THYMOREGULATEURS, STABILISATEURS DE L'HUMEUR OU NORMOTHYMIQUES?!

Dr Saïd FATTAH, Centre Hospitalier de Rouffach, Pole 8/9, 22 mai 2018

Conflits d'Interet

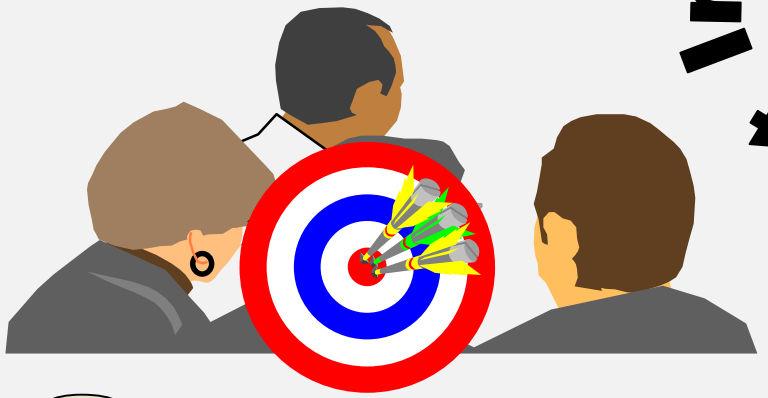
Dr Saïd Fattah :

- Praticien Hospitalier, CH Rouffach à mi-temps
- Exercice privé dans un cabinet de psychiatrie, à mi-temps à Mulhouse
- Consultant Laboratoires Janssen/ Otsuka/Lundbeck
- Investigateur Coordinateur / étude observationnelle/ Lundbeck
- Ex responsable essais cliniques chez volontaires sains et patients à FORENAP
- Ex Directeur de l'hôpital psychiatrique de Berrechid au Maroc
- Président de la Section Psychoéducation de la WASP
- Ex Responsable des essais cliniques au CHU Averroès, Casablanca

HUMPHREY
BOGART · INGRID
BERGMAN · PAUL
HENREID
Presented by
WARNER BROS.
"Casablanca"
CLAUDE
RAINS · CONRAD
VEIDT · SYDNEY
GREENSTREET · PETER
LORRE
A HAL B. WALLIS PRODUCTION
Directed by MICHAEL CURTIZ

3

Aides à la réinsertion,
Structures d'hébergement,
Aides financières, aide à la vie, aide au travail,
Mesures de protection
etc….



2

Psychoéducation des familles,
Soutien des familles,
Modification du regard de la société

1

Traitement Pharmaco,

ECT, rTMS

Remédiation cognitive,
Psychoéducation,
TCC,
Réhabilitation psychosociale

Vogel im kopf!!

Centre Hospitalier
Rouffach

Plantes médicinales ou mauvaise herbe?

L'OMS propose des normes de qualité pour cadrer l'explosion de ce marché juteux.

BLAISE LEMPEN/ATS

Commerce en Corée du Sud. *Le marché des plantes médicinales dépasse les 74 milliards de francs.*

Le marché des plantes médicinales est en expansion rapide à travers le monde. Il dépasse les 60 milliards de dollars (74 milliards de francs). L'utilisation de plus en plus fréquente de tels médicaments comporte cependant des risques, affirme l'OMS. Des réactions indésirables, par exemple sur le rythme cardiaque ou même un empoisonnement, ont été enregistrées suite à la consommation de plantes médicinales. Ces cas sont plus nombreux que pour les médicaments classiques.

Pour réduire ces risques, l'agence de l'ONU a rendu publiques mardi pour la première fois des directives sur les bonnes pratiques agricoles en la matière. Jusqu'ici, seuls la Chine, le Japon et l'Union européenne ont élaboré, récemment, de telles directives. L'extension des cultures de plantes médicinales affecte non seulement la santé humaine, mais aussi l'équilibre écologique et la diversité biologique, souligne l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La surexploitation peut conduire à l'extinction d'espèces menacées.

Conséquences néfastes

Utilisation par inadvertance d'une autre espèce végétale, contamination par des substances toxiques, surdosage, adultération (fraude sur le contenu), utilisation inappropriée, interactions nocives avec d'autres médicaments, tous ces cas aboutissent à des conséquences néfastes pour la santé, a indiqué la coordinatrice des médecines traditionnelles à l'OMS, Xiaorui Zhang.

L'OMS n'a rien contre les phytomédicaments. Elle indique qu'ils constituent un remède naturel contre certaines affections et qu'ils sont souvent facilement accessibles. Leur popularité augmente dans les pays riches et leur utilisation reste généralisée dans les pays en développement. Mais la culture, la récolte et la classification des plantes revêtent une importance capitale pour la qualité et l'innocuité des phytomédicaments.

Des cas d'arythmie cardiaque grave ont été signalés aux Etats-Unis en 1997 après la substitution accidentelle du plantain utilisé comme additif alimentaire par *Digitalis lanata*, recommandé généralement pour les affections cardiaques.

Quatorze cas d'intoxication par *Podophyllum* ont été signalés par Hong Kong, après l'utilisation accidentelle des racines de *Podophyllum hexandrum* à la place de *Gentiana* et *Clematis*, espèces utilisées pour leurs propriétés antivirales. La substitution accidentelle serait due à la ressemblance entre les racines des plantes.

Le ginseng sauvage en voie de disparition

Des cas de cardiotoxicité résultant de l'ingestion d'aconit utilisée en médecine parallèle avec pour indication les infections aiguës et les attaques de panique ont également été signalées par Hong Kong, à la suite d'erreurs de manipulation.

Les types sauvages du ginseng, plante médicinale très populaire (*Panax ginseng*) utilisée en cas d'affection digestive résultant de troubles nerveux, sont en voie de disparition en raison d'une demande croissante et d'une surexploitation.

La culture remplace, en conséquence la récolte en milieu sauvage pour la fabrication de certains médicaments essentiels. Ainsi, la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, est abondamment cultivée en Espagne et aux Etats-Unis pour ses propriétés dans le traitement de la leucémie de l'enfant et de la maladie de Hodgkin. ■

Td G 13/12/04

PSYCHOPHARMACOLOGIE: HISTORIQUE OU ANACHRONISME?

