarthrie, ataxie et troubles de la marche et de l'équilibre avec risque de chute, surtout chez le patient âgé.
- Diplopie, vision trouble.
- Douleurs dorsales.
- Des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du pérampanel pendant la grossesse (pas ou peu d'informations disponibles).
  - Le pérampanel diminue l'efficacité des contraceptifs contenant un progestatif, voir rubrique *"Interactions"*.
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du pérampanel pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations disponibles).

Patients âgés

- Les effets indésirables neurologiques sont plus fréquents chez les patients âgés.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le pérampanel nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- À des doses quotidiennes de 12 mg ou plus: diminution de l'efficacité de tout contraceptif contenant un progestatif; il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.1.6. Zonisamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Il n'existe pas suffisamment de preuves démontrant la supériorité du zonisamide par rapport aux antiépileptiques déjà disponibles [*voir Folia de mars 2019*]. Il coûte nettement plus cher que les autres antiépileptiques et n'est pas remboursé en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

- Adulte: en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).
- Adulte et enfant à partir de 6 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).

Contre-indications

- Allergie à l'arachide ou au soja.
- Hypersensibilité aux sulfamidés.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Perte de poids, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie.
- Agitation, irritabilité, confusion, parfois agressivité, idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, somnolence, troubles de la mémoire et de l'attention, ataxie, nystagmus, troubles d'élocution, tremblements.
- Diplopie.
- Risque accru de lithiase rénale, surtout chez les patients prédisposés.
- Éruptions cutanées, prurit, alopécie; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Diminution de la transpiration avec risque d'hyperthermie, en particulier chez l'enfant.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du zonisamide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

- Allaitement:
  - Le zonisamide est excrété en grande quantité dans le lait maternel. L'utilisation du zonisamide est déconseillée pendant l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Chez l'enfant, il est conseillé de surveiller le poids, les taux de bicarbonate et de prévenir le risque de déshydratation et de coup de chaleur.

10.7.2. Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit

10.7.2.1. Carbamazépine et oxcarbazépine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La carbamazépine est un des médicaments les mieux étudiés dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.[15]
- La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences, les crises atoniques et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.[149 150]
- La carbamazépine est aussi étayée dans les troubles bipolaires, que ce soit pour le traitement des épisodes maniaques aigus ou pour le traitement chronique régulateur de l'humeur (*voir 10.3.8.*)[86] , ainsi que dans les douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*), notamment dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne.[151 152]
- La carbamazépine est parfois utilisée, *off-label*, comme alternative aux benzodiazépines pour la prévention et le traitement des convulsions lors d'un sevrage éthylique (*voir 10.5.1.*).
- L'oxcarbazépine est un dérivé de la carbamazépine qui est utilisé pour le traitement de l'épilepsie dans les mêmes indications que la carbamazépine, mais qui entraîne moins d'interactions.
- L'oxcarbazépine est parfois utilisée *off-label* dans la névralgie du trijumeau.[152]

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
  - Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
  - Troubles bipolaires.
  - Névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.

- Antécédents de dépression médullaire.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.
- Sirop: utilisation chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines (ou moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés), sauf si aucune autre option de taitement n'est disponible (voir rubrique *"Précautions particulières"*).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Vomissements, nausées, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, sécheresse buccale.
- Agitation, confusion, troubles de l'humeur; moins fréquents avec la carbamazépine; une légère augmentation d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, céphalées, tremblements.
- Diplopie, vision trouble.
- Fréquent: urticaire, réactions cutanées allergiques pouvant prendre des formes graves; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir rubrique Intro.6.2.6.*). Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (voir rubrique *"Précautions particulières"*). Il existe une allergie croisée avec la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques ainsi que des réactions cutanées allergiques surviennent fréquemment en début de traitement, en particulier lorsque le traitement est initié à forte dose ou chez un patient âgé. Ces effets indésirables disparaissent généralement spontanément après quelques jours ou après une réduction temporaire de la dose.
- Leucopénie, thrombocytopénie, rare: anémie; moins fréquents avec l'oxcarbazépine.
- Perturbation des enzymes hépatiques, rare: hépatite ou insuffisance hépatique.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture.[144]
- Œdème, prise de poids; hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.
- Rare: arythmies et troubles de la conduction cardiaque.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment concernant l'acide folique dès la période périconceptionelle).**
  - **Forte suspicion d'effet tératogène de la carbamazepine.**
  - Les données sur l'oxcarbazépine sont limitées mais plutôt rassurantes; le risque malformatif semble plus faible mais un risque tératogène ne peut être exclu. Il faut tenir compte de la diminution possible des concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine en cours de grossesse.
  - La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).
  - L'utilisation de la carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) diminue l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.
- Allaitement:
  - La carbamazépine et l'oxcarbazépine passent en quantités limitées dans le lait maternel. Des effets sur l'enfant sont rarement observés. La plupart des sources considèrent la carbamazépine et l'oxcarbazépine comme (probablement) compatibles avec l'allaitement.

Patients âgés

- Surveillance régulière des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques ainsi que du taux de sodium avant le début du traitement et pendant celui-ci. L'hyponatrémie (plus prononcée avec l'oxcarbazépine) est plus fréquente chez les personnes âgées.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de

mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).

- La carbamazépine est un inducteur puissant des isoenzymes CYP; l'oxcarbazépine est également un inducteur, mais moins puissant. Il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'oxcarbazépine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale grave, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La carbamazépine et la gabapentine (*voir 10.7.2.2.*) figurent bien dans le Formulaire de soins aux personnes âgées, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle “80+” pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de carbamazépine.
- La carbamazépine est un substrat du CYP3A4, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et de certains antibiotiques.
- L'oxcarbazépine a également un effet inducteur du CYP3A4, moins puissant toutefois que celui de la carbamazépine.
- Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques (voir “Précautions particulières”).
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.
- La carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool. Une consommation excessive et chronique d'alcool peut réduire les concentrations plasmatiques de la carbamazépine. Une réduction ou un arrêt brutal de la consommation chronique d'alcool peut accélérer le métabolisme de la carbamazépine et renforcer ainsi le risque de convulsions.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Suivi régulier des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques et de la natrémie lors de l'instauration et pendant l'utilisation.
- L'évaluation périodique des concentrations plasmatiques est utile en cas d'épilepsie non contrôlée, de changements de traitement, pour surveiller l'observance, en cas de grossesse, chez les enfants ou adolescents, et en cas de suspicion d'effets indésirables.
- Les patients d'origine asiatique doivent être testés pour la présence de l'allèle HLA-B*1502 avant le traitement. Chez les patients porteurs de cet allèle, la carbamazépine et l'oxcarbazépine ne doivent pas être utilisées en raison du risque de réactions cutanées graves. Il existe une allergie croisée avec la

phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.
- Comme la carbamazépine induit son propre métabolisme, les taux plasmatiques ne sont fiables qu'après quelques semaines. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose après quelques semaines.
- En raison de la présence d'une dose trop élevée du propylène glycol (comme excipient), le sirop de carbamazépine ne peut pas être utilisé chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines (ou moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés). Cependant, pour certaines indications, aucun traitement alternatif sous une forme d'administration apropriée n'est disponible. Si un traitement par carbamazépine est considéré comme indispensable, le sirop peut être utilisé dans cette tranche d'âge sous surveillance stricte.

Posologie

- Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.
- Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.
- Avec le sirop, on obtient des pics plus élevés qu'avec la même dose administrée sous forme de comprimés. Il est préférable de commencer le traitement avec des doses plus faibles et de les augmenter progressivement de manière à éviter les effets indésirables. Lors du passage des comprimés au sirop, la même dose journalière sera administrée, en la répartissant sur des doses plus faibles et plus fréquentes.

10.7.2.2. Gabapentine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La gabapentine et la prégabaline présentent un mécanisme d'action très similaire.
- Parmi les indications mentionnées dans le RCP de la gabapentine figure également, outre l'épilepsie, le traitement des douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*).
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [*voir Folia de février 2018*].[153]
- La gabapentine est également utilisée, off-label, dans le traitement de la fibromyalgie, sur la base d'études cliniques.[154]
- La gabapentine et la prégabaline ont supplanté les agonistes de la dopamine comme traitement de première intention du syndrome des jambes sans repos, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*). Il s'agit d'une utilisation off-label, tant pour la gabapentine que pour la prégabaline.[132 133]
- La gabapentine est parfois utilisée, off-label, comme alternative aux benzodiazépines pour la prévention et le traitement des convulsions lors d'un sevrage éthylique (*voir 10.5.1.*).
- La gabapentine est parfois utilisée *off-label* en prévention des rechutes dans le cadre d'une dépendance à l'alcool (*voir 10.5.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).
- Douleurs neuropathiques périphériques, telles que neuropathie diabétique et névralgie post-herpétique.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Infection des voies respiratoires, syndrome grippal, dyspnée, toux; infection des voies urinaires.
- Leucopénie.

- Nausées, vomissements, gingivite, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie.
- Anorexie, augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Confusion, troubles de l'humeur, troubles anxieux, irritabilité, pensées anormales; signal d'une légère augmentation du risque d'idées suicidaires et de suicide.
- Somnolence, fatigue, insomnie, céphalées, vertiges, ataxie, troubles de la marche, dysarthrie, nystagmus, tremblements, troubles de la mémoire, paresthésie, hypoesthésie, convulsions.
- Troubles de la vision.
- Hypertension, vasodilatation.
- Œdème (périphérique et facial), purpura, éruptions cutanées, prurit; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de DRESS (*voir Intro.6.2.6.*), ont été décrits.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Tous les antiépileptiques, et en particulier la gabapentine et la prégabaline, semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [*voir Folia de mai 2025*].[144]
- Risque de dépendance et d'abus avec risque de surdosage, parfois avec issue fatale [*voir Folia de février 2020*].
- Impuissance.
- Rare: dépression respiratoire.
- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [*voir Folia d'octobre 2024*].
- Réactions allergiques (urticaire); des cas de syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruptions cutanées, hépatite, lymphadénopathie), pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, ont été rapportés.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement:
  - L'utilisation de la gabapentine pendant l'allaitement est peu documentée, mais la plupart des sources considèrent qu'elle est probablement compatible avec l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La gabapentine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins. La gabapentine et la carbamazépine (*voir 10.7.2.1.*) figurent bien dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, mais pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cliquer sur le sigle "80+" pour accéder aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments ont également été sélectionnés pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient âgé. À ce sujet, *voir 8.1.*, *10.3.2.1.* et *10.3.2.2.*.

Interactions

- Risque de sédation et de dépression respiratoire en cas d'association à des opioïdes.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité de la gabapentine, bien que la pertinence clinique de

cet effet soit incertaine. Il est préférable de prendre la gabapentine au moins 2 heures après la prise d'antiacides.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments [*voir Folia de février 2020*].

10.7.2.3. Prégabaline

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La gabapentine et la prégabaline présentent un mécanisme d'action très similaire.
- Parmi les indications mentionnées dans le RCP de la prégabaline figure également, outre l'épilepsie, le traitement des douleurs neuropathiques (*voir 8.1.*) et l'anxiété généralisée chez l'adulte (*voir 10.1.*).
- La prégabaline est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [*voir Folia de février 2018 et Folia de février 2020*].[153]
- La prégabaline est également utilisée, *off-label*, dans le traitement de la fibromyalgie, sur la base d'études cliniques.[154 155]
- La prégabaline, ainsi que la gabapentine, ont supplanté les agonistes de la dopamine comme traitement de première intention du syndrome des jambes sans repos, surtout en cas de symptômes légers, leur profil d'effets indésirables étant plus favorable et les agonistes dopaminergiques étant fréquemment associés à un phénomène d'augmentation (aggravation des symptômes sous l'effet d'une utilisation prolongée) (*voir 10.6.3.*). Il s'agit d'une utilisation *off-label*, tant pour la prégabaline que pour la gabapentine.[132 133]

Indications (synthèse du RCP)

- Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (toujours comme traitement adjuvant).
- Douleurs neuropathiques.
- Anxiété généralisée chez l'adulte.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Rhinopharyngite.
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, augmentation de l'appétit, prise de poids.
- Confusion, irritabilité, insomnie, euphorie; rare: idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, somnolence, céphalées, ataxie, troubles de la coordination, dysarthrie, tremblements, troubles de la mémoire et de la concentration, paresthésie, hypoesthésie.
- Diplopie, vision trouble.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Diminution de la libido, dysfonction érectile.
- Parfois: insuffisance cardiaque et arythmies et troubles de la conduction cardiaques.
- Tous les antiépileptiques, et en particulier la prégabaline et la gabapentine, semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures [*voir Folia de mai 2025*].[144]
- Risque de dépendance et d'abus avec risque de surdosage, parfois avec issue fatale [*voir Folia de février 2020*].
- Des cas de dépression respiratoire ont été rapportés.

