

Les troubles bipolaires: du concept à la pharmacothérapie

Denis Richard

Pharmacien, Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers

Jean-Louis Senon

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Poitiers

De nombreux médecins évoquent dès l'Antiquité des signes cliniques correspondant aux troubles de l'humeur (dysthymies). Hippocrate, en particulier, introduisit les termes de *mania* (folie) et de *melancholia* (mélancolie = dépression) il y a 2400 ans. Mais c'est un médecin romain, Celsus, qui, le premier, décrit les signes de la dépression majeure comme « mélancolie » (du grec *mélein*, noir et *cholé*, bile). Il fallut cependant attendre le XIX^{ème} siècle pour que les accès maniaques soient reliés aux accès dépressifs.

Les troubles de l'humeur (ou dysthymies) constituent les pathologies les plus fréquemment observées par le psychiatre comme par le généraliste. Ils correspondent à la perte plus ou moins momentanée, pour un individu, de contrôler ses affects. Les variations de l'humeur, dans leur qualité et leur intensité, vont de la dépression mélancolique la plus profonde à l'accès maniaque en passant par tous les états intermédiaires et mixtes. Les patients d'humeur maniaque se caractérisent par leur expansivité, l'accélération de leur pensée, l'augmentation de l'estime d'eux-mêmes - sur fond d'idées souvent mégalomaniaques - et un sommeil diminué. En revanche, les patients déprimés vivent douloureusement une perte d'énergie psychique, d'intérêt pour ce qui les entoure, sur fond de culpabilisation parfois importante, de difficultés à se concentrer, de perte de l'appétit et de pensées suicidaires. Les dysthymies constituent le plus souvent une expérience de détresse intense car la symptomatologie demeure avant tout centrée sur la tonalité dépressive.

Ces troubles de l'humeur s'accompagnent en général de modifications importantes de l'activité des patients, de leurs aptitudes cognitives, de leurs fonctions végétatives (sommeil, appétit, activité sexuelle), avec un retentissement social handicapant. Les troubles bipolaires (B.P.), objet de ce dossier, constituent un groupe de troubles de l'humeur caractérisés par la présence d'accès maniaques ou hypomaniaques plus ou moins récurrents, alternant souvent avec des épisodes dépressifs.

Neurobiologie des troubles bipolaires

L'analyse des modifications biologiques observées au cours des troubles bipolaires demeure délicate pour des raisons méthodologiques. Il est difficile de comparer à ce niveau les patients atteints de troubles bipolaires et ceux atteints de trouble dépressif récurrent. Toutefois, on peut souligner la relative constance des anomalies noradrénergiques chez les sujets bipolaires, principalement au niveau cortical, se surajoutant à des anomalies sérotoninergiques propres à tous les patients atteints de troubles de l'humeur (et probablement de troubles anxieux). Des anomalies des voies GABAergiques caractérisent aussi les bipolaires, mais la seule observation des taux sériques de GABA ne peut permettre d'évoquer une hypothèse neurologique. Au-delà de la neurotransmission, des anomalies endocriniennes ont été évoquées et notamment une perturbation de la fonction thyroïdienne, observée principalement chez les patients bipolaires à cycles rapides. La théorie de l'« embrasement » (*kindling*) de R.M. Post fait de stress répétés la cause d'une fragilisation progressive des

structures sous-corticales. Les perturbations biochimiques survenant à court terme lors d'un stress induiraient des modifications dans l'expression des facteurs de transcription cellulaire, d'où, par conséquent, des modifications durables dans les processus de synthèse protéique. Chaque nouveau stress viendrait amplifier cette réaction, prédisposant ainsi le patient à une vulnérabilité accrue à l'égard des troubles thymiques. Cette hypothèse corrobore l'intérêt d'un traitement précoce, efficace et d'une prophylaxie des rechutes même chez les bipolaires euthymiques.