One Flew Over the Cuckoo's Nest !

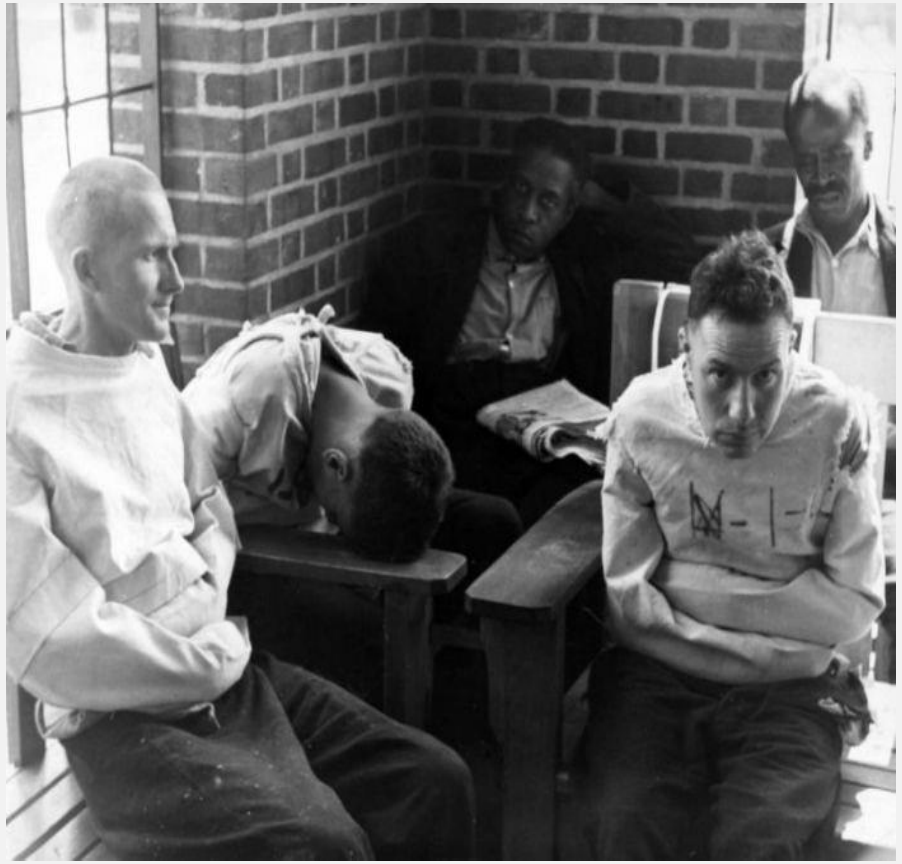
Ein Vogel im kopf !!

Tarlou Lafriekh !!

Insulin Shock Therapy

- Manfred Sakel, a Viennese physician in 1920s.
- Administered in patients to induce a hypoglycemic state.

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE MENTALE: HISTORIQUE OU ANACHRONISME?



PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE MENTALE: HISTORIQUE OU ANACHRONISME?

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE MENTALE: HISTORIQUE OU ANACHRONISME?

En 1952…

PIERRE DENIKER ET JEAN DELAY

Premiers cliniciens démontrant l'efficacité de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses

