



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



# Psychiatrie et actualités en PV

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

6 octobre 2016

# Citalopram / escitalopram et QT

## Etude régionale

- **Objectif** : recenser les associations contre-indiquées entre citalopram / escitalopram et les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes
- **Méthode** :
  - à partir de la base CNAMTS régionale (représentant 85% de la population du NPdC).
  - interrogation sur une période de 6 mois (dernier trimestre 2013-premier trimestre 2014).

## Résultats

- Environ **5000 patients** sur 6 mois concernés par une association médicamenteuse contre-indiquée avec le citalopram ou l'escitalopram (**11000 prescriptions**)
- Médecins prescripteurs : **généralistes** en majorité (93% des prescriptions)
- Molécules les plus concernées par l'association (> 200 patients) : cyamémazine, halopéridol, tiapride, dompéridone, sotalol, amiodarone

# Résultats

- Evolution de la prescription entre les deux trimestres :
  - moins 7 à 12% pour les antipsychotiques,
  - moins 20% pour la dompéridone (- 23% avec le citalopram, - 18% avec l'escitalopram)
  - moins 1% pour l'amiodarone
  - moins 6% pour le sotalol (-8% avec le citalopram, -4% avec l'escitalopram).
- à noter : + 19% pour lévofloxacine et escitalopram (contre -37% en association avec le citalopram)
- à noter : 10 patients sous citalopram et escitalopram !

# Résultats

- Prise en compte probable de la CI : -11% chez les généralistes vs - 19% chez les spécialistes
- Diminution du nombre entre T4 2013 et T1 2014 : -12% de patients, - 15% de prescriptions

→ **Prise en compte imparfaite**

→ **Perception du risque différente entre citalopram et escitalopram**

→ **Prescription variable en fonction des spécialités médicales (médecins généralistes vs psychiatres, cardiologues ? ...)**

# Qu'en penser?

- Recommandations EMA, ANSM et courrier des firmes aux professionnels de santé en **décembre 2011** en raison de l'allongement de QT:
  - **Citalopram** : dose max 40 mg/j chez les adultes < 65 ans. Dose max 20 mg /j chez les sujets > 65 ans et/ou présentant une IH.
  - **Escitalopram** : dose max inchangée de 20 mg /j chez les adultes < 65 ans. Dose max abaissée à 10 mg /j chez les sujets > 65 ans.

- Contre-indication des deux molécules chez les patients avec un **allongement acquis ou congénital du QT**.
- Contre-indication de la co-administration du citalopram et de l'escitalopram avec **d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT**
- Prudence recommandée chez les **patients à haut risque** de développer des TDP (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde récent, bradycardie ou prédisposition à une hypokaliémie ou une hypomagnésémie due à une pathologie ou à des traitements concomitants).

- **Thesaurus ANSM** : CI introduite en juillet 2013 (depuis 2012, association déconseillée)
- **RCP citalopram / escitalopram** : CI mentionnée dès 2012 avec médicaments susceptible d'allonger le QT et/ou torsadogènes
- **FDA** : surveillance rapprochée en aout 2011 mais pas de CI (association déconseillée)

→ Information pas encore intégrée par certains prescripteurs

→ Restons vigilants sur nos prescriptions et délivrances

# Anti TNF alpha et troubles psychiatriques

# Etude pilote au CHRU

- Deux services (Médecine Interne et Dermatologie)
- Période de juillet-août 2016
- Patients consultant pour leur perfusion d'anti-TNF
- Fiche de recueil standardisée

## Résultats :

- 24 patients interrogés (âge moyen 43 ans)
- 21 sous infliximab (durée médiane 2 ans)
- ATCD psychiatriques pour 5
- 2 patients concernés (8%) :
  - troubles du comportement avec agressivité (pas d'ATCD)
  - hallucinations auditives et visuelles (ATCD schizophrénie).
- Pas d'arrêt du traitement, pas de régression.

# Littérature

Patient	Age	anti-TNF $\alpha$	Maladie	Trouble psychiatrique	Délai d'apparition	Evolution
ND	ND	IFX	Maladie Crohn	Trouble anxieux	Précoce	1/100 patients de l'étude
Fe	ND	ETN	Spondylarthrite	Accès maniaque	ND	Favorable à l'arrêt
Fe	30	IFX	Maladie Crohn	Anxiété, attaque de panique avec tentative de suicide à M5	2 heures après chaque injection	Durée de la crise 48 heures Disparition des crises à l'arrêt
Ho	53	ETN	Spondylarthrite	Délire paranoïaque aigu	ND	Favorable à l'arrêt puis rechute à la reprise donc arrêt définitif
Fe	52	ETN	Polyarthrite	Bouffée délirante aiguë avec hallucinations visuelles	3 ans	Favorable à l'arrêt et pas de rechute à la réintroduction
Ho	43	IFX	Maladie Crohn	Psychose avec tentative de suicide	4 mois	Favorable
Fe	43	IFX	Maladie Crohn	Accès maniaque	2 jours	Favorable à l'arrêt
Ho	62	IFX	Maladie Crohn	Accès maniaque	5 heures	Favorable Pas de rechute à la réintroduction
Fe	54	ETN	Polyarthrite	Délire paranoïaque aigu avec hallucinations	1 mois	Aggravation progressive sous traitement 1 an Favorable à l'arrêt
Fe	15	IFX	Maladie Crohn	Bouffée délirante aiguë	1 mois	Aggravation pendant les 4 mois de ttt Favorable à l'arrêt

# Qu'en penser ?

- Des tableaux peu rapportés avec les anti TNF alpha en général (pas identifiés +++)
- Néanmoins, 69 cas (sur 182) dans la BNPV de psychoses ou de symptômes psychotiques
- Des délais de survenue : de quelques jours après la perfusion à plusieurs mois après le début du traitement
- Des bilans complémentaires négatifs
- Une résolution à l'arrêt (78% versus 22% sans arrêt)
- Une plausibilité biologique : le TNF alpha est présent au niveau du SNC et pourrait induire une diminution de l'humeur.