Les thymorégulateurs et leur utilisation dans les troubles bipolaires

Selon une enquête réalisée en 1993 et par l'*American Psychiatric Association* et la *National Depressive and Maniac-Depressive Association*, la reconnaissance d'un trouble de l'humeur qui peut apparaître dès l'adolescence, reste tardive. Il faut trois à cinq consultations spécialisées et près de dix ans avant que le diagnostic soit évoqué, alors qu'un traitement précoce serait essentiel car les maladies de l'humeur constituent une cause majeure de suicide. Près de 95% des sujets suicidés souffraient de troubles mentaux, dont, de façon très majoritaire, des troubles de l'humeur et des troubles anxieux (type attaque de panique). Les bipolaires I ont un taux de suicide inférieur aux bipolaires II. Cette mortalité suicidaire est considérablement réduite par le traitement prophylactique (lithiothérapie).

La mise en évidence des effets des sels de lithium sur la prévention des rechutes et des récurrences des troubles de l'humeur, dans les années 1970, a transformé l'existence d'un grand nombre de patients et réduit largement l'incidence des suicides. L'intérêt des thymorégulateurs anticonvulsivants, carbamazépine et valproate, est particulièrement important lors des troubles où la lithiémie est relativement inefficace, dans les formes à cycles rapides, les états mixtes, les troubles dysphoriques, ainsi que dans les troubles de l'humeur associés à une pathologie organique cérébrale.

Les médicaments

Le traitement des troubles bipolaires fait appel de façon large mais absolument pas exclusive (cf. infra, stratégies thérapeutiques) aux normothymiques (= thymorégulateurs). Ils constituent une classe relativement restreinte, puisqu'elle groupe, outre les sels de lithium, trois molécules connues comme anti-épileptiques: la carbamazépine (Tégréto^l), le sel sodique de l'acide valproïque (Dépakine^o) et le valpromide (Dépamide^o) - ces deux derniers produits sont équivalents dans les indications qui nous intéressent ici, mais la pratique des médecins français privilégie l'administration de valpromide -. - Les thymorégulateurs s'administrent tous par voie orale. Il existe des formes à libération prolongée pour les trois principales molécules prescrites

La prescription de ces produits implique une surveillance régulière du patient. Les indications des thymorégulateurs s'éloignent largement de la psychose maniaco-dépressive. pour englober d'autres troubles de l'humeur ainsi que des pathologies telles les troubles du caractère et du comportement. Les modalités d'action de ces médicaments dans le système nerveux central sont analogues et plurielles. Selon l'hypothèse de R.M. Post, l'action thymorégulatrice pourrait être liée à ces effets qui préviendraient l'« embrasement » du système limbique (effet "*antikindling*" dans les noyaux amygdaliens).

1) Modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire par le lithium, avec effet stabilisateur de membrane:

Dans un premier temps (48 h), les sels de lithium entraînent un accroissement de l'excrétion de l'eau, du sodium et du potassium. Puis, par un mécanisme compensatoire, il y a une sécrétion accrue avec relative rétention hydrosaline et souvent léger diabète insipide. Le lithium remplace partiellement le sodium, modifie l'activité de la pompe à sodium et de la pompe à calcium, et entraîne des modifications des taux de calcium et de magnésium.

C'est également l'un des modes d'action envisagés pour la carbamazépine.

2) Modifications des activités enzymatiques et de l'effet des seconds messagers:

Décrites avec le lithium, elles se traduisent par action inhibitrice sur le système de l'AMPc et sur l'inositol, l'ion bloquant les phosphatases dans les neurones. Ces effets auraient pour résultat une moindre réponse cellulaire aux neurotransmetteurs couplés au système du second messager.

3) Action sur les neuromédiateurs centraux:

Le lithium agit en particulier sur la neurotransmission sérotoninergique, qui semble la plus concernée. Le catabolisme de la sérotonine est augmenté avec élévation du 5HIAA (acide 5-hydroxyacétique), métabolite de la sérotonine, par activation de la désamination. Par ailleurs, le turn-over de la noradrénaline diminuerait. On observe dans le liquide céphalo-rachidien une augmentation du 5HIAA et une diminution de la MHPG. Le lithium; le valpromide et la carbamazépine facilitent l'activité GABAergique.

4) Modifications métaboliques:

La lithiothérapie induit des perturbations du métabolisme du glucose, produites par une augmentation du glycogène dans les muscles et le cerveau.