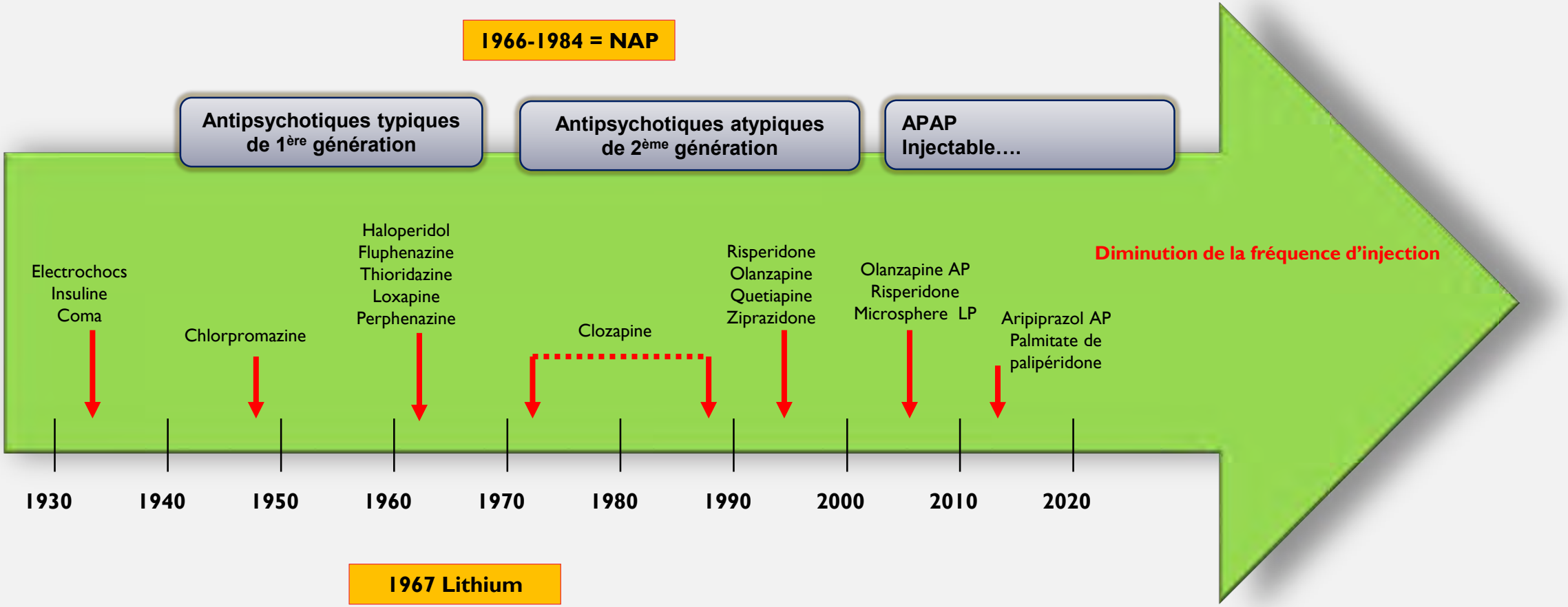
Jean Delay

FONDATION Pierre Deniker
POUR LA RECHERCHE & LA PRÉVENTION EN SANTÉ MENTALE

Delay-Deniker

En 1952…

CHRONOLOGIE DE LA DÉCOUVERTE DES PSYCHOTROPES



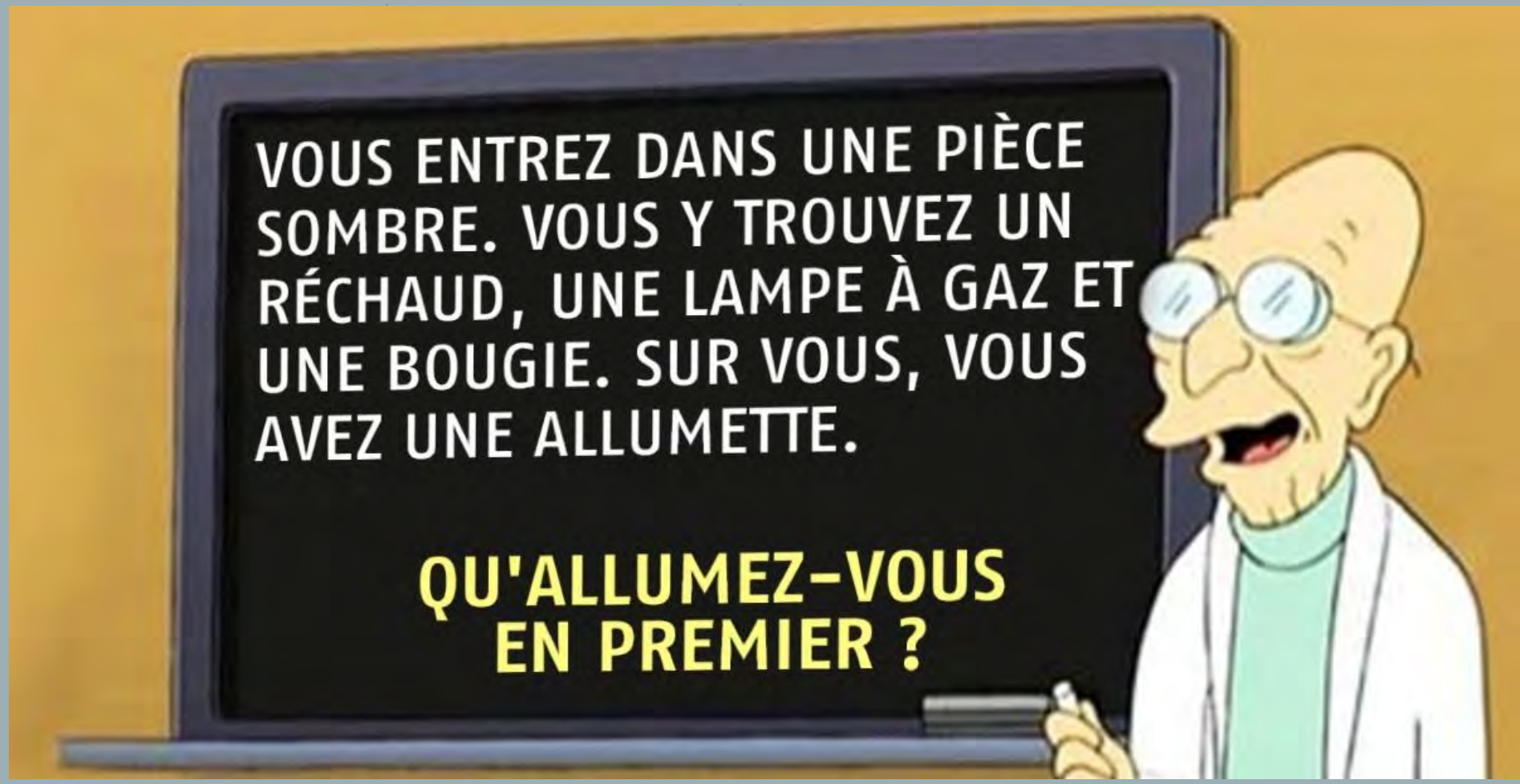
Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? Psychiatr Q. 2002 Winter;73(4):297-311.

Le lithium = chef de file de la classe thérapeutique des thymorégulateurs

- John Cade (1949): propriétés anti-maniaques: pas employé en pratique car plusieurs cas d'intoxications mortelles. (clozapine!)
- M Schou réhabilite le lithium dans les années 60 (intoxications sont liées à des accidents de surdosage.)
- Baastrup et Schou en 1967 mev les propriétés prophylactiques des sels de lithium dans les troubles bipolaires

Centre Hospitalier Rouffach

LE QUIZZ INTERACTIF



QUELLE EST LA MEILLEURE DÉFINITION D'UN THYMOREGULATEUR

QUESTION

Centre Hospitalier Rouffach

QUELS SONT LES PSYCHOTROPES QUI POURRAIENT ÊTRE CONSIDERES COMME THYMOREGULATEURS?

1. Le Lithium
2. Certains Anticonvulsivants
3. Certains AntiPsychotiques Atypiques

Quel terme préférez-vous :
PMD ou
TROUBLES BIPOLAIRES??!!

Quel terme préférez-vous :
PMD ou
TROUBLES BIPOLAIRES??!!

Réponses!