- Risque d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO [*voir Folia d'octobre 2024*].
- Œdème, parfois éruptions cutanées, prurit; rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Parfois: réactions d'hypersensibilité systémiques, notamment angiœdème.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle)**
  - Les données concernant les risques d'utilisation de la prégabaline pendant la grossesse sont équivoques [*voir Folia d'avril 2023*].
- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces produit pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque connue.
- La prégabaline nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Risque de sédation et de dépression respiratoire en cas d'association avec des opioïdes.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance cardiaque connue.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments [*voir Folia de février 2020*].

10.7.2.4. Phénobarbital et primidone

La primidone est transformée partiellement en phénobarbital.

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le phénobarbital et la primidone ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans le traitement de l'épilepsie en raison de leurs nombreux effets indésirables et interactions.[138]
- La primidone, à faible dose, est efficace dans le traitement du tremblement essentiel[156] (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées, crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- Phénobarbital par voie intraveineuse: état de mal épileptique lorsque les autres médicaments n'ont pas

l'effet escompté.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Phénobarbital: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée.
- Sédation, fatigue, apathie, céphalées, vertiges, ataxie, nystagmus; agitation paradoxale chez l'enfant.
- Vision trouble.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Dépendance, manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.
- Rare: réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice, lupus érythémateux systémique. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502. Il existe une allergie croisée avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne.
- Forme intraveineuse: parfois: hypotension, choc, apnée; importantes nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou extra-vasculaire.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène du phénobarbital.**
  - **Il y a de plus en plus d'indications qu'une exposition in utero ou durant les premières années de la vie au phénobarbital puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.**
  - L'utilisation de la primidone pendant la grossesse est beaucoup moins documentée. La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. La primidone expose probablement à un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital.
  - L'utilisation prolongée de phénobarbital ou de primidone pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
  - Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement:
  - Le phénobarbital et la primidone sont excrétés dans le lait maternel et ont une longue demi-vie. Leur utilisation durant l'allaitement doit être évitée.

Patients âgés

- L'utilisation du phenobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.
- Effet néfaste à long terme sur le comportement (notamment augmentation du risque suicidaire) et sur les facultés cognitives, en particulier chez les personnes âgées.
- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec

les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le phénobarbital et la primidone sont de puissants inducteurs des isoenzymes CYP. Il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le phénobarbital et la primidone nécessitent une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de phénobarbital et de primidone.
- Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].
- Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier avec le phénobarbital et la primidone.
- L'utilisation du phenobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.

10.7.2.5. Phénytoïne

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La phénytoïne (syn. diphénylhydantoïne) a comme indication dans le RCP le traitement de 2ème intention ou le traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées ou partielles. La phénytoïne n'est pas utilisée pour traiter les crises d'absences.[149]
- La phénytoïne est utilisée *off-label* comme antiarythmique (*voir 1.8.2.*).
- La phénytoïne par voie intraveineuse n'est plus commercialisée en Belgique, mais elle est parfois encore utilisée, importée de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées et crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Discrasies sanguines.
- En cas d'utilisation intraveineuse (forme qui n'est plus disponible en Belgique): bradycardie, bloc sino-

auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, décompensation cardiaque.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Confusion, agressivité, agitation, nervosité, troubles de la mémoire, dépression, manifestations psychotiques; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremblements et de la nervosité, ou à une sensation d'ébriété et de fatigue.
- Hyperplasie gingivale, rare: dysmorphie faciale et hypertrichose en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les jeunes.
- Macrocytose et anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Prurit, éruptions cutanées, pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et un Ssyndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*), en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (personnes d'origine asiatique). Allergie croisée avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la primidone.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Il existe des preuves d'un effet tératogène: des données indiquent un risque accru de malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux sont décrits (risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme et impact négatif sur le développement cognitif de l'enfant).** Certaines sources ne s'opposent pas à son utilisation pendant la grossesse si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.
  - La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement:
  - La phénytoïne passe en faible quantité dans le lait maternel. Son utilisation est compatible avec l'allaitement.

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La phénytoïne est un inducteur puissant des isoenzymes du CYP ; il convient d'être vigilant quant aux interactions possibles, en particulier en cas de polypharmacie (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La phénytoïne nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Augmentation du risque d'encéphalopathie induite par le valproate/acide valproïque en cas d'utilisation concomitante.
- La prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

- Diminution de la concentration plasmatique en cas de consommation chronique et exagérée d'alcool.
- La phénytoïne est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inducteur du CYP1A2 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Parmi les interactions importantes dues à l'induction enzymatique, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.
- La phénytoïne est largement métabolisée dans le foie et présente une forte liaison protéique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou une hypoalbuminémie, une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour éviter une toxicité.

Posologie

- En cas d'administrations répétées, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après une semaine environ, étant donné la longue demi-vie (environ 20 heures).
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent chez l'adulte entre 10 et 20 µg/ml, chez les personnes âgées entre 5 et 15 µg/ml.

10.7.2.6. Tiagabine

La tiagabine n'est plus commercialisée depuis septembre 2026.

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, diarrhées, douleurs abdominales.
- Dépression, labilité émotionnelle, nervosité, troubles de la concentration; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Vertiges, fatigue, somnolence, tremblements.
- Ecchymoses.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tiagabine pendant la grossesse et l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- À prendre pendant le repas pour éviter une augmentation rapide de la concentration

10.7.2.7. Lacosamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le lacosamide par voie intraveineuse est parfois utilisé dans l'état de mal épileptique réfractaire aux benzodiazépines.[146] Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Monotherapie ou *add-on*: dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.
- Seulement en *add-on*: dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, sécheresse buccale.
- Dépression, confusion, insomnie, irritabilité; parfois: idées et comportements suicidaires.
- Vertiges, céphalées, fatigue, ataxie, troubles de la marche et de l'équilibre, dysarthrie, troubles de l'attention et de la mémoire, somnolence, spasmes musculaires, tremblements, nystagmus, paresthésie; hypoesthésie.
- Diplopie, vision trouble.
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.
- Éruptions cutanées, prurit; parfois: angiœdème, urticaire; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du lacosamide pendant la grossesse et

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le lacosamide nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque accru de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'association à d'autres médicaments qui influencent la conduction (p.ex. carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline et certains antiarythmiques).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.2.8. Cénobamate

Positionnement

- *Voir 10.7.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant de crises focales avec ou sans généralisation chez l'adulte atteint d'une épilepsie insuffisamment contrôlée par au moins deux traitements.

Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Constipation, diarrhée, nausées, sécheresse buccale.
- Céphalées, confusion; parfois: idées et comportements suicidaires.
- Somnolence, troubles de la coordination, dysarthrie, aphasie, nystagmus.
- Diplopie, vision trouble.
- Éruptions cutanées, rare: réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Raccourcissement de l'intervalle QT.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Élévation des enzymes hépatiques, rarement insuffisance hépatique sévère.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période préconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du cénobamate pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le cénobamate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'efficacité de la contraception orale peut diminuer en cas d'utilisation concomitante. Le RCP recommande l'utilisation d'un moyen de contraception non hormonal additionnel jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Précautions particulières

- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant l'instauration du traitement et pendant le traitement. Une évaluation clinique et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés sans délai chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Si une atteinte hépatique est confirmée, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (diminution progressive de la dose) doit être envisagé.
- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3. Antiépileptiques à usage limité

10.7.3.1. Éthosuximide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- L'éthosuximide a comme indication dans le RCP le traitement des absences chez l'enfant et chez l'adulte.

Contre-indications

- **Grossesse.**

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, gêne et douleurs abdominales, parfois hoquet.
- Ataxie, céphalées, vertiges, somnolence.
- Parfois: agressivité, dépression, troubles du sommeil, troubles psychotiques, idées et comportements suicidaires.
- Rash érythémateux, urticaire; parfois: syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Parfois: anomalies hématologiques.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
  - **Forte suspicion d'effet tératogène.**
- Allaitement:
  - L'éthosuximude passe dans le lait maternel; de la somnolence et des troubles de la succion ont notamment été décrits chez l'enfant. **L'allaitement est déconseillé.**

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3.2. Felbamate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le felbamate a comme indication dans le RCP le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte ou de l'enfant (à partir de l'âge de 4 ans), non-contrôlé par les autres antiépileptiques.[142] Le felbamate expose à des effets indésirables graves (anémie aplastique, insuffisance hépatique aiguë) potentiellement mortels.[14 157]

Contre-indications

- Antécédents de troubles hématologiques.
- Antécédents de troubles hépatiques.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, perte de poids, anorexie.
- Hépatotoxicité, pouvant évoluer dans de rares cas vers une insuffisance hépatique aiguë (parfois fatale).
- Troubles du sommeil, somnolence, vertiges, céphalées.
- Diplopie, troubles de la vision.
- Rare: réactions cutanées graves, telles que syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir Intro.6.2.6.*).
- Rare: anomalies hématologiques, y compris anémie aplastique (parfois fatale).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- Grossesse:

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

- Allaitement:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations). Le felbamate étant excrété dans le lait maternel et ayant une toxicité hématologique et hépatique parfois sévères, **l'allaitement est déconseillé.**

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le felbamate nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le felbamate pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (en particulier ceux contenant du gestodène) [*voir Folia de novembre 2021*, proposant notamment des mesures pour éviter cette interaction].

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

10.7.3.3. Fenfluramine

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- La fenfluramine a des propriétés amphétaminiques et sérotoninergiques. La fenfluramine a déjà été commercialisée comme anorexigène pour la perte de poids, puis retirée du marché suite à la survenue de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires (*voir Folia de septembre 2006*). Elle ne peut être prescrite et remboursée que sous des conditions strictes.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant pour les crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

- Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.
- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Administration d'inhibiteur de la monoamine oxydase dans les 14 jours précédents.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**

- Fatigue, somnolence.
- Perte d'appétit, diarrhée.
- Mydriase, risque de glaucome.
- Cardiopathies valvulaires, hypertension artérielle pulmonaire.

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'information disponible).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.
- Un bilan et une surveillance échocardiographiques doivent être réalisés pour limiter le risque de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Le poids doit être surveillé pour limiter la perte de poids.

10.7.3.4. Rufinamide

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le rufinamide est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.[149]

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Infections respiratoires, épistaxis.
- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, perte d'appétit, anorexie, perte de poids.
- Anxiété, insomnie; une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires ne peut être exclue.
- Somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, troubles de la marche et de la coordination, tremblements, convulsions, apparition d'un état de mal épileptique.
- Diplopie, vision trouble.
- Éruptions cutanées; des cas de réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (*voir Intro.6.2.6.*) ont été décrits.
- Douleurs dorsales.
- Oligoménorrhée.
- Raccourcissement de l'intervalle QT.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du rufinamide pendant la grossesse et

l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées* pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

10.7.3.5. Stiripentol

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- Le stiripentol est réservé au traitement du syndrome de Dravet (forme sévère d'épilepsie chez le nourrisson), en association au clobazam et au valproate.[149]

Indications (synthèse du RCP)

- Syndrome de Dravet.

Contre-indications

- Antécédents de délire ou de psychose.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, anorexie, perte de poids.
- Insomnie, agressivité, irritabilité, troubles du comportement.
- Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie.
- Neutropénie réversible, rare: thrombopénie.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du stiripentol pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- Le stiripentol nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale modérée, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).

- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive.

Administration

- Le stiripentol se dégrade rapidement en milieu acide: toujours administrer avec des aliments (pas de produits laitiers, de jus de fruits ou de boissons gazeuses).

10.7.3.6. Vigabatrine

Positionnement

- La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.[157]

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant *add-on* dans les crises épileptiques focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).

