

Stratégies thérapeutiques dans les troubles bipolaires



Médicaments et algorithmes

Pharmacothérapie

- ✓ Définition d'un thymorégulateur : difficile. Celle de BAUER et MITCHNER : traitant les symptômes dépressifs et maniaques, n'en causant pas et prévenant les deux.
- ✓ Seulement huit médicaments reconnus par l'AMM pour avoir une action dans le trouble bipolaire. Regroupés en trois catégories : lithium, anticonvulsivants, neuroleptiques.

Pharmacothérapie

- ✓ Lithium : Teralithe®, Neurolithium®
- ✓ Anticonvulsivants :
 - ✓ Valpromide : Depamide®
 - ✓ Divalproate de sodium : Depakote®
 - ✓ Carbamazépine : Tegretol®
 - ✓ Lamotrigine : Lamictal®
- ✓ Neuroleptiques :
 - ✓ Rispéridone : Risperdal®
 - ✓ Olanzapine : Zyprexa®
 - ✓ Aripiprazole : Abilify®

Guides de recommandations

- ✓ Notion d'algorithmes de traitement
- ✓ Cinq classifications reconnues :
 - ✓ *TEXAS IMPLEMENTATION OF MEDICATION ALGORITHMS* ou *TIMA* qui date de 2002, mise à jour en 2005
 - ✓ *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION* ou *APA* qui date aussi de 2002 et a été révisée en 2005 (sans profond changement si ce n'est référentiels), puis en 2009
 - ✓ *WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY* ou *WFSBP* de 2003
 - ✓ *CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS* ou *CANMAT* de 2002, également mise à jour en 2005 et en 2009
 - ✓ *NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE* ou *NICE*, des anglais, qui date de 2006.
- ✓ HAS, mai 2009, la première française. www.has-sante.fr , ALD 23 « Troubles Bipolaires ».

Stratégie thérapeutique de l'HAS

- ✓ Troubles bipolaires sévères souvent difficiles à équilibrer en monothérapie thymorégulatrice. Nécessitent donc souvent des polythérapies associant différents psychotropes.
- ✓ Certaines molécules utilisées dans le traitement n'ont pas d'AMM en France.
- ✓ TB par définition à risque élevé de rechutes et justifie un traitement au long cours.
- ✓ Après un premier épisode, le traitement doit être maintenu au moins deux ans. Il est souhaitable que ce traitement soit maintenu jusqu'à 5 ans si le patient présente des facteurs de risque tels que :
 - ✓ Présence d'éléments psychotiques
 - ✓ Abus de substances ou dépendance
 - ✓ Contexte socio économique et familial défaillant.

Prise en charge des épisodes aigus maniaques et hypomaniaques

- ✓ Deux cas de figures, patients traités ou non traités.
- ✓ En cas de patients non traités, le traitement de première intention repose sur
 - ✓ Lithium
 - ✓ Divalproate de sodium
 - ✓ Olanzapine
 - ✓ Risperidone
 - ✓ Aripirazole

Prise en charge des épisodes aigus maniaques et hypomaniaques

- ✓ Pour les patients recevant déjà un traitement psychotrope :
- ✓ Vérifier l'observance, effectuer des dosages plasmatiques du médicament et, le cas échéant, augmenter les posologies.
- ✓ Si inefficace ou non approprié, changer thymorégulateur ou prescrire une association.
- ✓ Médicaments de deuxième intention :
 - ✓ Carbamazépine
 - ✓ Valpromide
 - ✓ Oxcarbazépine (hors AMM)
 - ✓ Neuroleptiques conventionnels (hors AMM)
 - ✓ Neuroleptiques de seconde génération (antipsychotiques atypiques) (hors AMM) tels que l'Amisulpride ou la clozapine.

Prise en charge des épisodes dépressifs aigus

- ✓ Là aussi, deux cas de figures, patients traités ou non traités.
- ✓ En cas de patients traités, vérifier si la dose est appropriée et l'augmenter le cas échéant.
- ✓ Si nécessaire, un antidépresseur est prescrit (hors AMM), toujours en association au traitement thymorégulateur.

Prise en charge des épisodes dépressifs aigus

- ✓ Patients non traités :
- ✓ Si un antidépresseur doit être prescrit (hors AMM), il doit toujours l'être en association avec un traitement thymorégulateur. Les trois reconnus sont :
 - ✓ Lithium
 - ✓ Divalproate de sodium
 - ✓ carbamazépine
- ✓ En association avec un antidépresseur, pour les patients non encore contrôlés, d'autres traitements peuvent être prescrits (hors AMM) :
 - ✓ Olanzapine
 - ✓ Risperidone
 - ✓ Aripiprazole
 - ✓ lamotrigine

Prise en charge des épisodes dépressifs aigus

- ✓ Il est conseillé de prescrire en première intention un ISRS sous couvert d'un thymorégulateur.
- ✓ D'autres classes d'antidépresseurs peuvent être envisagées mais toujours en association avec un thymorégulateur :
 - ✓ Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Venlafaxine/Effexor® ; Minalcipran/Ixel® ; Duloxétine/Cymbalta®)
 - ✓ Tianéptine (Stablon®), miansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset®), les IMAO
 - ✓ Antidépresseurs tricycliques
- ✓ Débuter l'antidépresseur à la posologie efficace la plus basse possible, puis augmenter progressivement si nécessaire.
- ✓ Si nécessaire, benzodiazépines et hypnotiques peuvent être utilisés en tant que traitements adjuvants des antidépresseurs.
- ✓ Si rémission ou baisse notable de sévérité des symptômes depuis au moins 8 semaines, arrêt de l'antidépresseur. Arrêt progressif, surtout pour venlafaxine et paroxétine.