Hypomanie

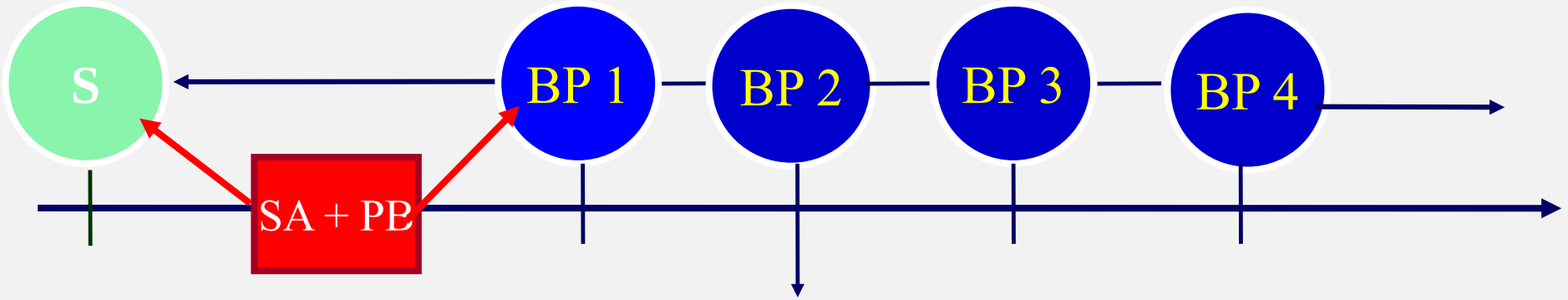
Manies dysphoriques

Manies brèves

Cyclothymie

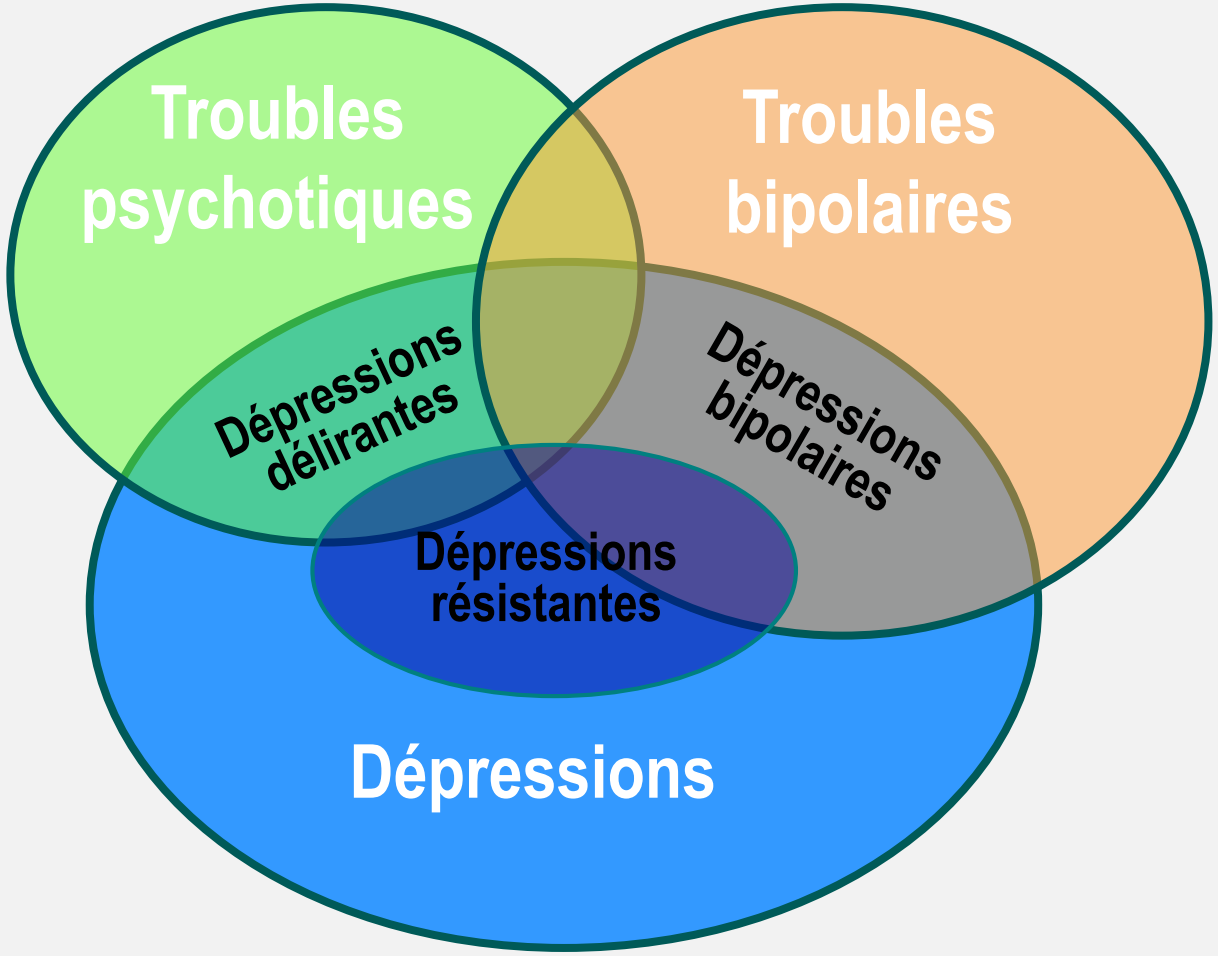
Dépressions saisonnières

Tempéraments affectifs



Spectre des Troubles Bipolaires

FRONTIÈRES ENTRE TROUBLES DE L'HUMEUR ET TROUBLES PSYCHOTIQUES



ETRE OU NE PAS ÊTRE UN THYMOREGULATEUR ?

- **Faut-il avoir un mécanisme d'action "Lithium like" ?**
- **Faut-il être forcément efficace comme anticonvulsivant avant d'avoir le label de thmorégulateur ?**
- **Régulation de l'humeur: Concept attractif pour les cliniciens & les patients bipolaires mais aucune définition consensuelle et aucune reconnaissance officielle :comment obtenir le label de qualité…!!**

EST-CE UNE HISTOIRE DE DÉFINITION?

- Définition Stricte d'un stabilisateur de l'humeur (Keck et al. 2002) :

" Psychotrope efficace dans le ttt et la prévention des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs sans déclencher d'épisodes de polarité opposée "

EST-CE UNE HISTOIRE DE DÉFINITION?