Lithium

C'est l'australien J. Cade qui, en 1949, démontra l'effet anti-maniaque du lithium. Mais les doses thérapeutiques étant proches des doses létales, le produit passa au second plan en pleine époque de l'essor des neuroleptiques. Une deuxième étape fut franchie avec la

découverte de son action prophylactique dans la psychose maniaco-dépressive. En 1959 et en 1960, l'anglais Hertigan et le danois P.C. Baastrup, travaillant séparément, constatèrent la disparition des phases maniaques mais aussi dépressives chez les malades bipolaires traités par lithium au long cours. Les auteurs danois, notamment M. Schou, confirmèrent ces résultats et permirent son utilisation clinique après avoir précisé la fourchette des taux sériques thérapeutiques (M. Schou obtint le prix Lasker en 1987).

Le lithium a une action curative anti-maniaque et une action thymorégulatrice, prophylactique des troubles de l'humeur, parfaitement démontrée et utilisée en clinique alors que son action anti-dépressive est plus discutée.

Lors des épisodes maniaques typiques, les sels de lithium ont un effet curatif chez 60 à 95 % des patients pour une lithiémie comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/l. Il faut cependant attendre une à trois semaines pour que la concentration utile ait un impact thérapeutique. On associe entre-temps soit un neuroleptique, soit un thymorégulateur anticonvulsivant, soit parfois une benzodiazépine.

Les gains sont moindres dans les formes dysphoriques et les états mixtes, chez les cycléurs rapides, ainsi que lors de l'existence d'une activité délirante. L'efficacité est également plus inconstante quand les accès maniaques sont associés à des troubles addictifs, à un abus toxicomane ou alcoolique, à des lésions cérébrales, ou à des troubles du développement et de la personnalité.

Lors d'épisodes dépressifs majeurs, la réponse au lithium est bonne s'ils s'inscrivent dans l'évolution d'un trouble bipolaire. Il reste souvent nécessaire d'associer un antidépresseur, voire une électroconvulsivothérapie (E.C.T.). L'avantage du lithium est d'éviter le virage maniaque pharmacologique observé dans plus de 35% des cas avec les médicaments antidépresseurs. Une dépression apparaissant en cours de traitement par lithium impose un bilan thyroïdien. Même en l'absence d'hypothyroïdie, une supplémentation par 25µg/j de L-iodothyronine peut être envisagée.

Toutefois, le traitement prophylactique des BP I constitue l'indication essentielle du lithium qui réduit la fréquence et la gravité des épisodes thymiques. La décision d'instaurer ce traitement contraignant (car mené sur de nombreuses années) n'était envisagée jadis qu'après trois à quatre accès. Actuellement, l'indication d'une lithiothérapie prophylactique tend à s'imposer dès le premier épisode maniaque, spécialement chez un adolescent de sexe masculin, et ce d'autant plus que l'accès est brutal et d'intensité importante, sans facteurs précipitants, et qu'il existe des antécédents familiaux de trouble bipolaire I.

Selon le modèle du "kindling" proposé par R. Post par analogie avec le phénomène d'embrasement dans les crises épileptiques, il existerait un emballement progressif après chaque épisode, un "auto-allumage" qui accélérerait les cycles et rendrait le patient insensible aux thymorégulateurs. De plus, après l'interruption d'un traitement préventif par lithium, le patient risquerait une récurrence rapide et de ne plus être sensible à une réadministration du produit. C'est pour éviter cette résistance ultérieure que l'on tend vers une prescription précoce et ininterrompue du lithium.

Les autres troubles du spectre bipolaire peuvent constituer dans certains cas l'indication d'un traitement prophylactique par le lithium, hors A.M.M.. Il faut auparavant bien peser ses inconvénients, ses effets latéraux et le risque potentiel d'une aggravation de l'évolution lors de l'arrêt du traitement.

Le lithium est parfois utilisé pour la prévention des épisodes dépressifs majeurs récurrents, souvent en association à un traitement antidépresseur.

En cas, d'inefficacité d'un traitement prophylactique par le lithium, qui ne peut être reconnue qu'après plusieurs mois, ou de résistance secondaire, on envisage : 1) d'augmenter la posologie en surveillant la tolérance, les taux plasmatique et intraérythrocytaire; 2) de changer de thymorégulateur, la réponse à l'un n'étant en rien prédictive de celle à un autre; 3)

d'associer le lithium à un thymorégulateur anti-convulsivant, voire à des hormones thyroïdiennes en cas de cycles rapides.