Un signal potentiel à connaître et à diffuser ...

# Aripiprazole et troubles du comportement

# Qu'en penser ?

- Suivi PV septembre 2016 : 24 cas de troubles du contrôle des impulsions (50 % de patients < 30 ans).
  - jeux d'argent (17 cas)
  - sexe (2 cas),
  - achats compulsifs (3 cas)
  - nourriture (1 cas)
  - autre trouble compulsif multiple (1 cas).
- FDA : 138 cas de troubles du contrôle des impulsions
- Amélioration à la diminution de posologie ou l'arrêt
- **24/05/2016 : signal sur les comportements addictifs (achats compulsifs) émis au PRAC par le Portugal.**

# Qu'en penser ?

- En France, 13 cas de suicide sous ABILIFY® entre avril et octobre 2005
- « Non-Urgent Information » envoyée aux états membres
- Ajout au RCP en 2006.
- Etude pharmaco-épidémiologique (septembre 2009) : pas de risque supplémentaire de suicide mis en évidence par rapport aux autres antipsychotiques.
- **Rôle de la pathologie ?** certains cas rapportés rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique; Schizophrénie ≠ bipolarité

# Qu'en penser ?

- Aripiprazole autorisé à partir de l'enfant > 13 ans dès 2010 dans les épisodes maniaques.
- Communication ANSM en mars 2016 sur un mésusage chez l'enfant dans les troubles autistiques et sur le risque suicidaire
- Depuis 2002, 7 cas de suicides et 137 cas de comportements/idées suicidaires ou tentatives de suicide chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans.

# Qu'en penser ?

- Molécule antipsychotique agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et D3.
- Activité pharmacologique :
  - agoniste dopaminergique complet dans un environnement de faible stimulation dopaminergique
  - antagoniste dopaminergique dans un environnement où le tonus dopaminergique est élevé
- Chez certaines personnes : exaltation des idées et des gestes, agitation, état maniaque, voire conduites addictives ou suicidaires.

- Signaux à suivre en priorité
- Restons attentifs ...

# Finastéride et troubles du comportement

## Qu'en penser ?

- Aux USA : 577 troubles sexuels persistants et 39 cas d'idées suicidaires (dont 34 avec troubles sexuels) sur 4910 notifications (finasteride toutes doses confondues).
- En France, 30 cas de troubles sexuels dans la BNPV dont la moitié pour des faibles doses (alopécie) (+1 suicide)
- Au Canada, 12 cas de comportements ou pensées suicidaires fin 2015, dont la moitié < 30 ans et 3/4 traités pour une alopécie.
- Inhibiteur de l' alpha réductase qui réduit la testostérone en dihydrotestosterone plus active.

Balance bénéfice-risque dans l'alopécie ?

# Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent

- ISRS et antidépresseurs tricycliques déconseillés dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent depuis 2005 (évaluation européenne).
- Pensées, comportements suicidaires et suicide en lien potentiel avec la prise d'antidépresseurs de type ISRS (déclarations dans les bases de PV+++).
- Difficulté de lier de façon certaine pensées suicidaires ou passage à l'acte avec une prise de médicament. Mais impose la prudence et un encadrement étroit.

# Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent

- De façon générale, comparés au placebo, les ISRS provoquent davantage d'effets secondaires (nervosité, excitation, agitation, comportements auto-agressifs).
- Levée des inhibitions qui conduit à un "passage à l'acte" toujours possible en cas de dépression : risque augmenté avec la prise d'ISRS.
- Risque maximal durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement (d'où la nécessité d'une surveillance étroite).
- Traitement de première intention : suivi psychothérapeutique

# Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent

- Cochrane database, 2012 : 19 essais (avec un total de 3 353 participants) évaluant l'efficacité des antidépresseurs de dernière génération.
- Démonstration d'un risque accru (64 %) des critères relatifs au suicide chez les jeunes sous antidépresseurs par rapport à ceux ayant reçu un placebo.
- Incertitudes sur le bénéfice/risque chez le jeune patient
- Fluoxétine pourrait être le médicament de premier choix.

# Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent

- Meta analyse : 5260 patients de 9 à 18 ans, 14 antidépresseurs, 34 études, dépression majeure, effets sur 4 semaines de traitement (Cipriani et al, Lancet 2016)
- Plus de risques que de bénéfices chez l'enfant ou l'adolescent.
- Seule la fluoxétine (sur 14 antidépresseurs ) pourrait occasionner un bénéfice.
- < 1% d'adolescents concernés en 2015 par cette prescription d'antidépresseurs en France.

A suivre de près ....



N'hésitez pas !!! Déclarez !