- **<u>Une définition pratique & réaliste :</u>**

1. Diminuer la frequence des cycles,
2. Diminuer l'amplitude des épisodes thymiques(passer de la manie à l'hypomanie, de dépression profonde handicapante à la dépression légère
3. Réduire les signes subsyndromiques inter- épisode,
4. Réduire le risque suicidaire

EFFICACITÉ DANS LA PRÉVENTION DES RÉCIDIVES M & D

- **La prophylaxie chez le patient euthymique (prévention de nouveaux épisodes) est l'aspect majeur du traitement du trouble bipolaire (Goodwin & Jamison 2007, Goodwin & Mahli 2007)**
- **85% des récidives seraient de polarité opposée (sur 18 mois) (Goodwin & Jamison 2007)**
- **Vraie étude de maintien ?**
  - **Reflet de la clinique: continuer ou arrêter ?**

EST-CE UNE HISTOIRE DE MÉCANISME D'ACTION?!

- Action du Lithium sur les canaux calciques & sodés/ stabilisation mb
- Lithium & valproate inhibit de la proteine C kinase (Manji 2001).
- L'effet "antikindling" des Anticonvulsivants : diminuant l'excitabilité & augmentant l'inhibition dans le system mesolimbique & autres circuits régulation de l'affect(Goldberg 2004).

EST-CE UNE HISTOIRE DE MÉCANISME D'ACTION?!

- Lamotrigine & carbamazepine réduisent la libération presynaptique, ou la capture postsynaptique du glutamate (AA excitateur)
- Les psychotropes qui modifient le seuil de dopamine & serotonine ont un effet sur les TBP :APA(Goodwin & Jamison,1990)
- La dernière génération des APA, comme l'olanzapine, semblent avoir un effet stabilisateur de l'humeur avec un meilleur profile/effets secondaires (e.g., Tohen et al. 2002a)

LES NORMOTHYMIQUES AVEC AMM

- Lithium
- Carbamazépine: Tégrétol®
- Divalproate de sodium: Dépakote®
- Valpromide: Dépamide®
- Olanzapine: Zyprexa®
- Aripiprazol: Abilify®
- Risperidone: Risperdal®
- Quetiapine: Xeroquel®

LES NORMOTHYMIQUES HORS AMM!!!

- Sel de l'acide valproïque: Dépakine®
- Lamotrigine : Lamictal®(AMM dans la prévention des trbles dépressifs en cas de TBPII)
- Oxcarbazépine: Trileptal®

Les normothymiques = Lithium

- Propriétés: régulateurs, stabilisateur et normalisateur de l'humeur

- Indications des sels de lithium:
  - prévention des rechutes des psychoses maniaco-dépressive
  - Traitement curatif des états maniaques
  - Adjuvant dans les Schizophrénies dysthymiques

LES NORMOTHYMIQUES
LE LITHIUM

Lithium carbonate	Téralithe *	Cp 250 mg	250-1000 MG / jr
Lithium carbonate	Téralithe LP *	Cp 400 mg	idem
Lithium gluconate	Neurolithium * NA!!	Amp buv 5 10 ml	1 amp/ jr

LES NORMOTHYMIQUES
LE LITHIUM

- Bonne absorption per os
- élimination rénale
- la demi-vie est de 12 heures
- le plateau d'équilibre est atteint en 2 semaines environ
- le reflet du lithium intra cellulaire met en évidence une excrétion plus lente (1 à 2 semaines)

Lithium
Contre-indications

- Régime désodé
- Insuffisance rénale sévère
- HTA et infarctus du myocarde
- Grossesse
- Allaitement

L’estimation d’incidence des Effets indésirables (Vol. S!!)

- Très fréquent :≥ 10 %
- Fréquent : :≥ 1 % et < 10 %
- Peu fréquent : ≥ 0,1 % et < 1 %
- Rare : ≥ 0,01 % et < 0,1 %
- Très rare : < 0,01 %

Lithium
Effets indésirables (1)

- Troubles digestifs (nausées , vomissements , diarrhées)
- Troubles neurologiques (sédation, tremblements des extrémité, hypotonie)
- Troubles thyroïdiens
  - Hypothyroïdie et goitre
  - Hyperthyroïdie : pendant ou à l'arrêt du traitement
- Troubles cardio-vasculaires

Lithium
Effets indésirables (2)

- Troubles hématologiques :
  - Hyperleucocytose
  - Réversible et bénigne
- Troubles rénaux
  - Diabète insipide néphrogénique

Lithium
Effets indésirables (3)

- Troubles dermatologiques
- Troubles métaboliques
  - Prise de poids
  - Hypercalcémie
  - Pancréatite

Centre Hospitalier Rouffach

Instauration du traitement par le lithium

Examens biologiques

- Numération, formule sanguine
- Ionogramme sanguin
- Clairance de la créatinine
- Dosage de la thyréostimuline (TSH) ultrasensible
- Examen cytobactériologique des urines (ECBU)
- Recherche d’une protéinurie
- Test de grossesse

Surveillance biologique du traitement par le lithium

Propositions Classiques :

- Surveillance à 3, 6 et 12 mois,
- Puis une fois par an :
  - Contrôle de la TSH
  - T4 libre
  - Créatinémie

Instauration du traitement
Ajustement de la posologie

- Fourchettes thérapeutiques

Pour le Téralithe 250 :
lithiémie thérapeutique entre 0,5 et 0,8 mmol/L
Prélèvement 12h avant la 1ère prise du matin

Pour le Téralithe LP 400 :
lithiémie thérapeutique entre 0,8 et 1,2 mmol/L
Prélèvement 12 h après la prise

Adaptations de la posologie par rapport à la lithiémie

- Lithiémies deux fois par semaine au début
- Lithiémies déterminées à J7, J14 et J21 si nécessaire
- Une fois la lithiémie efficace atteinte :
  - Toutes les semaines pendant 1 mois
  - Tous les mois pendant un trimestre
  - Puis tous les deux mois

Intérêts de la lithiémie

- Efficacité diminue pour des lithiémies inférieures à 0,4 mmol/L
- Signes de toxicité apparaissent au-delà de 1,2 mmol/L
- Personnes âgées : 0,3 à 0,6 mmol/L

Instauration du traitement/Suivi thérapeutique : divalproate (sodium divalproate/acide valproïque) Dépakote®