Lithiothérapie chez l'enfant

Les états maniaques et la maladie maniaco-dépressive sont rares et encore mal connus chez les enfants. Le lithium a été proposé lors d'état d'agressivité, notamment si elle est "explosive", mais n'est pas indiqué dans l'hyperactivité ni les troubles de l'attention. Un traitement par les sels de lithium est relativement contraignant et son indication doit être soigneusement pesée.

La clairance rénale du lithium étant plus importante chez l'enfant, les posologies (en mg/kg/j) doivent être plus fortes afin d'obtenir des taux plasmatiques identiques. Les posologies sont de 600 mg/j au-dessous de 20 kg; de 900 mg/j entre 25 et 40 kg et de 1200 mg/j entre 40 et 50 kg. L'absorption digestive étant rapide, il faut répartir les doses en plusieurs prises. Les lithiémies efficaces sont comparables à celles de l'adulte.

Les précautions et contre-indications sont les mêmes que chez l'adulte. La tolérance est en général bonne chez l'enfant et les effets latéraux sont identiques à ceux décrits chez l'adulte (polydipsie, polyurie, parfois énurésie, prise de poids, céphalées, tremblements, etc.), impliquant de même la surveillance des fonctions rénales, thyroïdiennes et cardiaques.

Carbamazépine

C'est en 1963 que Théobald et Kunz décrivent le spectre d'action anti-épileptique caractéristique de la carbamazépine, une molécule tricyclique apparentée à l'imipramine, qui fut commercialisée en 1963. Son action prophylactique dans le spectre bipolaire a été décrite par la suite.

Une vingtaine d'études contrôlées démontrent que la carbamazépine a une action curative de la manie aiguë comparable au lithium et aux antipsychotiques avec moins d'effets latéraux que ces derniers. L'hyperactivité et l'agitation répondent plus rapidement que les symptômes psychotiques.

Une dizaine d'études ont montré son efficacité dans la prophylaxie des épisodes maniaques et dépressifs du trouble bipolaire I. L'efficacité globale concerne 50 à 70 % des patients et semble plus marquée pour la prévention des épisodes d'exaltation de l'humeur. La réponse est meilleure en cas de syndrome maniaque, de dysphorie, de cycles rapides, d'état mixte, d'absence d'antécédents familiaux, de troubles neurologiques, d'anomalies à l'ECG.

Les troubles bipolaires II et III, voire les troubles cyclothymiques, s'ils entraînent une gêne du fonctionnement du sujet, constituent également une bonne indication des thymorégulateurs anti-convulsivants (qu'il s'agisse de la carbamazépine, de l'acide valproïque ou du valpromide). Ils sont mieux tolérés que les sels de lithium bien qu'ils nécessitent une surveillance régulière de la formule sanguine et de la fonction hépatique.

En revanche, seulement 30% environ des patients souffrant d'un état dépressif majeur répondent à la carbamazépine, contre 60 à 70% aux antidépresseurs. Elle peut cependant représenter un traitement alternatif en cas d'échec des traitements classiques, y compris de l'électroconvulsivothérapie, spécialement lorsqu'existent des cycles rapides ou dans les états mixtes.

Influence de divers médicaments sur les taux plasmatiques de carbamazépine	Influence de la carbamazépine sur d'autres médicaments associés
Hausse avec risque toxique macrolides de première génération (érythromycine, josamycine) inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) à l'exception des dihydropyridines isoniazide viloxazine	Taux augmentés phénytoïne clomipramine
Hausse sans risque toxique valproate de sodium (hausse du métabolite époxy de la carbamazépine) dextropropoxyphène nicotinamide cimétidine (très temporaire)	Taux diminués clonazépam halopéridol warfarine valproate de sodium théophylline éthosuximide tests de grossesse doxycycline
Baisse phénobarbital phénytoïne primidone théophylline	

Principales interactions médicamenteuses de la carbamazépine

Dipropylacétamide (valpromide) et acide valproïque (valproate)

En France deux produits pratiquement identiques sont mis à la disposition des médecins: le valpromide (Dépamide) et l'acide valproïque (Dépakine), le premier pour des indications psychiatriques et neurologiques, le second dans des indications exclusivement neurologiques.