Contre-indications

- Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, prise de poids.
- Agitation, agressivité, nervosité, irritabilité, dépression, réactions paranoïdes, insomnie; rare: idées et comportements suicidaires.
- Somnolence, fatigue, céphalées, vertiges, troubles de l'attention et de la mémoire, dysarthrie, tremblements.
- Œdème, alopécie.
- Douleurs articulaires.
- Anémie.
- Diplopie, vision trouble.
- Très fréquent: anomalies irréversibles du champ visuel, survenant généralement après des mois, voire des années de traitement, mais pouvant également survenir plus tôt, et se présentant sous la forme d'un rétrécissement concentrique du champ visuel, pouvant aller jusqu'à une vision en tunnel et même une cécité dans les cas graves. Souvent, le patient n'est pas conscient de ces anomalies du champ visuel [*voir Folia de septembre 2022*].
- Psychoses et prise de poids en cas de traitement prolongé.
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]

Grossesse et allaitement

- *Voir 10.7.* **(notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la vigabatrine pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Patients âgés

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (*voir Intro.6.2.*). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (*voir Intro.6.3.*).
- La vigabatrine nécessite une attention particulière en cas de maladie rénale, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées (*voir Intro.6.1.2.*).
- Tous les antiépileptiques semblent être associés à un risque accru d'ostéoporose et de fractures.[144]
- Aucun médicament ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** pour le traitement de l'épilepsie, parce que la prise en charge n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique. La diminution de la dose, lorsqu'elle est justifiée, doit être progressive, en particulier pour la vigabatrine.
- Contrôle du champ visuel au moins une fois par an. Certaines recommandations proposent un contrôle de la vision tous les 3 mois durant le traitement, et à 3 et à 6 mois après son arrêt.

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

- L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est globalement faible et n'est souvent obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables. La poursuite ou non du traitement est déterminée par le ressenti du patient. Aucun des médicaments mentionnés dans cette rubrique n'a comme indication le traitement des crampes musculaires (nocturnes) sans cause neurologique sous-jacente.
- Les benzodiazépines (*voir 10.1.1.*) ont un effet sur la spasticité musculaire douloureuse, mais l'effet est très court. Seul le diazépam a cette indication dans son RCP.
- Le baclofène et la tizanidine ont comme indication dans le RCP sur la spasticité liée à des troubles vasculaires cérébraux, à la sclérose en plaques, ou à la sclérose latérale amyotrophique. Le baclofène est aussi utilisé par voie intrathécale, au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse et réfractaire aux traitements oraux.
- Le baclofène est aussi utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (*voir 10.5.1.*).
- Des injections de toxine botulique sont utilisées dans les cas de spasticité focale, affectant les muscles striés comme la spasticité d'un membre, la dystonie cervicale, le blépharospasme et l'hémispasme facial.[158] [159] [160] La toxine botulique a aussi d'autres indications dans son RCP, notamment l'hyperactivité vésicale (*voir 7.1.*), l'hyperhydrose axillaire et l'hypersalivation, la migraine chronique (*voir 10.9.2.*) et l'utilisation à des fins esthétiques. Les indications et les modalités de remboursement varient d'une spécialité à l'autre.
- L'efficacité du cannabis pour la réduction de la douleur et de la spasticité est surtout étudiée chez les patients atteints de sclérose en plaques [*voir Folia de décembre 2019*]. Dans certaines études, le cannabis est associé à une réduction limitée de la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques (*voir 10.14.*). Chez les patients atteints de SEP, il n'est utilisé qu'en présence de symptômes réfractaires à d'autres médicaments (baclofène, tizanidine, toxine botulique).[159]
- La *fampridine* (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, a pour indication l'amélioration des

troubles de la marche d'origine spastique chez les patients atteints de sclérose en plaques. Elle donne lieu à de nombreux effets indésirables potentiels [*voir Folia de juillet 2023*].[159] Depuis février 2018, la fampridine n'est plus remboursée aux nouveaux patients.

Contre-indications

- Baclofène par voie intrathécale: infection locale ou systémique.
- Toxine botulique: maladies musculaires telles que la myasthénie grave; infection au site d'injection; rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie.
- Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'**allaitement**.
- Fampridine: antécédents de convulsions, insuffisance rénale (RCP).
- Tizanidine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, tremblements, épilepsie.
- Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie, diplopie ou ptosis, paralysie faciale. Rare: réactions anaphylactiques; très rare, avec issue potentiellement fatale: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.
- Cannabinoïdes: anorexie, troubles gastro-intestinaux, trouble de la voix, sécheresse buccale, fatigue, somnolence, vertiges, syncope, troubles de l'attention et de la mémoire, confusion, hallucinations, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, idées suicidaires, délire.
- Fampridine: troubles gastro-intestinaux, infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges, apparition ou aggravation d'une névralgie du trijumeau. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Baclofène: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du baclofène pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). En particulier en cas de prise orale de fortes doses (80 mg ou plus par jour) pendant la grossesse, des symptômes de sevrage (convulsions) peuvent apparaître chez le nouveau-né. L'administration intrathécale entraîne des concentrations plasmatiques beaucoup plus faibles chez la mère.
  - Toxine botulique: l'utilisation de la toxine botulique est très peu documentée pendant la grossesse, mais son application locale est probablement sans danger; en cas d'administration intramusculaire de la dose recommandée, elle ne passe pratiquement pas dans la circulation maternelle. Le passage transplacentaire est très faible (masse moléculaire élevée).
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tizanidine, des cannabinoïdes et de la fampridine pendant la grossesse (peu ou pas d'informations).
- Allaitement:
  - Baclofen: seule une faible quantité de baclofène passe dans le lait maternel. Dans la plupart de nos sources, le baclofène est considéré comme probablement compatible avec l'allaitement. En cas d'administration intrathécale, les effets indésirables pour le nourrisson sont encore moins probables.
  - Tizanidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la tizanidine pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations). Il est probable que la tizanidine passe dans le lait maternel; compte tenu de son effet sédatif, la prudence est de mise.
  - Toxine botulique: l'utilisation de la toxine botulique pendant l'allaitement est très peu documentée, mais son application locale est probablement sans danger; en cas d'administration intramusculaire de la dose recommandée, elle ne passe pratiquement pas dans la circulation maternelle. Sa masse moléculaire étant élevée, elle ne passe probablement pas dans le lait maternel.

- Les cannabinoïdes sont contre-indiqués pendant l'allaitement.
- Fampridine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la fampridine pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).

Interactions

- Baclofène, cannabinoïdes et tizanidine: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).
- Fampridine: risque de crises d'épilepsie en association à des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (*voir Intro.6.2.8.*).
- La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Risque de manifestations de sevrage à l'arrêt de la plupart des myorelaxants.
- Baclofène et tizanidine:
  - Commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.
  - Prudence en cas d'insuffisance hépatique.
  - Risque de chute chez les patients post-AVC et chez les patients âgés en raison d'une hypersédation.
  - Risque de confusion plus élevé en cas d'insuffisance rénale chronique.
- Toxine botulique:
  - Les unités de toxine botulique sont spécifiques à chaque spécialité et ne sont pas interchangeables.
- Cannabinoïdes:
  - Prudence en cas d'affections cardio-vasculaires graves, d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, et chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances.
  - La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.
- Fampridine:
  - Prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque.

10.9. Antimigraineux

10.9.1. Médicaments de la crise migraineuse aiguë

Positionnement

- Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic précis, comme l'indique le guideline belge "*Prise en charge de la migraine*". Il peut être utile de demander au patient de tenir un journal de ses maux de tête afin de poser le diagnostic de migraine ou de mieux comprendre les facteurs qui influencent la migraine.[161]
- Dans le traitement de la crise migraineuse, il est important d'initier un médicament dès les premiers symptômes de céphalée.[161] Le choix du traitement dépend de la réponse individuelle. Le guideline belge sur la migraine recommande de recourir d'abord à un traitement symptomatique au moyen d'un analgésique simple (type AINS), à combiner éventuellement avec un gastroprocinétique. Le paracétamol n'est pas recommandé comme premier choix, sauf si les AINS sont contre-indiqués ou si le patient n'a pas encore essayé aucun autre médicament. Si les médicaments symptomatiques n'ont pas pu apporter d'amélioration après trois crises, il est recommandé d'instaurer un traitement par triptans oraux.[161]
- Les triptans: il n'est pas prouvé que les faibles différences en termes d'efficacité et d'effets indésirables

observées entre les triptans oraux aient un impact clinique dans le traitement de la migraine.[162] En revanche, les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent influencer le choix. Dans le RCP, il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h (4h pour le naratriptan) avec la première prise. Lorsqu'un soulagement insuffisant est obtenu avec différents triptans, l'ajout d'un analgésique non opioïde ou un AINS au triptan est envisageable.[162] En cas de réponse insuffisante aux formes orales des triptans, le sumatriptan en auto-injection sous-cutanée peut encore avoir un effet lors d'un épisode suivant.[162] Le RCP de certains triptans (formes administrées par voie sous-cutanée ou intranasale) mentionne également l'algie vasculaire de la face comme indication, sur la base d'études cliniques.[163]

- Association sumatriptan + naproxène: l'association fixe a pour indication dans le RCP le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte lorsqu'une monothérapie a été insuffisante. L'association de sumatriptan + naproxène semble montrer une efficacité supérieure au placebo ainsi qu'à la prise individuelle de naproxène ou de sumatriptan [*voir Folia de mai 2026*]. L'efficacité de l'association fixe par rapport aux 2 composants pris séparément n'a pas été étudiée. Tout comme pour les triptans en monothérapie, il est déconseillé dans le RCP d'administrer une deuxième dose pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h avec la première prise. L'association fixe ne permet pas une adaptation individuelle de la posologie de chaque composant, ni de les prendre séparément et peut augmenter le risque d'effets indésirables. Certainement lorsqu'une seconde dose est prise en cas de réapparition des symptômes, cela doit être pris en compte [*voir Folia de mai 2026*].
- Dérivés de l'ergot: leur rapport bénéfice/risque est défavorable en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables.[161 17] Seule l'ergotamine orale en association avec la caféine est encore commercialisée (*voir 10.9.1.3.*).
- Les antagonistes du récepteur du CGRP (*voir 10.9.2.3.*): l'atogépant et le rimégépant, des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), ont pour indication dans le RCP le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*) ainsi que le traitement aigu de la migraine chez l'adulte. Dans des études randomisées, ils ont démontré les deux une efficacité supérieure à celle du placébo [*voir Folia d'avril 2023* et *Folia d'août 2026*]. Il existe très peu d'études comparatives directes avec d'autres médicaments de la crise migraineuse aiguë [*voir Folia de décembre 2025*]. Des données limitées suggèrent que le rimégépant est également efficace chez les patients qui ne répondent pas suffisamment aux triptans.[164] On manque de données sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant utilisé en traitement de crise chez les patients qui prennent déjà du rimégépant à titre prophylactique ou reçoivent un autre traitement prophylactique. La plupart des recommandations considèrent les antagonistes du récepteur du CGRP comme une alternative aux triptans, lorsque ceux-ci ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués.[165 166 167]
- Enfants et adolescents: la migraine est également fréquente chez les enfants et les adolescents. Il existe des preuves limitées de l'efficacité de l'ibuprofène dans la crise migraineuse aiguë chez l'enfant. La forme d'administration nasale du sumatriptan et du zolmitriptan a pour indication la migraine chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (RCP). L'efficacité des formes d'administration nasale chez les adolescents a surtout été démontrée pour le sumatriptan ; pour le zolmitriptan, les données sont plus limitées.[168 169]
- Céphalées dues à une surconsommation de médicaments: l'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux spécifiques (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) peut augmenter la fréquence des céphalées et induire des céphalées dues à une surconsommation de médicaments. C'est une cause fréquente de céphalées chroniques.[161] L'arrêt brutal des médicaments surconsommés peut entraîner une aggravation temporaire des céphalées et provoquer des symptômes de sevrage tels que nausées,

vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et agitation.[161 170]

- Ni les triptans ni les dérivés de l'ergot n'ont pour indication la prophylaxie antimigraineuse dans le RCP.
- Il n'est pas clair si la migraine menstruelle nécessite une approche spécifique. Des études de bonne qualité méthodologique font défaut pour les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les AINS; les triptans ont été étudiés de manière limitée et se sont révélés plus efficaces qu'un placebo.[171]

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des céphalées dans la migraine avec ou sans aura, y compris la migraine menstruelle.
- Traitement aigu des algies vasculaires de la face (certains triptans).