- Posologie initiale : Dose 750 mg/j

  en 2 ou 3 prises
- Augmentation la plus rapide possible jusqu'à la dose minimale efficace
- Posologie habituelle :

  Entre 1000 et 2000 mg/j

  sans dépasser 2500 mg

DEPAKOTE
Effets indésirables

- Troubles digestifs : en début de traitement
- Hyperamoniémie isolée
- Céphalées
- Thrombopénie : dose-dépendante
- Diminution du fibrinogène ou allongement du temps de saignement

DEPAKOTE
Effets indésirables

- Anémie et leucopénie
- Pancytopénie : rare
- Réactions cutanées
  - Rash
  - Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson
  - Érythème polymorphe
- Atteinte rénale
- Prise de poids

DEPAKOTE
Instauration du traitement
Suivi biologique

- Contrôle biologique des fonctions hépatiques
  - Avant le début du traitement et mensuellement jusqu'à ce que les indices biologiques soient devenus stables
  - Si élévation des transaminases :

bilan plus complet :

- TP, fibrinogène, bilirubine
- Reconsidérer la dose
- Réitérer les contrôles

Instauration du traitement
Suivi thérapeutique : valproate: Dépakine®

- Doses de 500 à 1 000 mg/j
  jusqu'à 1 500 mg en 2 à 4 prises
- Dosages plasmatiques
  - Tous les 2 à 4 jours
  - Entre 50 et 120 mg/L (notice)
  - Entre 40 et 90 mg/L (PGV)

- Après stabilisation :
  une prise vespérale afin d'améliorer la tolérance et l'observance

Instauration du traitement
Suivi thérapeutique : valpromide: Dépamide®

(1er passage hépatique!!)

- Posologie habituelle :
  - 1200 mg en 2 prises
  - Entre 900 et 1800 mg/j

Carbamazépine
Tégrétol ®

- Tégrétol ® comprimé 200 mg
- Tégrétol ® suspension buvable à 100 mg/5 mL
- Tégrétol ® comprimé à Libération Prolongée
  - 200 mg
  - 400 mg

Carbamazépine
Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Hypersensibilité connue à la carbamazépine
- Antécédents d'hypoplasie médullaire
- Antécédents de porphyries aiguës intermittentes
- Occlusion intestinale (formes LP)

Carbamazépine
Effets indésirables cutanés

- Allergies de type rash : très fréquent
- Dermatite exfolliatrice : peu fréquent
- Prurit : rare
- Syndrome de Stevens-Johnson : très rare
- Syndrome de Lyell : très rare
- Photosensibilisation : très rare
- Oedème de Quincke : très rare
- Chute de cheveux : très rare

Carbamazépine
Effets indésirables hématologiques

- Leucopénie : très fréquent
- Thrombocytopénie : fréquent
- Hyperleucocytose : rare
- Agranulocytose : très rare
- Anémie hémolytique : très rare
- Aplasie médullaire : très rare

Lamotrigine
Lamictal ®

- Lamictal ® comprimés dispersibles à
  - 2 mg
  - 5 mg
  - 25 mg
  - 100 mg
  - 200 mg

Lamotrigine

Indication de la lamotrigine: La prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs)

Lamotrigine
Contre-indications

- Hypersensibilité à ce produit
- Enfant de moins de 2 ans
- Allaitement
- Insuffisance hépatique sévère

Lamotrigine
Effets indésirables (1)

- Éruption maculopapuleuse : fréquent
  - Généralement dans les 8 premières semaines du traitement
  - Le plus souvent bénignes mais pouvant évoluer vers
  - Syndrome de Lyell
  - Syndrome de Stevens-Johnson

Lamotrigine
Effets indésirables (2)

- Hypersensibilité généralisée : rare avec
  - Fièvre
  - Éruption cutanée
  - Atteinte hépatique
  - Altération de la fonction rénale
  - Atteinte hématologique
  - Adénopathies
  - Œdème de la face
  - CIVD et défaillance multiviscérale

Lamotrigine
Effets indésirables (3)

- Troubles hématologiques
  - Leuconeutropénies
  - Thrombopénies
  - Parfois dans un contexte d'hypersensibilité généralisée
- Troubles hépatiques
  - Réactions cytolytiques
  - Parfois importantes
  - Dans un contexte d'hypersensibilité généralisée ou de manifestations cutanées

Lamotrigine
Effets indésirables (4)

- Céphalée
- Sensation de vertige
- Diplopie, flou visuel
- Tremblement
- Somnolence
- Excitation psychomotrice
- Asthénie
- Trouble digestif

Lamotrigine
Instauration du traitement
Suivi biologique

- En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité
- Réactions précoces :
  - Fièvre et adénopathies
  - Conjonctivite
- Évaluation clinique
- Arrêt du traitement
- Numération Formule sanguine et bilan hépatique

Oxcarbazépine
Trileptal ®

- Trileptal ® 150 mg comprimés
- Trileptal ® 300 mg comprimés
- Trileptal ® 600 mg comprimés

- Trileptal ® suspension buvable à 60 mg/mL

Oxcarbazépine
Contre-indications

- Hypersensibilité à l'oxcarbazépine
- Antécédent d'hypersensibilité à la carbamazépine

Oxcarbazépine
Effets indésirables (1)

- Troubles généraux
  - Fatigue : très fréquent
  - Asthénie : fréquent
  - Œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité multi-systémique (très rare) avec
    - Rash
    - Fièvre
    - Adénopathies
    - Anomalie de la fonction hépatique
    - Éosinophilie
    - arthralgies

Oxcarbazépine
Effets indésirables (2)

- Troubles du système nerveux central
- Troubles cardiovasculaires
  - Arythmie : très rare
- Troubles gastro-intestinaux
- Effets cutanés
- Troubles des organes des sens
  - Diplopie
  - Vertige
  - Vision floue

Oxcarbazépine
Effets indésirables (3)

- Effets hématologiques
  - Leucopénie : peu fréquent (0,1 % - 1%)
  - Thrombopénie
- Effets hépatiques
  - Élévation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines : peu fréquent
  - Hépatite : très rare

Oxcarbazépine
Effets indésirables (4)