L'acide valproïque est un agent anti-comital bien connu mais pourtant son action psychotrope a été mise en évidence il y a déjà plus de trente ans (en même temps que celle du valpromide !) par des auteurs européens notamment Lambert et Carraz (1964). L'intérêt porté à ce produit est justifié par les limites et contre-indications du lithium (inefficace ou mal toléré chez plus d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur) et de la carbamazépine. De plus, des auteurs américains ont réalisé au début des années 1990 les premières études contrôlées en double aveugle avec l'acide valproïque, seule molécule disponible dans ce pays. Pourtant, cette molécule n'a toujours seulement des indications neurologiques en France.

Le valpromide est presque complètement transformé en acide valproïque (toutefois, les deux produits auraient des propriétés relativement différentes, peut-être dues aux 10% de valpromide subsistant). Chez l'animal, l'étude de l'action anti-épileptique montre que le valpromide est deux à cinq fois plus actif que l'acide valproïque, mais qu'il est aussi toxique et plus sédatif (il augmente le GABA dans le cerveau du rat beaucoup plus durablement que l'acide valproïque). Le valpromide franchit facilement la barrière hémato-encéphalique. Le rapport plasmatique valproate/valpromide est de l'ordre de 50 à 100, contre seulement 5 à 10 dans le LCR.

L'indication du valpromide dans le traitement des troubles de l'humeur n'est pas pleinement validée par des études en double-aveugle menées sur le long terme. Il n'est donc que proposé dans la prévention des rechutes chez les malades atteints de psychose maniaco-

dépressive (BP I) et présentant une contre-indication à l'emploi du lithium ainsi que dans les états d'agressivité d'origines diverses.

Cependant il est d'utilisation courante en pratique quotidienne, tant pour le traitement curatif des épisodes maniaques où il potentialise l'action des neuroleptiques, que pour le traitement préventif des troubles du spectre bipolaire.

L'efficacité prophylactique du valpromide est reconnue dans différentes études, réalisées en ouvert chez des patients suivis jusqu'à plus de dix ans. La comparaison pendant 18 mois du valpromide aux sels de lithium chez 150 patients souffrant de troubles de l'humeur montre que l'efficacité prophylactique est identique; une permutation des traitements étant possible en cas d'inefficacité ou d'effets latéraux, elle est faite le plus souvent au bénéfice du valpromide.

	Sels de lithium		Carbamazépine	Valpromide (livrant in situ du valproate)
	effets latéraux précoces	effets latéraux retardés		
Digestifs	nausées sécheresse buccale anorexie soif	troubles du transit	nausées, anorexie troubles du transit sécheresse buccale	hépatopathies parfois graves troubles du transit
Neurologiques	tremblement fin des extrémités faiblesse musculaire vertiges sensation de malaise asthénie sommolence	tremblements syndrome extra-pyramidal	vertiges céphalées sommolence	
Thyroïdiens		hypothyroïdie biologique ou clinique hyperthyroïdie (rare et discutée) hyperparathyroïdie (très rare et discutée)		
Cardio-vasculaires	troubles de la repolarisation	myocardites (rares mais graves) troubles du rythme et de la conduction bradycardie sinusale (très rare, réversible)	tachycardie hypotension modifications de l'ECG avec blocs auriculo-ventriculaire	
Hématologiques	hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (fréquente, bénigne, réversible)		leucopénie dose-dépendante thrombocytopénie agranulocytose anémie aplasique thromboembolie	hypofibrinogénémie thrombopénie leucopénie (rare) anémie (rare)
Rénaux et hydroélectrolytiques	syndrome polyuro-polydypsique (très fréquent et bénin, survenant parfois en quelques heures)	syndrome polyuro-polydypsique (réversible immédiatement ou en quelques mois) syndrome néphrotique (rare)	hyponatrémie souvent dose-dépendante	hyperammoniémie
Cutanés		aggravation d'une acné (sujets séborrhéiques) aggravation ou déclenchement d'un psoriasis rash et prurit	rash alopécie dermites exfoliatrices épidermolyse bulleuse toxique	
Psychiques		perturbations cognitives	confusion (rare) agitation (sujets âgés)	confusion (rare)
Divers		prise de poids (inconstante et variable)	troubles de l'accommodation diplopie	alopécie aménorrhée prise de poids

