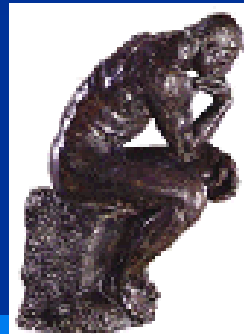


Quel thymorégulateur choisir ?



Dr. Marc Masson

Clinique du Château de Garches

Saint-Cloud, le 27 janvier 2011



Qu'est ce qu'un thymorégulateur ?

Gay, 2010

- Pas de définition consensuelle
 - Que l'on appelle volontiers aujourd'hui « stabilisateur de l'humeur »
- Proposition de Bauer *et al.* 2004
 - Distingue l'action curative et l'action préventive sur les deux polarités.
 - Seul le lithium remplit tous les critères de la définition : curatif et préventif sur les deux pôles.
- Proposition de McElroy *et al.* 2003
 - Distingue l'effet curatif sur la manie (M), curatif sur la dépression (D), et prophylactique (P) sur les deux polarités.
 - Entrent dans cette définition le lithium et la carbamazépine qui peuvent vaincre la PMD !
 - Un thymorégulateur est dit « uniphasique » s'il agit sur au moins une des phases (M, D ou P), sans exacerbation de l'autre phase.



Comment s'y retrouver? (1)

- Avec 15 molécules aujourd'hui à notre disposition regroupées en 3 familles :
 - Les sels de lithium (1)
 - Les anticonvulsivants (9)
 - Les antipsychotiques (4+1)
- Auxquelles il faut ajouter dans certaines indications :
 - Les neuroleptiques (2)
 - Et des antidépresseurs



Comment s'y retrouver? (2)

- Avoir recours aux *guidelines* internationaux?
 - Nice (2006), British Association of Pharmacology, World Federation of Societies of Biological Psychiatry, **CANMAT ISBP (Yatham Bipolar disorders 2009)**
 - Rigueur (EBM) des études standardisées (mais populations choisies)
- Se référer aux recommandations des experts ?
 - *Manic-depressive illness Goodwin 2007*
 - **RFE, Encéphale 2010 (Llorca et al.)**
 - Avantage d'allier les données de la littérature à l'expérience clinique et l'expertise
- Trouver la meilleure stratégie, dans une décision partagée avec chaque patient.
- La porte d'entrée sera :
 - la molécule et non le diagnostic de l'épisode...



Le carbonate de lithium (1)

■ Quand ?

- Curatif : Manie (M), hypomanie (m), dépression (D) type I, dépression (D) type II (2^e intention)
- Préventif : M, D (2^e intention)
- Critères supplémentaires :
 - Dimension neuroprotectrice du lithium (à moyen terme, augmentation de Sub. grise)
 - Si ATCD familiaux bipolaires
 - Si ATCD familiaux de bonne réponse au lithium
 - Si séquence : M, D, intervalle libre (MDI), ou séquences indifférenciées (sans rythmicité identifiable)
 - Si ATCD suicidaires

■ Comment ?

- Après le bilan préthérapeutique : biologique (BHCG) et ECG
- Soit monothérapie
- Soit en bithérapie
 - Lithium (Li) + LTG : si polarité dépressive dominante
 - Li + VPA : si polarité maniaque dominante +/- résistance
 - Li + anti psychotique (AP) : si symptômes psychotiques pendant les épisodes



Le carbonate de lithium (2)

- Attention :
 - Surveillance biologique tous les 3 à 6 mois
 - Lithiémie P et intraGR
 - Ionog, calcémie
 - TSH, urée créatinine
 - Surveillance des effets indésirables possibles (dose-dépendants sauf cutanés)
 - Tremblements (propranolol)
 - Sd polyuropolydipsique (diurétiques, diminution de la poso du Li)
 - Dysthyroïdies : surtout l'hypothyroïdie chez les femmes (Lévothyrox)
 - Poids : mesures hygiéno-diétiques
 - Peau : psoriasis, acné, dermite séborrhéique.
 - Hyperparathyroïdie
 - Cœur : troubles du rythme et/ou de la repolarisation
 - Diminution du désir libidinal, abrasion des affects, troubles cognitifs



Le carbonate de lithium (3)

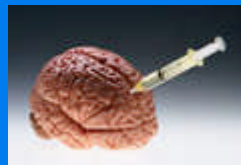
■ Attention :

■ La grossesse

- Si grossesse programmée : prévoir une diminution progressive avant la conception
- Si grossesse découverte: arrêt du Li pendant le premier trimestre
 - Mais période à risque
 - Faire un balance bénéfice/risque
 - En fonction de la forme de la maladie, de son activité ...