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés.
- Eléptritan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zolmitriptan: troubles du rythme cardiaque, syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hypertension artérielle non contrôlée; palpitations.
- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges.
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (*voir 10.9.1.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: le sumatriptan et l'életriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Rizatriptan: risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol.

- Le rizatriptan, le sumatriptan et, dans une moindre mesure, le zolmitriptan: le moclobémide inhibe leur métabolisation, avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables.
- L'almotriptan et l'élétriptan sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière trop fréquente (pas plus de 10 jours par mois) à cause du risque de chronicisation de la migraine.

Posologie

- Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde ou un AINS.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée.
  - En cas d'administration orale ou nasale, une 2^{e} et une 3^{e} dose peuvent être prises, mais un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (intervalle de 4 heures pour le naratriptan.
  - En cas d'injection sous-cutanée, la dose maximale est de 2 injections par 24 heures. Un intervalle d'au moins 1 heure doit être respecté entre deux injections.
  - La dose maximale par 24 heures doit être respectée.

10.9.1.2. Associations triptan + AINS

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*.
- L'association fixe de sumatriptan et naproxène a pour indication dans le RCP le traitement de la crise migraineuse chez l'adulte lorsqu'une monothérapie a été insuffisante. L'association semble montrer une efficacité supérieure au placebo ainsi qu'à la prise individuelle de naproxène ou de sumatriptan. L'efficacité de l'association fixe par rapport aux 2 composants pris séparément n'a pas été étudiée [*voir Folia de mai 2026*].
- Tout comme pour les triptans en monothérapie, il est déconseillé dans le RCP d'administrer une deuxième dose pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. En cas de réapparition des symptômes après une réponse initiale favorable à une première dose, une seconde dose peut être prise avec un intervalle de minimum 2h avec la première prise.
- L'association fixe ne permet pas une adaptation individuelle de la posologie de chaque composant ni de les prendre séparément et peut augmenter le risque d'effets indésirables. Certainement lorsqu'une seconde dose est prise en cas de réapparition des symptômes, cela doit être pris en compte [*voir Folia de mai 2026*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement aigu des crises de migraine chez l'adulte en cas de traitement insuffisant avec une monothérapie.

Contre-indications

- **Grossesse: après la 20ème semaine.**
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, de vasospasme coronarien, de maladie vasculaire périphérique ou de symptômes ou signes compatibles avec une cardiopathie ischémique.

- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Hypertension modérée et sévère et hypertension légère non contrôlée.
- Réactions antérieures d'hypersensibilité en réponse à l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Ulcère gastroduodénal aigu actif ou hémorragie gastro-intestinale ou épisodes antérieurs récurrents. Antécédents d'hémorragie ou de perforation du tractus gastro-intestinal supérieur liés à un traitement antérieur par AINS.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique modérée et sévère.
- Association avec des dérivés de l'ergot.
- Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par IMAO.

Effets indésirables

- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine.
- Élévation transitoire de la tension artérielle survenant peu après le traitement.
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque, dyspnée.
- Troubles gastro-intestinaux et ulcères. Douleur abdominale haute, brûlures d'estomac.
- Nausées, vomissements; constipation.
- Étourdissement, picotements, somnolence, fatigue, troubles sensoriels, y compris paresthésie et hypoesthésie, sensations de chaleur ou de froid, douleur, myalgies.
- Céphalées. Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (*voir 10.9.1.*).
- Bouffées congestives.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
- Réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angiœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique ou avec un autre AINS.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Sumatriptan: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation par rapport aux autres triptans. Les données sont rassurantes en ce qui concerne l'utilisation occasionnelle de sumatriptan au cours du premier trimestre. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et troisième trimestre est moins bien documentée. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.
- Naproxène:
  - Lors du premier trimestre, le risque de malformations semble être très faible en cas d'utilisation sur une courte durée aux doses habituelles. Le risque d'avortement spontané et de tératogénicité est limité.
  - Les AINS sont déconseillés lors du second trimestre et contre-indiqués à partir du troisième trimestre.
- Allaitement:
  - Le sumatriptan est probablement sans danger pendant la période d'allaitement.
  - Le naproxène passe dans le lait maternel et peut s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Cependant, il est peu probable qu'une utilisation occasionnelle entraine des effets indésirables. Son utilisation pendant une courte durée est peu documentée mais probablement sûre.

Interactions

- Celles des différents constituants, *voir 10.9.1.1.* et *9.1.1.*.

Précautions particulières

- Celles des différents constituants, *voir 10.9.1.1.* et *9.1.1.*.

Posologie

- 1 comprimé de 85 mg sumatriptan / 500 mg naproxène dès les premiers symptômes de céphalée.
- Si le patient a répondu à la première dose mais que les symptômes réapparaissent, l'administration peut être répétée une fois; un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (mais voir aussi rubrique *"Positionnement"*).

10.9.1.3. Dérivés de l'ergot dans des associations

Positionnement

- *Voir 10.9.1.*
- Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore commercialisée. L'ergotamine a une faible biodisponibilité et peut renforcer les symptômes tels que nausées et vomissements, qui accompagnent souvent la crise migraineuse.[17 161]

Indications (synthèse du RCP)

- Crise migraineuse et céphalées vasculaires.

Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
- Migraine avec aura prolongé, migraine avec aura cérébrale, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, paresthésies, extrémités froides, rarement claudication intermittente et angor.
- Nécrose tissulaire (ergotisme) consécutive à des spasmes vasculaires en cas de surdosage, d'utilisation prolongée ou d'hypersensibilité.
- Réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot.
- Induction de céphalées dues aux médicaments en cas d'utilisation trop fréquente (*voir 10.9.1.*).

Grossesse et allaitement

- **Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués pendant la grossesse (déclenchement de contractions utérines, risque d'hypoxie fœtale) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru de spasmes vasculaires et de nécrose tissulaire en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres dérivés de l'ergot, des β-bloquants, des héparines, des triptans ou des sympathicomimétiques.
- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à effet sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).
- L'ergotamine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les dérivés de l'ergot ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique ni pris trop fréquemment (pas plus de 10 jours par mois).

10.9.2. Médicaments prophylactiques

Positionnement

- Le guideline belge *Prise en charge de la migraine chez l'adulte* recommande d'ajouter un médicament prophylactique si le patient souffre au moins deux jours par mois d'une crise de migraine qui le gêne dans ses activités, si les stratégies de traitement de crise sont au maximum et si le patient est prêt à prendre des médicaments tous les jours.[161] Ce guideline date d'avant la commercialisation des anticorps monoclonaux contre la migraine et des antagonistes du récepteur du CGRP, qui ne sont pas administrés quotidiennement.
- Le traitement prophylactique diminue la gravité et la fréquence des crises, mais ne peut pas toujours les empêcher complètement. Une réduction de moitié du nombre de jours de migraine est considérée comme un succès par l'*International Headache Society*.[172 173]
- Les bêta-bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (*voir 1.5.*) ont un rapport bénéfice/risque favorable. L'indication n'est mentionnée dans le RCP que pour le métoprolol et le propranolol. L'aténolol et le bisoprolol se sont également avérés efficaces (indication ne figurant pas dans le RCP).[162 161]
- L'acide valproïque (off-label), le topiramate, l'amitriptyline (*voir 10.3.*) et la flunarizine se sont également avérés efficaces.[162] La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024. Le guideline belge sur la migraine, qui date d'avant la commercialisation des anticorps monoclonaux contre la migraine et des antagonistes du récepteur du CGRP, recommande le topiramate en cas de contre-indication à un bêtabloquant.[161] **L'acide valproïque et le topiramate sont contre-indiqués en prévention des crises de migraine pendant la grossesse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les jeunes femmes.** Chez les enfants et les adolescents migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo; en outre, ils entraînent plus d'effets indésirables [*voir Folia de juin 2017*].
- Pour le lisinopril (*voir 1.7.1.*), le candésartan (*voir 1.7.2.*) et la venlafaxine (*voir 10.3.*) il existe des preuves limitées d'efficacité.[174] La prophylaxie antimigraineuse ne figure pas parmi les indications dans le RCP des spécialités.
- *Anticorps monoclonaux*: l'érénumab et l'eptinezumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le neuropeptide CGRP, impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Pour tous ces anticorps monoclonaux, le RCP mentionne comme indication la prophylaxie de la migraine épisodique ou chronique chez les patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. La place des anticorps monoclonaux par rapport aux autres antimigraineux disponibles en prophylaxie reste à élucider [*voir Folia d'août 2021 et Folia de juin 2023*]. La première étude comparative entre un anticorps monoclonal et un « gépant » n'a montré aucune différence en termes de réponse.[175]
- *Antagonistes du récepteur du CGRP*: le rimégépant et l'atogépant sont des petites molécules antagonistes des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les "gépants". Ces deux médicaments ont pour indication dans le RCP la prophylaxie de la migraine, ainsi que le traitment aigu de la migraine (*voir 10.9.1.*). En prophylaxie, le RCP mentionne comme indication la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois; pour l'atogépant la prophylaxie de la migraine épisodique et chronique; pour le rimégépant uniquement la prophylaxie de la migraine épisodique. Dans des études randomisées, ces deux médicaments ont démontré une diminution significative du nombre de jours de migraine par rapport au placébo; pour le rimégépant, cette différence était plutôt modeste (*voir Folia d'avril 2023 et Folia de mars 2024*). La place des antagonistes du récepteur

du CGRP au sein de l'arsenal thérapeutique prophylactique de la migraine est encore incertaine.

- Des injections de toxine botulique (*voir 10.8.4.*) ont un effet limité dans la migraine chronique, une forme très sévère mais rare de la migraine (céphalées pendant au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine, pendant au moins 3 mois).[162]
- L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois, et seulement après 6 mois dans le cas de la toxine botulique. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient, par exemple au moyen d'un agenda des céphalées.[161] [162] Selon le guideline belge sur la migraine chez l'adulte, l'arrêt progressif du traitement prophylactique peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace.[161]
- Dans les formes de migraine très invalidantes, plusieurs médicaments prophylactiques sont parfois associés, mais il n'existe pratiquement aucune étude contrôlée à ce sujet.
- Des études de qualité sur la prévention de migraine menstruelle font défaut. La prise en continu d'un contraceptif hormonal ou d'un traitement hormonal de la ménopause peut être envisagée dans la migraine sans aura; dans la migraine avec aura, les estrogènes sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'AVC.[162]

10.9.2.1. Flunarizine

Positionnement

- *Voir 10.9.2.*
- La flunarizine n'est plus commercialisée depuis décembre 2024.

Contre-indications

- Antécédents de dépression.

Effets indésirables

- Sédation.
- Dépression.
- Prise de poids.
- Symptômes extrapyramidaux.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

10.9.2.2. Anticorps monoclonaux dans la migraine

Positionnement

- *Voir 10.9.2.*
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Indications (synthèse du RCP)

- La prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Effets indésirables

- Alopécie.
- Erénumab, frémanezumab et galcanézumab:
  - Réactions au site d'injection.
  - Constipation (en particulier avec l'érénumab).
  - Prurit.
  - Aggravation du phénomène de Raynaud.

- Réactions d'hypersensibilité graves (angiœdème, réactions anaphylactiques, urticaire,…) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration.
- Erénumab: aussi spasmes musculaires.
- Frémanezumab: aussi vertiges, bronchite.
- Galcanézumab: aussi vertiges.

- Eptinezumab: rhinopharyngite, réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (parfois graves) et fatigue.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des anticorps monoclonaux pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des anticorps monoclonaux pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères, des antécédents de troubles psychiatriques ou neurologiques ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Prudence chez les patients atteints du phénomène de Raynaud et/ou de sclérodermie.
- Les données de pharmacovigilance suggèrent un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension artérielle chez certains patients. Ce risque est surtout rapporté avec l'érénumab, mais ne peut être exclu avec le galcanézumab et le frémanezumab.
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

10.9.2.3. Antagonistes du récepteur du CGRP

Positionnement

- L'atogépant et le rimégépant, des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), ont pour indication dans le RCP le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*) ainsi que le traitement de la crise migraineuse aiguë (*voir 10.9.1.*).
- Seul l'atogepant est remboursé sous certaines conditions et uniquement pour le traitement prophylactique de la migraine.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte.
- Prophylaxie de la migraine épisodique et chronique (uniquement l'atogépant) chez l'adulte présentant au moins quatre crises migraineuses par mois.