Prise en charge au long cours

- ✓ Associe une PEC médicamenteuse, psychothérapeutique et psychosociale.
- ✓ Objectifs : prévention des comportements suicidaires, prévention de la récurrence des états dépressifs et maniaques, amélioration des symptômes résiduels, adhésion au traitement et travail sur la qualité de vie.
- ✓ Première intention :
 - ✓ Lithium
 - ✓ Divalproate de sodium
 - ✓ valpromide
- ✓ Deuxième intention ou adjuvants :
 - ✓ Lamotrigine
 - ✓ Olanzapine
 - ✓ Aripiprazole
 - ✓ Carbamazépine
- ✓ Hors AMM : neuroleptiques conventionnels, rispéridone, gabapentine, topiramate, oxcarbazépine, amisulpride, clozapine.

Cas particuliers

- ✓ **Cycles rapides** : PEC similaire mais éviter à tout prix les antidépresseurs et maintenir le traitement au moins 6 mois avant d'évaluer son efficacité.
- ✓ **Etats mixtes** : Interrompre tout antidépresseur, considérer comme état maniaque. Surveillance +++ car risque élevé de suicide.
- ✓ **Troubles du comportement** : Mise en œuvre de mesures psychosociales et d'interventions sur l'environnement.
- ✓ **Troubles anxieux** : recommandation HAS.
- ✓ **Conduites addictives associées** : mesures spécifiques
- ✓ **Sujet âgé** : surveillance de la présence d'une maladie neurologique ou d'un diabète. Evaluation de la tolérance cardiovasculaire, neurologique, clairance rénale et fonction hépatique. Penser au volume de distribution diminué. Toujours envisager les interactions médicamenteuses (AINS, diurétiques). Posologies globalement plus faibles, surtout pour le lithium.

Grossesse et allaitement

- ✓ Site du centre de référence sur les agents tératogènes : www.lecrat.org, recommandations de l'AFSSAPS : www.afssaps.sante.fr et centres régionaux de pharmacovigilance.
- ✓ Allaitement : psychotropes contre-indiqués lors de l'allaitement, il est donc déconseillé de proposer un allaitement maternel. Toutefois, si patiente souhaite malgré tout, surveiller état clinique de l'enfant, NFS, plaquettes, enzymes hépatiques, dosages plasmatiques de psychotropes. Surveiller plus particulièrement hypotonie, léthargie, cyanose.

Térogénicité.

- ✓ Concernant le lithium : Sur-estimée dans un premier temps mais pas de chiffres précis. Estimée donc entre 4 et 6%.
- ✓ Concernant le Depakote®, l'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs :
- ✓ Syndrome polymalformatif : 9 à 15%
- ✓ anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida 2 à 3%), dysmorphies faciales, fentes labiales et/ou palatines, craniosténoses, malformations cardiaques, rénales, urogénitales et malformations de membres.
- ✓ diminution du QI verbal (le QI global est conservé).
- ✓ troubles du comportement
- ✓ On ne peut déterminer avec précision de période à risque pour l'ensemble du tableau malformatif.
- ✓ Médicament à proscrire chez femme en âge de procréer.

Particularités

- ✓ Depakote® : Dose possible de charge de 20 à 30 mg/kg/jour au début pour effet plus rapide.
- ✓ Tegretol® : effet à long terme très discuté.
- ✓ Risperdal®. Induction de syndromes dépressifs
- ✓ Lamotrigine : Lamictal®. AMM et FDA : 0. Par contre, recommandé par guidelines
 - ✓ Taux de maintenance : 200 mg/jour mais efficace dès 50 mg.
 - ✓ Problèmes de peau très sérieux (STEVENS JOHNSON) : protocole : 25 mg/jour pendant 2 semaines puis 50 mg/j les deux semaines suivantes puis augmentation prudente. Surtout pas avec Depakote®. Attention antigènes environnementaux (produits du quotidien).
- ✓ Aripiprazole : Abilify®. Le plus souple

Recommandations officielles pour la surveillance d'un traitement par NSG

	Baseline	4 sem.	8 sem.	12 sem.	Tous les 3 mois	1 fois par an	Tous les 5 ans
ATCD personnels/Familiaux	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Tour de taille	X					X	
Périmètre Abdominal	X			X		X	
Glycémie à jeun	X			X		X	
Bilan lipidique	X			X			X