- Troubles métaboliques
  - Hyponatrémie : fréquent
  - Hyponatrémie s'accompagnant de signes et symptomes tels que
    - convulsions,
    - confusions,
    - troubles de la conscience,
    - encéphalopathie

très rare

Oxcarbazépine
Instauration du traitement
Suivi biologique (1)

- Hyponatrémie avec des taux sériques de sodium < 125 mmol/L
  - Généralement asymptomatique
  - Chez 2,7 % des patients
  - Se normalise après
    - Réduction de la dose ou arrêt du traitement
    - Restriction hydrique

Oxcarbazépine
Instauration du traitement
Suivi biologique (2)

- Si affection rénale préexistante associée à une natrémie basse
- Patients recevant des traitements hyponatrémiants ou des AINS
- Sujets âgés

  Contrôle de la natrémie

  - avant l'instauration du traitement
  - après 2 semaines
  - tous les mois pendant 3 mois

Oxcarbazépine
Instauration du traitement
Suivi biologique (3)

- Contrôle régulier du poids de tous les patients présentant une insuffisance cardiaque afin de détecter la survenue d'une rétention liquidienne
  - Contrôle de la natrémie
  - Si hyponatrémie constatée, restriction hydrique

Oxcarbazépine
Instauration du traitement
Suivi biologique (4)

- En cas de suspicion d'anomalie hépatique :
  - Contrôle de la fonction hépatique
  - Interruption du traitement envisagée

Oxcarbazépine
Instauration du traitement
Suivi thérapeutique (1)

- Pas auto-induction avec l'oxcarbazépine
- Métabolite pharmacologiquement actif :

  DMH (dérivé MonoHydroxylé)
- Intérêt de l'évaluation des taux plasmatiques de l'oxcarbazépine et de ses métabolites
  - Vérification de l'observance
  - Problème de tolérance
  - Efficacité insuffisante avec posologie élevée

Problématique de l'indication des APA dans les troubles bipolaires

FDA : Approbation début années 2000 : APA (Olanzapine, Risperidone, Quetiapine, Aripiprazole & Ziprasidone) comme indication manie aigue, dépression bipolaire type I & II; dépression résistantes

OLANZAPINE & TRBLE BIPOLAIRE

- **Traitement des épisodes maniaques, modérés à sévères**
- **Prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant répondu déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque**

Olanzapine
Zyprexa ®

- Zyprexa ® velotab™ 5 mg
- Zyprexa ® velotab™ 10 mg
- Zyprexa ® velotab™ 15 mg
- Zyprexa ® velotab™ 20 mg

Olanzapine
Instauration du traitement
Suivi biologique

- Surveillance de la glycémie
  - Chez les patients diabétiques
  - Si facteurs de risque
  - En cas de prise de poids

Olanzapine
Instauration du traitement
Suivi biologique

- Surveillance hépatique
  - Si préexistence d'une insuffisance hépatique
  - Si signes ou symptômes d'hépatite

➡ surveillance des transaminases

➡ réduction posologique si élévation

arrêt si hépatite

Olanzapine
Instauration du traitement
Suivi biologique

- Numération, formule sanguine
  - Chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible
  - Antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médullaire
  - Si association avec du valproate

Olanzapine
Instauration du traitement
Suivi thérapeutique

- Taux d'olanzapine pas utiles en pratique clinique !
- Taux plasmatiques prédictifs de la réponse thérapeutique dans la schizophrénie très variables selon les études :
  - > à 9,3 µg/L
  - > à 23,2 µg/L

Effets secondaires des Antipsychotiques atypiques et CAT

- Insomnie, constipation, NV, sialorrhée
- Trbles endocriniens: prise de poids modérée, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, hyperglycémie
- + rare: agitation, anxiété , Hto

- Surveillance poids, tour taille, glycémie, Chol., QT
- Arrêt ttt si fièvre (attention syndrome malin)
- Surdosage : somnolence, hypotension, tachycardie et trble extrapyramidaux

TRAITEMENTS DES ÉPISODES MANIAQUES

Le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, repose en première intention sur le:

- **thymorégulateur (le lithium),**
- **les anticonvulsivants (le divalproate de sodium)**
- **les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole).**

TRAITEMENTS DES ÉPISODES MANIAQUES

D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention pour les épisodes aigus, maniaques ou mixtes, hypomaniaques :

- les anticonvulsivants tels que : la carbamazépine, le valpromide, l'oxcarbazépine (hors AMM)
- les neuroleptiques conventionnels (hors AMM)
- D'autres antipsychotiques atypiques : amisulpride, clozapine (hors AMM)

TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

Le traitement prophylactique du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) :

- le lithium ou certains antiépileptiques (divalproate de sodium, valpromide).

D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante :

- la lamotrigine (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs)

TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

- **l'olanzapine**: dans la prévention de récidives d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine
- **l'aripiprazole**: dans la prévention de récidives d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole)
- **la carbamazépine**: dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le

cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).

TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

Précautions:

Pour toutes les patientes susceptibles de développer une grossesse, il est fortement recommandé de discuter de la contraception et du rapport bénéfice/risque de la poursuite ou de l'arrêt des traitements lors de la grossesse du fait :

- du risque de rechute à l'arrêt brutal ou au changement de traitement

- des risques tératogènes et des risques de certains traitements pour le nouveau-né

RECOMMANDATIONS GOODWIN & JAMISON POUR LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN ?!

- Classiquement, 3 phases
  1. Aigu: contrôle des symptômes
  2. Consolidation: persistance du contrôle de l'épisode
  3. Entretien / prophylactique: prévention des nouveaux épisodes
- Le temps moyen de récidive selon l'histoire naturelle est de 16-18 mois !
- Les molécules indiquées dans l'entretien ont montré un effet vs pcb dans la consolidation
- Le traitement d'entretien pourrait différer selon la polarité de l'épisode index

FAUT-IL DONNER UN ANTIDEPRESSEUR SI TBP MIXTES OU SI DEPRESSION BIPOLAIRE??

TRAITEMENT DE L'ÉPISODE MIXTE.