Effets indésirables

- Nausées.
- Réactions d'hypersensibilité, y compris rash sévère.
- Atogépant: aussi constipation.

Interactions

- Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une deuxième dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp.
- L'atogépant est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et d'OATP1B1/OATP1B3. La dose doit être réduite à 10 mg par jour en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) ou

de l'OATP (par exemple ciclosporine, ritonavir).

Grossesse et allaitement

- Grossesse: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des antagonistes du récepteur du CGRP pendant la grossesse (peu ou pas d'informations). Les RCP ne recommandent pas l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.
- Allaitement [*voir Folia de juillet 2025*]: Dans les RCP, il est précisé que les avantages et les inconvénients de l'allaitement doivent être pesés avant d'initier ou d'interrompre un traitement.

Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus dans la majorité des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.
- Atogépant: la dose doit être réduite à 10 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- Le rimégépant et l'atogépant doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

10.10. Médicaments de la myasthénie

Positionnement

- La grande majorité des myasthénies est de type auto-immun.
- Des cas de myasthénie de novo et des cas d'aggravation de myasthénie ont été rapportés en association avec des médicaments, notamment avec des statines.[176 177]
- La pyridostigmine, un inhibiteur des cholinestérases, inhibe l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine au niveau du système nerveux périphérique, augmentant ainsi les effets de ce neurotransmetteur sur les muscles striés et les muscles lisses. La pyridostigmine fait partie du traitement initial de la plupart des patients atteints de myasthénie grave.[178]
- Une corticothérapie (*voir 5.5.*) est associée, parfois temporairement, au traitement à base de pyridostigmine, chez les patients présentant des symptômes graves ou chez les patients présentant des symptômes modérés et ne répondant pas suffisamment à la pyridostigmine en monothérapie.[178]
- De nombreux immunosuppresseurs (l'azathioprine et le mycophénolate étant les mieux documentés par des études cliniques, *voir 12.3.1.*) sont utilisés chez les patients présentant des contre-indications aux corticostéroïdes ou nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes (indication qui ne figure pas dans le RCP).[178] Les immunomodulateurs suivants ont pour indication, dans leur RCP, certaines formes sévères de myasthénie grave: l'éculizumab, le ravulizumab et le zilucoplan (*voir 12.3.2.6.1.*), ainsi que l'efgartigimod alfa (*voir 12.3.2.7.5.*) et le rozanolixizumab (*voir 12.3.2.7.7.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Myasthénie grave.

Contre-indications

- Obstruction des voies urinaires.

Effets indésirables

- Effets indésirables de type cholinergique (nausées, vomissements, stimulation du système nerveux central, bradycardie, bronchospasme); en cas de surdosage, la plupart de ces effets peuvent être neutralisés par l'atropine (1 mg en i.v. lente) (*voir 1.8.4.1.*).

Interactions

- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet

anticholinergique.
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants.

10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Positionnement

- Les interventions non médicamenteuses suivantes ont suffisamment démontré leur efficacité dans le traitement de la démence lors d'études cliniques: soutien aux soignants informels par des interventions psychosociales et de psychoéducation, formation du personnel soignant dans les institutions, programmes d'exercices physiques, stimulation cognitive ou entraînement cognitif du patient.[179]
- Le rapport bénéfice/risque des médicaments anti-Alzheimer est controversé [*Folia d'août 2018*], leur effet étant modeste et leurs effets indésirables assez nombreux.[180]
- Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur ou d'un effet préventif des médicaments anti-Alzheimer sur le développement de la maladie d'Alzheimer, que ce soit dans la population générale ou chez des personnes présentant des troubles cognitifs légers.[181]
- Il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; ces médicaments ont été autorisés (enregistrés) sur la base de tests de la fonction cognitive comme critères d'évaluation.[180] La question de savoir si ces médicaments peuvent retarder le placement en institution spécialisée est controversée.[180]
- Les inhibiteurs des cholinestérases à action centrale ont un effet favorable modeste et temporaire sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Il n'est pas possible de prédire quels patients répondront au traitement. Les différents inhibiteurs des cholinestérases semblent comparables entre eux quant à leur efficacité.[182] Il n'existe aucune preuve convaincante en faveur d'un bénéfice des inhibiteurs des cholinestérases sur les troubles du comportement liés à la démence.[180]
- Avec les inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable modeste et temporaire a également été observé dans certaines études dans la démence liée à la maladie de Parkinson[183] , dans la démence à corps de Lewy[184] et dans la démence vasculaire.[185] Dans la maladie de Parkinson, l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases peut être entravée par une aggravation des symptômes moteurs.
- La mémantine a été associée à un bénéfice limité dans la maladie d'Alzheimer à un stade avancé, dans des études de courte durée.[186] [180] Le rapport bénéfice/risque est contesté [*voir Folia d'août 2018*].
- L'utilité d'associer deux médicaments de la maladie d'Alzheimer est controversée. L'association d'un inhibiteur des cholinestérases avec la mémantine donne un bénéfice limité dans des études de courte durée[186] [180] , mais le rapport bénéfice/risque est contesté [*voir Folia d'août 2018*].
- L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGb 761) n'a pas d'effet avéré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.[187] Les nombreux compléments alimentaires qui contiennent du *Ginkgo biloba* ne sont pas documentés.[42] [43]
- Pour les autres médicaments avancés comme options thérapeutiques dans la démence (tels les acides gras oméga-3, les préparations de vitamine B, la vitamine E, l'acide folique, le piracétam, la sélégiline, la nimodipine, le traitement hormonal de substitution, les AINS, les antiagrégants, les corticostéroïdes, les statines), aucun effet n'a été démontré.[188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197]
- En ce qui concerne l'usage des antipsychotiques dans les troubles du comportement liés à la démence, *voir 10.2.*

10.11.1. Inhibiteurs des cholinestérases

Positionnement

- *Voir 10.11.*

Indications (synthèse du RCP)

- Formes légères à modérément sévères de la démence d'Alzheimer.
- Formes légères à modérément sévères de démence chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique (certains RCP).

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Galantamine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids, hypersalivation.
- Sudation profuse.
- Bradycardie, hypertension, bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction supraventriculaire.
- Incontinence urinaire.
- Vertiges, céphalées, tremblements. Susceptibles d'induire ou d'exacerber des symptômes extrapyramidaux ou parkinsoniens.
- Agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
- Donépézil, possible aussi avec galantamine et rivastigmine: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Galantamine: syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Patients âgés

- En ce qui concerne la prise en charge générale de la maladie d'Alzheimer *voir 10.11.* rubrique "Positionnement".
- Prudence en cas de canicule [*voir Folia de juin 2024*].
- Les personnes âgées appartiennent à un groupe à risque d'allongement de l'intervalle QT et déclenchement d'une arythmie grave (notamment torsades de pointe).
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
- Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles de la conduction cardiaque, troubles du rythme) en cas d'association à d'autres médicaments à effet cardiaque (entre autres β-bloquants, vérapamil et diltiazem), et de médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants (*voir 18.1.3.*).
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique [*voir Folia de juin 2008*].
- Le donézépil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le RCP précise que les inhibiteurs des cholinestérases doivent être administrés le soir, mais qu'en cas de rêves anormaux, de cauchemars ou d'insomnie, une prise le matin peut être envisagée.
- Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de

brûlure cutanée [*voir Folia de septembre 2012*].

10.11.2. Mémantine

Positionnement

- *Voir 10.11.*
- La mémantine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (de type NMDA).

Indications (synthèse du RCP)

- Maladie d'Alzheimer.

Effets indésirables

- Hallucinations, confusion, agitation, vertiges, céphalées, fatigue, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Patients âgés

- La mémantine ne figure pas dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*), et d'effets indésirables dopaminergiques en cas d'association à des médicaments dopaminergiques.

10.11.3. Ginkgo biloba

Positionnement

- *Voir 10.11.*

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles cognitifs chez les patients atteints d'une démence légère à modérée.

Contre-indications

- Troubles de la coagulation sanguine.

Effets indésirables

- Convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie [*voir Folia d'août 2003*].
- Risque d'hémorragie.

Interactions

- Augmentation possible du risque de saignements en cas d'association à un autre médicament favorisant les saignements (par exemple, antiagrégants, AINS).

10.12. Médicaments de la maladie de Huntington

Positionnement

- La tétrabénazine a des effets antidopaminergiques. Elle a comme indication dans le RCP le traitement symptomatique de la maladie de Huntington (chorée). Les antipsychotiques peuvent aussi être utilisés dans cette indication lorsque les mouvements choréiques sont très invalidants.[198]
- La tétrabénazine est également utilisée off-label pour traiter les dyskinésies tardives.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des troubles moteurs hyperkinétiques de la chorée de Huntington.

Contre-indications

- Parkinsonisme.
- Dépression, idées suicidaires.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension.
- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, somnolence, confusion, insomnie.
- Anxiété, dépression parfois sévère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif et à l'alcool.
- La tétrabénazine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

- Le riluzole et le tofersen ralentissent la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et prolongent légèrement la survie.[199]
- Le tofersen est limité au sous-groupe de SLA présentant une mutation de la superoxyde dismutase 1 (SOD1).

Contre-indications

- Riluzole: maladie hépatique active ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.

Effets indésirables

- Riluzole: asthénie, céphalées, vertiges, tachycardie, nausées, élévation des transaminases sériques, réactions anaphylactiques et œdème angioneurotique.
- Tofersen:
  - Fréquents: douleurs musculaires et articulaires, fatigue, augmentation des protéines et/ou globules blancs dans le liquide céphalo-rachidien et fièvre.
  - Risque d'effets indésirables graves : myélite, augmentation de la pression intracrânienne, œdème papillaire, radiculite et méningite aseptique.

Interactions

- Le riluzole est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique, ou chez les patients présentant une élévation des transaminases.

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Traitement de fond
  - Traitement de 1ère ligne:
    - interférons β-1a et β-1b (*voir 12.3.2.3.2.*)
    - acétate de glatiramère (*voir 12.3.2.4.5.*)
    - tériflunomide (*voir 12.3.2.4.8.*)
    - fumarate de diméthyle et fumarate de tégomil (*voir 12.3.2.4.4.*)
    - ozanimod et ponésimod (*voir 12.3.2.4.7.*).
  - Traitement de 2ème ligne:
    - fingolimod et siponimod (*voir 12.3.2.4.7.*)
    - natalizumab (*voir 12.3.2.4.6.*)
    - alemtuzumab (*voir 12.3.2.4.1.*)
    - cladribine (*voir 12.3.2.4.3.*)
    - ocrélizumab, ofatumumab et ublituximab (*voir 12.3.2.4.2.*)
    - mitoxantrone (*voir 13.1.3.1.*).
- Prise en charge des spasmes musculaires
  - baclofène (*voir 10.8.*)
  - cannabis (*voir 10.8.*)
  - fampridine (*voir 10.8.*)
  - tizanidine (*voir 10.8.*)
  - toxine botulique (*voir 10.8.*).