■ Le sujet âgé

- Monitoring plus rapproché
- Lithémie 0,5 à 0,6 : adapter la posologie à la fonction rénale





Le carbonate de lithium (4)

- Attention :
 - Les signes d'intoxication
 - Être vigilant en cas de fièvre, de vomissements/diarrhées, deshydratation
 - Si survenue de tremblements amples, troubles visuels, nausées diarrhées, hyperréflexie ostéotendineuse.
 - En cas lithiémie sup à 2,5 mmol/ l : coma, crises convulsives, troubles du rythme cardiaque ...





Le divalproate de sodium (1)

■ Quand ?

- Curatif : M, m, de préférence si CR, état mixte, manies symptomatiques / en 2^e intention D I et pour DII
- Préventif : Trouble bipolaire (TB) I ; Trouble bipolaire (TB) II en 2^e intention

■ Comment ?

- Après un bilan préthérapeutique :
 - NFS, bilan coag, bilan hépatique, glycémie bilan lipidique, BHCG
- Monothérapie ou association
- Titration en fonction du dosage sérique/efficacité clinique



Le divalproate de sodium (2)

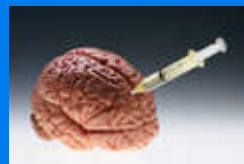
■ Attention :

- Surveillance biologique :
 - dosage sérique, NFS, transaminases tous les 3 à 6 mois
- **Inhibiteur enzymatique**
 - Ex : augmentation la concentration de LTG
- Troubles digestifs
- Troubles hématologiques
 - leucopénie, thrombopénie
- Alopécie, tremblement fin des extrémités, sédation
- **Eviter l'association avec l'Olanzapine (OLZ) : surpoids ++**
- En cas de grossesse : risque malformatif x2,5



Le valpromide

- Quand ?
 - Curatif : M m ; D (2^e intention) : études moins solides
 - Préventif : TBI, TB II
- Comment ?
 - Idem : divalproate
- Attention :
 - Sujet âgé : augmenter progressivement les doses





La lamotrigine

- Quand ?
 - Préventif : TBI avec polarité dépressive dominante
 - Intérêt probable dans la D I (en association), DII, et TB II
- Comment ?
 - Titration par palier de 25 mg tous les 15 jours
 - Jusqu'à 200 à 300 mg/jour (en épiléptologie poso 6,5 mg/kg)
 - Souvent en association
- Attention :
 - **En cas d'éruption cutanée : arrêt immédiat et définitif du produit :**
 - le plus souvent multiples maculo-papules prurigineuses sur le torse (pouvant commencer par une conjonctivite bilatérale)
 - Évaluer à 1 pour 1000 : ce risque est toutefois nettement diminué par la titration progressive en palier
 - Si association au Valproate (inhibition enzymatique) prescrire une demi dose de Lamotrigine (LTG) et allonger les paliers.
 - Les Oestroprogestatifs de synthèse (OPS) réduisent les taux de LTG



La carbamazépine (1)

■ Quand ?

- Curatif : en 2^e intention dans M ou m sans Cycles rapides (CR) ; en 3^e intention D I
- Préventif : en 2^e intention TB I et en 3^e intention TB II

■ Comment ?

- Après bilan préthérapeutique :
 - Recherche d'ATCD hépatiques ou hématologiques
 - Bilan biologique : NFS, ionog, bilan hépatique, créatinine, BHCG
 - ECG
- Monothérapie
- Ou en association



La carbamazépine (2)

- Attention :
 - Surveillance biologique :
 - dosage sérique à 2 à 4 semaines d'intervalle en début de traitement puis quand cela est cliniquement nécessaire.
 - NFS, bilan hépatique, ionog (hyponatrémie), urée, créatinine, tous les mois les 3 premiers mois puis tous les ans.
 - Effets indésirables transitoires :
 - nausées, fatigue
 - inducteur enzymatique :
 - diminution de l'efficacité de la contraception
 - Peau : risque d'éruptions maculo-papuleuses



L'oxcarbazépine

■ Quand ?

- Intérêt possible en 2 ou 3^e intention en association
- En curatif dans M
- En préventif dans TB I

■ Comment ?

- Cf carbamazépine

■ Attention :

- A les mêmes effets indésirables que la carbamazépine,
- mais ceux-ci seraient moins fréquents.