- **Eviter antidépresseur**
- **Evaluation hebdomadaire du traitement**
- **Traiter comme un épisode maniaque**

OBJECTIFS DU TRAITEMENT AU LONG COURS DES TROUBLES BIPOLAIRES

- Augmenter la durée des périodes de stabilité
- Traiter à la fois les épisodes maniaques et dépressifs lorsqu'ils apparaissent
- Réduire la sévérité des symptômes thymiques lorsqu'ils sont présents
- Améliorer le fonctionnement global du patient

RECOMMANDATIONS DU NICE
DURÉE DU TRAITEMENT AU LONG COURS

- **Pendant au moins 2 ans après l'épisode aigu Jusqu'à 5 ans si:**
  - **risque de rechutes fréquentes**
  - **ATCD d'épisode psychotique**
  - **isolement social**

ASSOCIATION THÉRAPEUTIQUE

- Majorité TBP : ≥ 2 psychotropes

- Association pas toujours rationnelle
- Si persistance des symptômes ou en cas de rechute, utiliser une monothérapie alternative ou ajouter un deuxième agent prophylactique :zb:
  - lithium et valproate
  - Olanzapine et lithium
  - valproate et olanzapine

- Importance de la psychoéducation
- Association des Usagers

L'étude **BALANCE:** (Chantal Henry):

The Lancet :Volume 375, No. 9712, p385–395, 30 January 2010

« **Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder a randomised open-label trial »:**

- 46 % des patients bénéficiant des deux médicaments n'ont pas présenté de rechute, pendant les deux ans de traitement,
- contre 41 % des malades sous lithium seul
- et 31 % de non rechute pour ceux n'ayant que le valproate.

TAKE-AWAY POINTS!

- L'idéal pour tout ttt Amender & prévenir différentes facettes du spectre des tble bipol. du pôle maniaque au pôle dépressif
- Stabilisateurs de l'humeur:

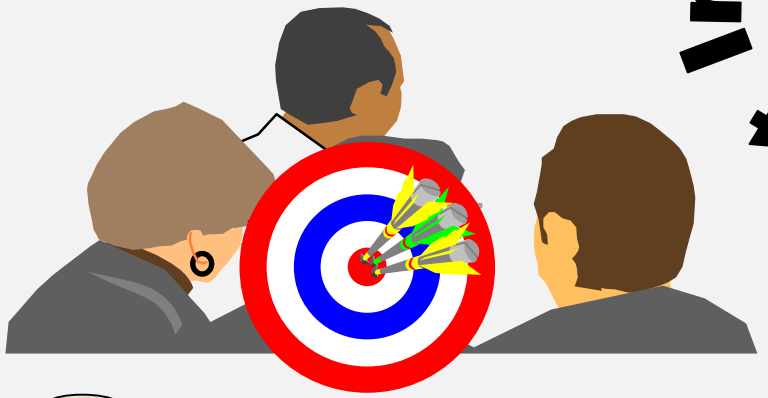
1. Lithium
2. Certains mais pas tous les anticonvulsivants
3. Certains mais pas tous les APA

TAKE-AWAY POINTS!

- L'idéal serait une meilleure adéquation entre le background clinique , l'amélioration des procédures diagnostiques, le développement de nouveaux traitements ainsi que le développement de stratégies préventives couplées à la psychoéducation & au soutien psychothérapique du patient bipolaire dans une PEC globale

3

Aides à la réinsertion,
Structures d'hébergement,
Aides financières, aide à la vie, aide au travail,
Mesures de protection
etc….



2

Psychoéducation des familles,
Soutien des familles,
Modification du regard de la société

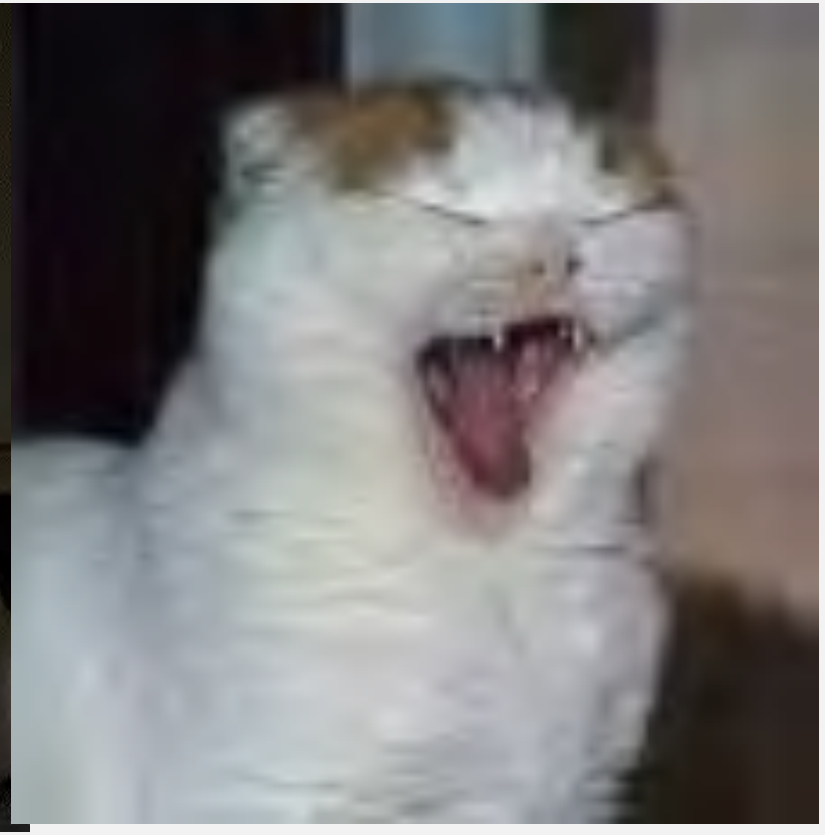
1

Traitement Pharmaco,

ECT, rTMS

Remédiation cognitive,
Psychoéducation,
TCC,
Réhabilitation psychosociale

THYMOREGULATEURS, STABILISATEURS DE L'HUMEUR OU NORMOTHYMIQUES?!



Merci pour votre attention et vos applaudissements!!

Dr Saïd FATTAH