Positionnement

- La sclérose en plaques (SEP) se présente sous de nombreuses formes variant en fonction de l'évolution clinique. On distingue essentiellement trois formes.
  - Forme récurrente-rémittente, caractérisée par une alternance entre poussées et rémissions (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS*).
  - Forme primaire progressive (*Primary-Progressive Multiple Sclerosis – PPMS*).
  - Forme secondairement progressive (*Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS*).
- Le traitement de la SEP repose sur le traitement des exacerbations, un traitement de fond (prévention des exacerbations) et le traitement des symptômes chroniques.[159]
- Traitement des exacerbations
  - Le traitement consiste généralement en l'administration intraveineuse d'un corticostéroïde (p.ex. méthylprednisolone). Parfois, des corticostéroïdes par voie orale sont utilisés.[159]
- Prévention des exacerbations
  - Le traitement est personnalisé en fonction de certains paramètres individuels (comorbidités, désir de grossesse,...) ou de paramètres propres à la maladie (facteurs pronostiques,...), en fonction la voie d'administration et en fonction des effets secondaires que le patient est prêt à accepter.
  - Les médicaments utilisés dans la SEP agissent sur le système immunitaire et réduisent la fréquence des exacerbations et les nouvelles lésions vues à l'imagerie. Ils pourraient avoir un effet bénéfique sur la progression de la maladie et sont considérés comme des médicaments modificateurs de la maladie (*disease-modifying drugs*).[200] Les médicaments disponibles ont principalement été étudiés dans la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques. En l'absence d'études comparatives entre les différents traitements, il est souvent difficile de les positionner les uns par rapport aux autres. Il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement; la liste ci-dessous vise à donner un aperçu global, sans prétendre être exhaustive.
    - Les interférons β, le glatiramère, le tériflunomide, le fumarate de diméthyle et le fumarate de tégomil et certains modulateurs des récepteurs à la S1P (fingolimod, ozanimod et ponésimod)

sont considérés comme des traitements de première intention dans la SEP.[159] Leurs effets à long terme ne sont pas suffisamment connus. La balance bénéfice/risque du tériflunomide est défavorable vu ses effets indésirables graves, parfois mortels, et son efficacité clinique incertaine.[201] Selon le RCP, les modulateurs des récepteurs à la S1P ne peuvent être utilisés que chez les patients atteints de RRMS avec une maladie active.
    - Les traitements suivants sont des traitements de deuxième intention dans la RRMS: le natalizumab [*voir Folia de janvier 2014*], l'alemtuzumab [*voir Folia de février 2015*], la cladribine [*voir Folia de décembre 2018* et *Folia d'août 2024*], la mitoxantrone et les anticorps monoclonaux anti-CD20 suivants: ocrélizumab [*voir Folia d'avril 2018*], ofatumumab [*voir Folia d'octobre 2021*] et ublituximab [*voir Folia de mars 2025*].[200] Le risque d'effets indésirables graves est souvent plus grand qu'avec les agents de première ligne.[200]
  - Le traitement de la SEP primaire progressive: l'ocrélizumab a cette indication dans le RCP [*voir Folia d'avril 2018*]. Son instauration précoce a montré un bénéfice, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer son bénéfice au long terme.[200]
  - Le traitement de la SEP secondairement progressive: certains interférons β et le siponimod ont cette indication dans le RCP. Le rapport bénéfice/risque du siponimod n'est pas clair [*voir Folia de décembre 2021*].
  - La possibilité d'un arrêt de traitement chez certains patient stables fait l'objet d'études.[202 203]
- Prise en charge des symptômes chroniques
  - Fatigue: l'amantadine (n'est plus disponible en Belgique) et certains psychostimulants (entre autres modafinil, *voir 10.4.*) sont utilisés, mais leur efficacité est mise en doute.[159]
  - Spasticité: le cannabis réduirait la sévérité de la spasticité due à la sclérose en plaques selon certaines études [*voir Folia de décembre 2019*]. Pour les autres médicaments utilisés pour la spasticité, *voir 10.8.*.
  - Tremblements et ataxie: les β-bloquants, certains antiépileptiques (p.ex. la primidone; *voir 10.7.*) ou le clonazépam (*voir 10.1.*) peuvent être utiles dans certains cas mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.[159]
  - Douleur: elle est souvent d'origine neuropathique (*voir 8.1. et Fiche de Transparence "Douleurs neuropathiques"*). L'efficacité des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [*voir Folia de décembre 2019*]. La balance bénéfice risque des dérivés du cannabis n'est pas claire (*voir 8.1.*).
  - Névralgie du trijumeau dans le cadre de la SEP: la carbamazépine et l'oxcarbazépine ont un rapport bénéfices/risques favorable. En cas d'efficacité insuffisante, un autre antiépileptique ou d'autres approches plus invasives peuvent être utilisées.[204 205]
  - L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques, des injections de toxine botulique, ou, dans une moindre mesure le β_3-mimétique mirabégron, peuvent avoir une place (*voir 7.1.1.*).[159 206 207]

Liste des références

1. **Worel**, *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*, 2018, https://ebpnet.be/fr/ebsources/250?searchTerm=BENZO
2. **De Crescenzo Franco ; D'Alò Gian Loreto ; Ostinelli Edoardo G. ; Ciabattini Marco ; Di Franco Valeria ; Watanabe Norio ; Kurtulmus Ayse ; Tomlinson Anneka ; Mitrova Zuzana ; Foti Francesca ; Del Giovane Cinzia ; Quested Digby J. ; Cowen Phil J. ; Barbui Corrado ; Amato Laura ; Efthimiou Orestis ; Cipriani Andrea**, *Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)00878-9.pdf
3. **Worel**, *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*,

https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"C948EE83-6347-471C-8F4A-A97500D96B44"%7D (consulté le 2018-10-10)
4. **BMJ Best Practice**, *Insomnia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/227/emergingtxs (consulté le 2024-02-06)
5. **BMJ Best Practice**, *Generalised anxiety disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (consulté le 2024-02-05)
6. **DeMartini Jeremy ; Patel Gayatri ; Fancher Tonya L.**, *Generalized Anxiety Disorder*, Annals of Internal Medicine, 2019, https://doi.org/10.7326/AITC201904020|https://watermark.silverchair.com/aitc201904020.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAe0wggHpBgkqhkiG9w0BBwaggggHaMIIB1gIBADCCAc8GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNVhDrWmgAaWNlpQ6AgEQgIIBoAOhjjvERwFr6hfdOwWBzOGH4w2Bw9gVDlAPYCesTexTmCyZs0j7pYJ8a4cj18apipgFJNfveSJpPmntJX8EctI3U4Q9FVmNOEMPmghFCp--2lUkHKq06f2_6nVCcQ4BnIxnrtZ2hFwOCkDDvzguu5pHm-2L0hccrdWpjfMnsb7OYhTWW0pqurBPUjmlzpea-A-P4A9zOaT_52lm0be8n_TIWcRL8R8cl5eCH_UahJmeWeRgd_iQxDvxUTiHnOg4TgP9NwNEuabRkLw9ID1W79ebfjHm_BBl4IUBH8IC2BdQrPgZKC7xsXym_6nNAkK-MkUl1uyy9a-4d6jfGzLH8he7mk3aLvYcVZhpRvAvLk8uuLE7dsQy3a6nt7KaD42VNGD46xl95J1gVvBaxkqbAeJkFA4WNc1hkJGAYCmZjBFvsiQBYD8osheEIfLGmzRnB1SXf0i672DKtGeY036A30mnGLaZcgSHseJPq9KirHJs5D8d6rvcAg7dll-NEgkwBghO6tJWOaKgSk3EyKU-z3QdW_cEDXqOF6UUnk3uCweq
7. **BMJ Best Practice**, *Panic Disorder>Management (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1120/management-approach
8. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (consulté le 2024-12-01)
9. **Batelaan N. ; De Boer A.A. ; Duker M. ; Et al.**, *NHG-Standaard Angst (M62)*, NHG, 2025
10. **Guaiana G. ; Barbui C. ; Cipriani A.**, *Hydroxyzine for generalised anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154375
11. **Dynamed**, *Generalized Anxiety Disorder>Management>Consultation and referral*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER_OIL (consulté le 2024-02-05)
12. **Miyasaka L. S. ; Atallah A. N. ; Soares B. G.**, *Passiflora for anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253512
13. **Brunton L. L. ; Hilal-Dandan R. ; Knollmann B. C.**, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e.*, 2017
14. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
15. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (consulté le 2024-02-22)
16. **Worel**, *Convulsions chez l'enfant et l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1319?searchTerm=convulsies (consulté le 2020-10-13)
17. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-06-04)
18. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2025-10-23)
19. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
20. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati (consulté le 2020-07-02)
21. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2024-02-05)
22. **Worel**, *Agitation chez l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1321?searchTerm=AGITATIE (consulté le 2024-02-05)

23. **Ogawa Y. ; Takeshima N. ; Hayasaka Y. ; Tajika A. ; Watanabe N. ; Streiner D. ; Furukawa T. A.**, *Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158298
24. **Domus Medica**, *La dépression chez l'adulte*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1219 (consulté le 2017-02-25)
25. **Anonymous**, *Melatonin for jet lag*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2020, https://dtb.bmj.com/content/dtb/58/2/21.full.pdf
26. **BMJ Best Practice**, *Jet lag and sleep phase disorders>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1017/management-approach (consulté le 2024-02-05)
27. **Stolk LML**, *Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen*, Geneesmiddelenbulletin, 2020
28. **Liira J. ; Verbeek J. H. ; Costa G. ; Driscoll T. R. ; Sallinen M. ; Isotalo L. K. ; Ruotsalainen J. H.**, *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113164
29. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice Schizophrenia>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/management-recommendations
30. **Zorginstituut Nederland**, *Farmacotherapeutisch Kompas*, https://farmacotherapeutischkompas.nl
31. **Burry L. ; Mehta S. ; Perreault M. M. ; Luxenberg J. S. ; Siddiqi N. ; Hutton B. ; Fergusson D. A. ; Bell C. ; Rose L.**, *Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920656
32. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Complications (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications
33. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Psychosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT_OF_PSYCHOSIS (consulté le 2024-02-06)
34. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>General Management Strategies>Pharmacologic Management>Antipsychotic Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_IHG_NDW_DRB (consulté le 2024-02-06)
35. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (consulté le 2024-02-22)
36. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach (consulté le 2024-02-06)
37. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
38. **Davies P. ; Ijaz S. ; Williams C. J. ; Kessler D. ; Lewis G. ; Wiles N.**, *Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD010557.pub2
39. **Sharp Carla**, *Personality Disorders*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2120164|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2120164?articleTools=true
40. **Campforts Bea ; Drukker Marjan ; Crins Joost ; van Amelsvoort Therese ; Bak Maarten**, *Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis.*, BJPsych Open, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651070
41. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_Q2C_VDG_MRB (consulté le 2024-02-06)
42. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-12)
43. **Watt J. A. ; Goodarzi Z. ; Veroniki A. A. ; Nincic V. ; Khan P. A. ; Ghassemi M. ; Thompson Y. ; Tricco A. C. ; Straus S. E.**, *Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Ann Intern Med, 2019,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610547|https://watermark.silverchair.com/aime201911050-m190993.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAgowggIGBgkqhkiG9w0BBwaggggH3MIIB8wIBADCCAewGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNNCkGflKKAVIEAf1AgEQgIIBvbabHn06SXIS6b_19uVsV8uPswAFNV-KUN-P2iyFNPb2EJCA-hBrxzd6f4_J-Mo9dtKyrEgQIQofhAqNTcMaO9Ic_5zoe6Fx4BBHOg7M2RH3YIdjfBBoEMQppKBIUCtH4uSuT5RRGhI7bmnIKDFi8mLAXmUkX59gqnup2zTvGFUpl2vCqeyIXMdsXbv-19GFtvwTekPT6icF0eHK9HV5c-r8iCXYd60wOxcaeQy1IhwPJo-02vlQ5BH4j4IH_S55jJKWwYQJ4iDkSO_sY8V-v1lObitmDH2Ts3MbKXxg-reqmvcbzVGdZJMV8W3WbXtwaoiw4rHwdOmVf_XN9PoY2CIWte0zjLqd1_0IgVPFU1HMfPlFpMjCv1vNXtkv6vdyAOU1rOvZdQq_fvH4kE9JUnmejw37MB69Aw-Ne3-PJnzn-TP6M5ZVzsCZ5HezC2xkFKsAy3k9mwUXpQsjjQFufQb41n808xETLHLN_NUGxVN_yYIAJo3jjskEzlVCkTnnGz2Sgmh1zfpliWmE9wKTaGAiPnIb0NXn6S48IvcFQmGXK2DZxWJaiXOwwl45DvwV-AD-IAzwfnFUoDXX4Xs