Le topiramate

- Quand ?
 - N'est pas recommandé en monothérapie
 - Curatif : en 3^e intention, en association si D I
 - Préventif : en 3^e intention, en association, dans le TB I
 - Intérêt possible pour ses propriétés amaigrissantes chez certains patients bipolaires (inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il induit une anorexie).
- Comment ?
 - Introduction à 25 mg, par palier de 25 mg tous les 14 jours, jusqu'à 200 à 300 mg/jour.
- Attention :
 - La tolérance cognitive serait médiocre : trouble de la concentration, du langage, du comportement.
 - Multiple le risque de lithiase rénale par 3 à 10 ...



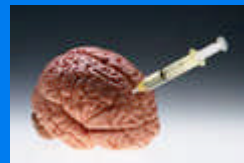
La gabapentine

■ Quand ?

- N'est plus recommandé dans le traitement curatif ni de la M ni de la D et n'est pas recommandé dans le TB II
- Garderait un intérêt en 3^e intention en association dans le traitement préventif du TB I ?

■ Comment ?

- Bonne tolérance, pas de surveillance spécifique
- Mais peu efficace dans la maladie maniaco-dépressive...





Les benzodiazépines

■ Le clonazépam

■ Quand?

- Dans le traitement aigu de la manie, en association avec Li/anticonvulsivant (AC) ou AP pour une durée limitée à la rémission maniaque.
- L'intérêt sédatif et hypnotique dans ce cas est notable

■ Attention :

- N'est pas présent dans les *guidelines* internationaux

■ Le lorazépam

- Efficacité non démontrée à ce jour



L'olanzapine (1)

- Quand ?
 - Curatif : M, m, +/- CR ; D I (2^e intention ou 1^e avec un IRS)
 - Préventif : TB I et TB II (en association avec AD)
- Comment ?
 - Après bilan préthérapeutique :
 - Recherche des ACTD familiaux et personnels cardio-vasculaires et diabétiques.
 - En monothérapie ou en association



L'olanzapine (2)

- Attention?
 - Surveillance du possible syndrome métabolique
 - Du poids et TA tous les 3 mois puis tous les ans
 - Biologie : glycémie à jeun, profil lipidique tous les 3 mois puis tous les ans.
 - ECG et prolactinémie : si signes cliniques évocateurs.
 - Éviter l'association avec VPA : risque de prise de poids très élevée.
 - Dépister le « *night eating syndrome* »
 - Il est recommandé d'arrêter cette molécule si la prise de poids excède 7%.



L'aripiprazole

■ Quand ?

- Curatif : M, h, D I (2^e intention en association), D II (2^e intention avec un AD)
- Préventif : TB I, TB II avec sous sans CR (en 2^e intention)
 - 1^e intention si polarité maniaque prédominante
 - 2^e intention si polarité dépressive prédominante

■ Comment ?

- Même bilan préthérapeutique que l'OLZ
- En monothérapie ou en association

■ Attention :

- Même surveillance que l'OLZ
- Bonne tolérance métabolique
- Possible survenue d'akathisie (sensible à la baisse de la posologie ou à l'ajout d'un correcteur).



La rispéridone

- Quand ?
 - Curatif : M, D II (2^e intention avec AD)
 - Préventif : TB I, TB II (en association avec AD)
- Comment ?
 - Même bilan préthérapeutique que l'OLZ
- Attention :
 - Même surveillance que l'OLZ
 - Possibles symptômes extrapyramidaux avec l'augmentation de la posologie.
 - Penser au dépistage de l'hyperprolactinémie



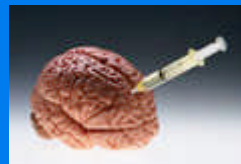
La clozapine

- Quand ?
 - Curatif : M (3^e intention),
 - Préventif : en 3^e intention en association BP I
- Comment ?
 - Bilan préthérapeutique des AP
 - EEG recommandé : psychotrope le plus proconvulsivant (2%)
 - Titration progressive : débiter à 25 mg, augmentation par palier hebdomadaire jusqu'à une posologie maximale de 900 mg/jour.
- Attention :
 - En plus des modalités communes aux AP
 - NFS hebdomadaire pendant 18 semaines puis 1 mensuelle



L'amisulpride

- Quand ?
 - Curatif : M ou m +/- CR (3^e intention)
- Comment ?
 - En association : avec le Li ou les AC
- Attention :
 - Hyperprolactinémie





Bientôt la quétiapine

Canmat 2009

- Une spécificité pharmacologique :
 - Bloquerait le transport de la noradrénaline
- Quand ?
 - Curatif : M, D
 - Prévention : M ou D quand elle a été active pour la rémission de l'épisode
- Comment ?
 - Monothérapie ou association
- Attention :
 - Surveillance clinique : poids, vigilance
 - Surveillance paraclinique : syndrome métabolique, ECG, NFS (leucopénie, thrombopénie).