44. **Watt Jennifer A ; Thompson Wade ; Marple Roger ; Brown Deborah ; Liu Barbara**, *Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-069187.full.pdf
45. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_P2W_3FG_MRB (consulté le 2024-02-06)
46. **Van Leeuwen E. ; Petrovic M. ; van Driel M. L. ; De Sutter A. I. ; Vander Stichele R. ; Declercq T. ; Christiaens T.**, *Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605970
47. **Damen - Van Beek Z.**, *NHG-Standaard "Delier"*, Geneesmiddelenbulletin, 2014
48. **Seppala Lotta J ; Wermelink Anne M A T ; de Vries Max ; Ploegmakers Kimberley J ; van de Glind Esther M M ; Daams Joost G ; van der Velde Nathalie**, *Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics.*, J Am Med Dir Assoc, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402652
49. **Kishimoto Taishiro ; Hagi Katsuhiko ; Kurokawa Shunya ; Kane John M ; Correll Christoph U**, *Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.*, Psychol Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510505
50. **Wang Jijun ; Sampson Stephanie**, *Sulpiride versus placebo for schizophrenia.*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184
51. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
52. **Amato Laura ; Minozzi Silvia ; Davoli Marina**, *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome.*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378
53. **Mestre Tiago ; Ferreira Joaquim ; Coelho Miguel M ; Rosa Mário ; Sampaio Cristina**, *Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease.*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393
54. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach (consulté le 2024-02-06)
55. **Declercq T ; Callens J. ; Cloetens H.**, *La dépression chez l'adulte*, Recommandation de Bonne Pratique - SSMG, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1209
56. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs (consulté le 2024-02-08)
57. **BMJ Best Practice**, *Depression in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/785/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-06)
58. **De Coninck L. ; De Vliegher K. ; D'hanis G.**, *Guide de pratique clinique pluridisciplinaire relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches*, 2017

59. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Depression*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC_CONDITIONS_ASSOCIATED_WITH_PARKINSON_DISEASE (consulté le 2024-02-08)
60. **Katzman Martin A ; Bleau Pierre ; Blier Pierre ; Chokka Pratap ; Kjernisted Kevin ; Van Ameringen Michael ; Antony Martin M ; Bouchard Stéphane ; Brunet Alain ; Flament Martine ; Grigoriadis Sophie ; Mendlowitz Sandra ; O'Connor Kieron ; Rabheru Kiran ; Richter Peggy M A ; Robichaud Melisa ; Walker John R**, *Obsessive compulsive disorder>management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/362/management-approach (consulté le 2025-06-26)
61. **Szuhany Kristin L. ; Simon Naomi M.**, *Anxiety Disorders: A Review*, JAMA, 2022, https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama_szuhany_2022_rv_220019_1671488975.84463.pdf
62. **Chawla Natasha ; Anothaisintawee Thunyarat ; Charoenrungrueangchai Kridsada ; Thaipisuttikul Papan ; McKay Gareth J ; Attia John ; Thakkinstian Ammarin**, *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*, BMJ, 2022, https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-066084.full.pdf
63. **Guaiana G. ; Meader N. ; Barbui C. ; Davies S. J. C. ; Furukawa T. A. ; Imai H. ; Dias S. ; Caldwell D. M. ; Koesters M. ; Tajika A. ; et al.**, *Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012729.pub3
64. **Kopcalic K. ; Arcaro J. ; Pinto A. ; Ali S. ; Barbui C. ; Curatoli C. ; Martin J. ; Guaiana G.**, *Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012942.pub2
65. **Williams T. ; Phillips N. J. ; Stein D. J. ; Ipser J. C.**, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD002795.pub3
66. **Bacaltchuk Josué ; Hay Phillipa PJ**, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*, 2003
67. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829028
68. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767
69. **Damen Z. ; De Vries L. ; Schep-Akkerman A. E. ; Van der Weele G. M.**, *Bedplassen (M59)*, NHG, 2023
70. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, 2018, https://ebpnet.be/nl/ebsources/250?searchTerm=BENZO
71. **Stoffers-Winterling J. M. ; Storebø O. J. ; Pereira Ribeiro J. ; Kongerslev M. T. ; Völlm B. A. ; Mattivi J. T. ; Faltinsen E. ; Todorovac A. ; Jørgensen M. S. ; Callesen H. E. ; et al.**, *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, https://doi.org//10.1002/14651858.CD012956.pub2
72. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Personality disorders>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/489/management-approach
73. **BMJ Best Practice**, *Premenstrual syndrome and dysphoric disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/419/management-approach (consulté le 2024-02-08)
74. **Dynamed**, *Premenstrual Syndrome>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premenstrual-syndrome#MEDICATIONS (consulté le 2024-02-08)
75. **Sobieraj D. M. ; Martinez B. K. ; Hernandez A. V. ; Coleman C. I. ; Ross J. S. ; Berg K. M. ; Steffens D. C. ; Baker W. L.**, *Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults*, J Am Geriatr Soc, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140587|https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.15966
76. **Ostuzzi Giovanni ; Gastaldon Chiara ; Tettamanti Mauro ; Cartabia Massimo ; Monti Igor ; Aguglia Andrea ; Aguglia Eugenio ; Bartoli Francesco ; Callegari Camilla ; Canozzi Andrea ; Carbone Elvira Anna ; Carrà**

Giuseppe ; Caruso Rosangela ; Cavallotti Simone ; Chiappini Stefania ; Colasante Fabrizio ; Compri Beatrice ; D'Agostino Armando ; De Fazio Pasquale ; de Filippis Renato ; Gari Matteo ; Ielmini Marta ; Ingrosso Gianmarco ; Mammarella Silvia ; Martinotti Giovanni ; Rodolico Alessandro ; Roncone Rita ; Sterzi Enrico ; Tarsitani Lorenzo ; Tiberto Elisa ; Todini Liliana ; Amaddeo Francesco ; D'Avanzo Barbara ; Barbato Angelo ; Barbui Corrado, *Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial.*, EClinicalMedicine, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38384338

77. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, https://doi.org//10.1002/14651858.CD011612.pub3
78. **Rédaction Prescrire**, *Eskétamine (Spravato°) et dépression avec risque suicidaire élevé*, La Revue Prescrire, 2022
79. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893
80. **Zaki Naim ; Chen Li Nancy ; Lane Rosanne ; Doherty Teodora ; Drevets Wayne C ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Wilkinson Samuel T ; Young Allan H ; Lacerda Acioly L T ; Paik Jong-Woo ; Popova Vanina ; Fu Dong-Jing**, *Safety and Efficacy with Esketamine in Treatment-Resistant Depression: Long-Term Extension Study.*, Int J Neuropsychopharmacol, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40319349
81. **Wajs Ewa ; Aluisio Leah ; Holder Richard ; Daly Ella J ; Lane Rosanne ; Lim Pilar ; George Joyce E ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Young Allan H ; Kasper Siegfried ; Sulaiman Ahmad Hatim ; Li Cheng-Ta ; Paik Jong-Woo ; Manji Husseini ; Hough David ; Grunfeld Jennifer ; Jeon Hong Jin ; Wilkinson Samuel T ; Drevets Wayne C ; Singh Jaskaran B**, *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2).*, J Clin Psychiatry, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316080
82. **Reif A. ; Bitter I. ; Buyze J. ; Cebulla K. ; Frey R. ; Fu D. J. ; Ito T. ; Kambarov Y. ; Llorca P. M. ; Oliveira-Maia A. J. ; Messer T. ; Mulhern-Haughey S. ; Rive B. ; von Holt C. ; Young A. H. ; Godinov Y. ; Escape-Trd Investigators**, *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792613
83. **McShane R.**, *Loosening the Shackles of Depression*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792619
84. **Cui Yong-Hua ; Zheng Yi**, *A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.*, Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468236
85. **Ng Qin Xiang ; Venkatanarayanan Nandini ; Ho Collin Yih Xian**, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis.*, J Affect Disord, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110
86. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/488/management-approach (consulté le 2024-02-08)
87. **Carvalho Andre F. ; Firth Joseph ; Vieta Eduard**, *Bipolar Disorder*, N Engl J Med, 2020, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1906193?articleTools=true
88. **Knipe Duleeka ; Padmanathan Prianka ; Newton-Howes Giles ; Chan Lai Fong ; Kapur Nav**, *Suicide and self-harm*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00173-8|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622001738?via%3Dihub
89. **Bauer M. S.**, *Bipolar Disorder*, Ann Intern Med, 2022, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202207190 %X Bipolar disorder (BD) affects

approximately 2% of U.S. adults and is the most costly mental health condition for commercial insurers nationwide. Rates of BD are elevated among persons with depression, anxiety disorders, and substance use disorders—conditions frequently seen by primary care clinicians. In addition, antidepressants can precipitate manic or hypomanic symptoms or rapid cycling in persons with undiagnosed BD. Thus, screening in these high-risk groups is indicated. Effective treatments exist, and many can be safely and effectively administered by primary care clinicians.

90. **Danckaerts M. ; Van Liefferinge D. ; Raymond L. ; et al.**, *Trajet de soins TDA/H*, TRAJET DE SOINS TDA/H, 2020, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1272
91. **Boesen Kim ; Saiz Luis Carlos ; Erviti Juan ; Storebø Ole Jakob ; Gluud Christian ; Gøtzsche Peter C ; Jørgensen Karsten Juhl**, *The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder*, Evidence Based Medicine, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf
92. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-08)
93. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Attention deficit hyperactivity disorder in children>Evidence*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/814/evidence
94. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (consulté le 2024-02-08)
95. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach (consulté le 2024-02-08)
96. **BMJ Best Practice**, *Narcolepsy>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/428/management-approach (consulté le 2024-02-08)
97. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096 (consulté le 2024-02-13)
98. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-13)
99. **NHG**, *NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik*, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/problematisch-alcoholgebruik (consulté le 2025-07-16)
100. **Dynamed**, *Alcohol Withdrawal Syndrome>Management>Medications>Antiseizure medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-withdrawal-syndrome#ANTICONVULSANTS (consulté le 2025-07-16)
101. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#GUID-B5766A8D-E14F-4EA5-97AA-88714C8C5560 (consulté le 2024-02-13)
102. **McPheeters Melissa ; O'Connor Elizabeth A. ; Riley Sean ; Kennedy Sara M. ; Voisin Christiane ; Kuznacic Kaitlin ; Coffey Cory P. ; Edlund Mark D. ; Bobashev Georgiy ; Jonas Daniel E.**, *Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761|https://watermark.silverchair.com/jama_mcpheeters_2023_oi_230114_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggNUBgkqhkiG9w0BBwagggNFMIIDQQIBADCCAzoGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2HfFf8YClAgEQgIIDC2KYdf6kfJKyBChyT-Z6RfVuGpuW0elAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd_oMt-VPBqBZ4tlGI-GZFjxUMQmmnjznqNJvXzN5r2GcJ4GRr_O2CJ_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNl2is6h2yglLssxPxr41U3zTAwtQy2wTA0M50_1eIttwZoU0M2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJSd0SEB68wUQJ_jUWDuCxU_pG6IpkKdCHiSNeQa4F695MKqCoha-n_WN87RI6ZXshMOBM3PQ4nIhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN_aWGojIw_55nyccDO5OvDKJkxNW1fJ3_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HAIq045OPsm-9t155tpdJo_pWrAYPd7EOc18w2YZajDbWM1Ol5d1T1oWQ5cMfGZL_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2d

abaeiEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1l56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SAcP0d1RYJx-hd99WTfW6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSlYFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjbHkpnD3qKx7aC-kgLHrM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVriaIGl8hpZ66_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWi-olMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMlKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukF0Y2CMz9

103. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Acamprosate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#ACAMPROSATE (consulté le 2024-02-13)
104. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/management-approach (consulté le 2024-02-20)
105. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications, Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Opioid Antagonists> Nalmefene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alcohol-use-disorder#NALME (consulté le 2025-06-17)
106. **Rédaction Prescrire**, *Alcoolodépendance : sevrage et maintien de l'abstinence*, La Revue Prescrire, 2023
107. **Van den Bruel A. ; Cleemput I. ; Van Linden A. ; Schoefs D. ; Ramaekers D. ; Bonneux L.**, *Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique.*, Health Technology Assessment (HTA) Brussel: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), 2004, https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/efficacite-et-rentabilite-des-therapies-de-sevrage-tabagique
108. **error : authors is missing**, *Smoking cessation>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach (consulté le 2026-06-02)
109. **Van Cauwenbergh S.**, *Arrêter de fumer*, WOREL, 2026
110. **Lindson N. ; Klemperer E. ; Hong B. ; Ordóñez-Mena J. M. ; Aveyard P.**, *Smoking reduction interventions for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013183.pub2
111. **Theodoulou A. ; Chepkin S. C. ; Ye W. ; Fanshawe T. R. ; Bullen C. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Hajizadeh A. ; Lindson N.**, *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD013308.pub2
112. **Hajizadeh A. ; Howes S. ; Theodoulou A. ; Klemperer E. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Lindson N.**, *Antidepressants for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000031.pub6
113. **error : authors is missing**, *Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence (update). Evidence review Q for cytisinicline for smoking cessation.*, NICE, 2025
114. **Livingstone-Banks J. ; Fanshawe T. R. ; Thomas K. H. ; Theodoulou A. ; Hajizadeh A. ; Hartman L. ; Lindson N.**, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, https://doi.org//10.1002/14651858.CD006103.pub8
115. **Van Cauwenbergh S. ; Excelmans E ; Cooreman J ; Goossens M**, *Stoppen met roken*, WOREL, 2026
116. **Lindson Nicola ; Butler Ailsa R ; McRobbie Hayden ; Bullen Chris ; Hajek Peter ; Wu Angela Difeng ; Begh Rachna ; Theodoulou Annika ; Notley Caitlin ; Rigotti Nancy A ; Turner Tari ; Livingstone-Banks Jonathan ; Morris Tom ; Hartmann-Boyce Jamie**, *Electronic cigarettes for smoking cessation.*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39878158
117. **Butler A. R. ; Lindson N. ; Livingstone-Banks J. ; Notley C. ; Turner T. ; Rigotti N. A. ; Fanshawe T. R. ; Begh R. ; Wu A. D. ; Brose L. ; et al.**, *Interventions for quitting vaping*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, https://doi.org//10.1002/14651858.CD016058.pub3
118. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach (consulté le 2024-02-20)
119. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention (consulté le 2024-02-20)
120. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-

gb/200/prevention (consulté le 2024-12-20)
121. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-20)
122. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's Disease>Diagnosis>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/diagnosis-approach (consulté le 2025-07-04)
123. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach (consulté le 2024-02-22)
124. **Bouma M. ; Bouthoorn S. H. ; Verburg-Oorthuizen A. F. E.**, *NHG-Standaard Ziekte van Parkinson (M98)*, NHG, 2024
125. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
126. **Sako Wataru ; Kogo Yuki ; Koebis Michinori ; Kita Yoshiaki ; Yamakage Hajime ; Ishida Takayuki ; Hattori Nobutaka**, *Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis.*, NPJ Parkinsons Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37853009
127. **The Medical Letter**, *Inhaled Levodopa (Inbrija) for Parkinson's Disease*, 2019
128. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Amantadine*, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amantadine (consulté le 2024-12-20)
129. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-02-22)
130. **NICE**, *Parkinson's disease in adults*, https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (consulté le 2017-01-01)
131. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Bradykinesia, Rigidity, Postural Instability>Dopamine Agonists>Bromocriptine (Parlodel)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#BROMOCRIPTINE (consulté le 2024-02-22)
132. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach (consulté le 2024-02-22)
133. **Biram R.**, *Dopamineagonisten en gabapentinoiden bij het restlesslegssyndroom*, Ge-Bu, 2024
134. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/parkinson-disease#GUID-23DF2968-E4FB-4E87-AFA2-140CAC157BA9 (consulté le 2024-02-22)
135. **Dynamed**, *Entacapone>Medication Safety>Adverse Effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/entacapone#GUID-ABA9823D-8B7D-47A5-8D06-68BD4B83D982 (consulté le 2024-02-22)
136. **Holsappel I.G.A. ; harkes-Idzinga S. F.**, *Safinamide; add-on behandeling bij de ziekte van parkinson*, Pharma Selecta, 2015, https://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2015hfd/757-nr-14-safinamide-add-on-behandeling-bij-de-ziekte-van-parkinson
137. **Asadi-Pooya Ali A. ; Brigo Francesco ; Lattanzi Simona ; Blumcke Ingmar**, *Adult epilepsy*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01048-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623010486?via%3Dihub
138. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach (consulté le 2024-02-22)
139. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-22)
140. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/monitoring (consulté le 2024-02-22)
141. **Piccenna Loretta ; O'Dwyer Rebecca ; Leppik Ilo ; Beghi Ettore ; Giussani Giorgia ; Costa Cinzia ; DiFrancesco Jacopo C ; Dhakar Monica B ; Akamatsu Naoki ; Cretin Benjamin ; Krämer Günter ; Faught Edward ; Kwan Patrick**, *Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36266921
142. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-

gb/788/management-approach (consulté le 2024-03-01)
143. **Szaflarski Jerzy P ; Devinsky Orrin ; Lopez Merrick ; Park Yong D ; Zentil Pilar Pichon ; Patel Anup D ; Thiele Elizabeth A ; Wechsler Robert T ; Checketts Daniel ; Sahebkar Farhad**, *Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program.*, Epilepsia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36537757
144. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, JAMA Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981
145. **Hope O. A. ; Harris K. M.**, *Management of epilepsy during pregnancy and lactation*, BMJ, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37684052|https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf
146. **BMJ Best Practice**, *Status epilepticus>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000127/management-recommendations (consulté le 2025-07-24)
147. **Australian Prescriber**, *Brivaracetam.*, Aust Prescr, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798518
148. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-03)
149. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach (consulté le 2024-02-22)
150. **Dynamed**, *Childhood Absence Epilepsy>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/childhood-absence-epilepsy#GUID-A9369043-E5AA-477F-B005-FC4F47D3C3E5 (consulté le 2024-02-22)
151. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
152. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/209/management-approach (consulté le 2024-02-22)
153. **BMJ Best Practice**, *Discogenic low back pain>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/190/management-approach (consulté le 2024-02-22)
154. **BMJ Best Practice**, *Fibromyalgia>Management*, BMJ Best Practice, 2024, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/187/management-approach
155. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, 2025, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach
156. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/management-approach (consulté le 2024-02-22)
157. **BMJ Best Practice**, *Focal Seizures>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/544/management-approach (consulté le 2025-07-24)
158. **BMJ Best Practice**, *Dystonias>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1096/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
159. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
160. **BMJ Bes Practice**, *Ceerbral palsy>Management> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/674/management-approach (consulté le 2025-07-22)
161. **Domus Medica**, *Prise en charge de la migraine*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE (consulté le 2012-05-16)
162. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (consulté le 2024-01-30)
163. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/management-approach (consulté le 2025-07-07)
164. **Lipton Richard B ; Blumenfeld Andrew ; Jensen Christopher M ; Croop Robert ; Thiry Alexandra ; L'Italien Gilbert ; Morris Beth A ; Coric Vladimir ; Goadsby Peter J**, *Efficacy of rimegepant for the acute treatment of*

migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials., Cephalalgia, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36739511
165. **NICE**, *Headaches in over 12s: diagnosis and management*, NICE Clinical Guideline, 2025
166. **NICE**, *Atogepant for treating migraine*, NICE Clinical Guideline, 2026
167. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults*, 2026
168. **Richer L. ; Billinghurst L. ; Linsdell M. A. ; Russell K. ; Vandermeer B. ; Crumley E. T. ; Durec T. ; Klassen T. P. ; Hartling L.**, *Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091010
169. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in children*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/678 (consulté le 2024-12-20)
170. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (consulté le 2024-01-26)
171. **Pringsheim T. ; Davenport W. J. ; Dodick D.**, *Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review*, Neurology, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427072|http://www.neurology.org/content/70/17/1555.full.pdf
172. **Tassorelli Cristina ; Diener Hans-Christoph ; Dodick David W ; Silberstein Stephen D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482
173. **Diener Hans-Christoph ; Tassorelli Cristina ; Dodick David W ; Silberstein Stephan D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun ; Houle Timothy T ; Hoek Thomas C van den ; Martinelli Daniele ; Terwindt Gisela M**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936
174. **Jackson J.L. ; Cogbill E. ; Santana-Davila R. ; Eldredge E. ; Collier W. ; et al**, *A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache*, 2015, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130733
175. **Versijpt Jan ; Paemeleire Koen ; Reuter Uwe ; MaassenVanDenBrink Antoinette**, *Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives*, The Lancet, 2025, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00109-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673625001096?via%3Dihub
176. **Drug and therapeutics bulletin**, *Safety update: statins and myasthenia gravis*, Drug Ther Bull, 2024, https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/62/1/4
177. **Sheikh Shuja ; Alvi Usman ; Soliven Betty ; Rezania Kourosh**, *Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update.*, J Clin Med, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33917535
178. **BMJ Best Practice**, *Myasthenia gravis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/238/management-approach (consulté le 2025-07-22)
179. **Hulstaert F. ; Thiry N. ; Eyssens M. ; Vrijens F.**, *Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. KCE reports 111B*, KCE Report, 2009
180. **NICE**, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*, NICE Technology appraisal guidance, 2018
181. **Fink H. A. ; Jutkowitz E. ; McCarten J. ; et al.**, *Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review*, Annals of Internal Medicine, 2018, http://dx.doi.org/10.7326/M17-1529|http://annals.org/data/journals/aim/936660/aime201801020-m171529.pdf
182. **Dynamed**, *Alzheimer Dementia>Management>Medication Management of Alzheimer Dementia>Cholinesterase (AChE) Inhibitors>Drug Class Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/alzheimer-dementia#EFFICACY (consulté le 2024-02-12)
183. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications (consulté le 2024-02-12)

184. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Dementia with Lewy Bodies>Management*, BMJ Best Practice, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/320
185. **BMJ Best Practice**, *Vascular dementia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/319/management-approach (consulté le 2024-02-12)
186. **McShane R. ; Westby M. J. ; Roberts E. ; Minakaran N. ; Schneider L. ; Farrimond L. E. ; Maayan N. ; Ware J. ; Debarros J.**, *Memantine for dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742
187. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach (consulté le 2024-02-12)
188. **Burckhardt M. ; Herke M. ; Wustmann T. ; Watzke S. ; Langer G. ; Fink A.**, *Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063583
189. **Aisen P. S. ; Schneider L. S. ; Sano M. ; Diaz-Arrastia R. ; van Dyck C. H. ; Weiner M. F. ; Bottiglieri T. ; Jin S. ; Stokes K. T. ; Thomas R. G. ; Thal L. J. ; Alzheimer Disease Cooperative Study**, *High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial*, JAMA, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854539|http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100_1774_1783.pdf
190. **Farina N. ; Llewellyn D. ; Isaac M. G. ; Tabet N.**, *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128435
191. **Malouf R. ; Grimley Evans J.**, *Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, Cochrane Database Syst Rev, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843658
192. **Flicker L. ; Grimley Evans G.**, *Piracetam for dementia or cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405971
193. **Birks J. ; Flicker L.**, *Selegiline for Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2003, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535396
194. **Lopez-Arrieta J. M. ; Birks J.**, *Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137606
195. **Hogervorst E. ; Yaffe K. ; Richards M. ; Huppert F. A.**, *Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160224
196. **Jaturapatporn D. ; Isaac M. G. ; McCleery J. ; Tabet N.**, *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336816
197. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278
198. **BMJ Best Practice**, *Huntington's disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/513/management-approach (consulté le 2024-02-26)
199. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis*, BMJ Best Pratice
200. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach (consulté le 2024-02-26)
201. **Rédaction Prescire**, *Pour mieux soigner des médicaments à écarter : bilan 2024*, La Revue Prescrire, 2023
202. **Corboy John R ; Fox Robert J ; Kister Ilya ; Cutter Gary R ; Morgan Charity J ; Seale Rebecca ; Engebretson Eric ; Gustafson Tarah ; Miller Aaron E**, *Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.*, Lancet Neurol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37353277|https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00154-0/abstract
203. **Naismith R. T.**, *Multiple Sclerosis Treatment Discontinuation from High-Efficacy Therapy*, NEJM J Watch, 2024
204. **Di Stefano Giulia ; Maarbjerg Stine ; Truini Andrea**, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis:*

from the clinical picture to the treatment options., J Headache Pain, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782116
205. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*, BMJ Best Practice
206. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm (consulté le 2024-02-26)
207. **La revue Préscrire**, *Mirabégron : confusions mentales*, La Revue Préscrire, 2019