Et les neuroleptiques classiques?

Halopéridol, Chlorpromazine

- Quand?
 - Curatif : M (3^e intention)
- Comment?
 - En association : au lithium ou au VPA
- Attention :
 - Syndrome extrapyramidal : ...
 - Pas à moyen ni long terme : **risque dépressogène**





Et les antidépresseurs?

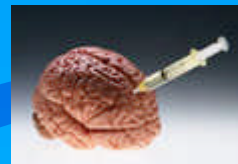
IRS, IRSNa, Mirtazapine, Miansérine

- Quand ?
 - Curatif : D I ou DII
 - Préventif : D II (2^e intention)
- Comment ?
 - Jamais en monothérapie
 - Toujours en association : avec Li, AC ou AP
 - Ex : fluoxétine+OLZ;
 - Les IRS en 1^e intention,
 - les IRSNa et autres en 2^e intention
 - Durée : jusqu'à 6 mois après la rémission dépressive (diminution progressive pour éviter le sevrage)
- Attention :
 - Les antidépresseurs n'entrent pas la définition des thymorégulateurs selon McElroy: ils ne sont pas sans pouvoir provoquer une M ou une m.
 - Les **AD tricycliques** n'apparaissent qu'en 3^e intention en association pour la **D I**



Quand associer ?

- Dans les formes résistantes (partielles ou totales) à une monothérapie
 - Ex : Li+LTG, si polarité dépressive importante dans un TB I.
- En cas de symptômes psychotiques pendant les épisodes thymiques :
 - Li+AP ou AC+AP
- **Ne pas hésiter à associer** quand le contrôle du trouble est difficile
- **Certaines associations sont à éviter :**
 - VPA + OLZ
 - VPA + LTG
 - CBZ + VPA ...





Et les cycles rapides?

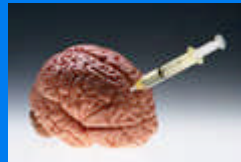
- Quand ?
 - Au minimum 4 cycles par an
- Comment ?
 - En monothérapie
 - Li ou VPA en 1^e intention
 - LTG en 2^e intention
 - Recours souvent nécessaire à l'association
- Attention :
 - Penser à dépister une hypothyroïdie (TSH)
 - Penser à **dépister des conduites addictives**



Et la comorbidité alcoolique? (1)

Goodwin, 2007

- Deux rappels :
 - Toujours penser à évaluer les effets de l'alcool sur la stabilité thymique.
 - Ne pas oublier qu'il est inutile de prescrire un thymorégulateur ou un antidépresseur pour des troubles de l'humeur transitoires secondaires à la prise d'alcool et qui disparaîtront spontanément avec le sevrage.





Et la comorbidité alcoolique? (2)

Goodwin, 2007

- D'après la revue de Lewin *et al.* 2004 sur les études ouvertes et contrôlées contre *placebo* évaluant l'efficacité des thymorégulateurs chez les patients bipolaires alcooliques :
 - Le Li serait moins efficace
 - Il conviendrait donc privilégier les AC et les AP (recommandation reprise dans les RFE 2010)
 - Si polarité maniaque dominante : VPA et apparentés (double intérêt sur la stabilisation thymique et sur le sevrage alcoolique)
 - Si polarité dépressive dominante : LTG (double intérêt également)
 - CBZ et Topiramate : études chez les alcooliques uniquement : efficacité sur le sevrage et le maintien de l'abstinence.
 - En 2^e intention on peut associer AC+AP
 - S'il y a des ACTD familiaux de réponse au lithium, ou des antécédents personnels suicidaires, on peut associer ; AP + Li

Conclusion

- Le lithium reste le thymorégulateur de 1^{ière} intention dans le traitement des états M ou m et dans la prévention des rechutes maniaco-dépressives (Bourgeois 2007, Gay 2010).
- L'olanzapine, la lamotrigine et le divalproate sont aujourd'hui les alternatives thérapeutiques les plus documentées.
- En cas de comobordité alcoolique (Goodwin 2007) :
 - Préférer le VPA si polarité maniaque dominante
 - Préférer la LTG si polarité dépressive dominante
 - Intérêt des AP en association avec AC en 2^e intention



WWW.MESIMAGES.CH

© MICHEL JEANDUPEUX

*En espérant que ceci vous
apporte un nouvel éclairage !*