Principaux effets indésirables des thymorégulateurs

Absolues	Relatives
Sels de lithium	
<ul style="list-style-type: none"> - hyponatrémie (notamment par régime désodé) - allaitement sauf surveillance étroite: <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale grave - traitement salidiurétique 	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale modérée - insuffisance cardiaque majeure - hypothyroïdie - comitialité - troubles du rythme - grossesse - certains traitement médicamenteux (carbamazépine, IEC, AINS, sulfamides hypoglycémiants, insuline)
Carbamazépine	
<ul style="list-style-type: none"> - bloc auriculo-ventriculaire - antécédents d'hypoplasie médullaire - antécédents de porphyrie aiguë intermittente 	<ul style="list-style-type: none"> - associations médicamenteuses - grossesse - allaitement
Valpromide	
	<ul style="list-style-type: none"> - antécédents familiaux d'hépatites - absorption d'alcool - hépatite aiguë - hépatite chronique - grossesse - allaitement

Contre-indications des thymorégulateurs

Influence de divers médicaments sur les taux plasmatiques de carbamazépine	Influence de la carbamazépine sur d'autres médicaments associés
<p>Hausse (5 à 45%) avec risque toxique: adaptation éventuelle de la posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - macrolides de première génération (importance clinique pour la seule érythromycine) - inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) à l'exception des dihydropyridines - isoniazide - viloxazine - fluoxétine 	<p>Taux augmentés</p> <ul style="list-style-type: none"> - clomipramine
<p>Hausse sans risque toxique</p> <ul style="list-style-type: none"> - valproate de sodium (hausse du métabolite époxy de la carbamazépine) - valpromide - dextropropoxyphène - nicotinamide - cimétidine (très temporaire) 	<p>Taux diminués</p> <ul style="list-style-type: none"> - clonazépam et autres BZD (effet peu marqué) - contraceptifs oraux (essentiellement microdosés mais préférer une contraception mécanique) - halopéridol - AVK (surveiller l'hémostase) - valproate de sodium - phénobarbital - hydantoïnes, notamment phénytoïne - progabide - théophylline - corticoïdes par voie générale - doxycycline - ciclosporine
<p>Baisse de la carbazépinémie</p> <p>phénobarbital phénytoïne primidone théophylline</p>	

Interactions médicamenteuses de la carbamazépine

	Lithium	Carbamazépine	Valproate (molécule mer A.M.)
Spécialités	Neurolithium (gluconate) (ampoules buvables à 4,95 et 9,9mEq) Téralithe (carbonate) (comprimés sécables à 6,8mEq) Téralithe 400 LP° (comprimés sécables à 10,8mEq)	Tégrétol° (comprimés sécables 200 et 400mg; soluté buvable) Tégrétol LP° (comprimés sécables 200 et 400mg)	Dépakine° (comprimés 200 e Dépakine Chrono (comprimés 500m Dépakine sirop et
Résorption orale moyenne (%)	100	75 à 85	90
Pic sérique (h)	2 - 4 (forme standard) 2,5 - 6 (forme L.P.)	0,5 à 3 (forme buvable) 4 à 24 (formes orales)	1 à 2 (forme stan 4 à 8 (forme L.P.)
Distribution moyenne (l/kg)	0,5 à 0,9	0,6 à 1,8	0,1
Liaison protéique (%)	0	70 à 80	85 dose-dépendante,
Demi-vie d'élimination moyenne chez l'adulte (h)	10 à 50 la demi-vie moyenne chez un sujet ayant une fonction rénale normale est d'environ 24 heures	10 à 25 *auto-induction: diminution avec la prolongation du traitement * sensibilité à l'induction enzymatique * demi-vie très réduite chez l'enfant	15 pas de phénomèn mais sensible inducteurs enzym vies courtes sont sujets polymédica
Etat d'équilibre/ voie orale(j)	5 à 8	6 à 8	3
Métabolisme	aucun	98% de la dose époxyde 10-11 actif	près de la tot (oxydation)
Emonctoire dominant	urine (90% de la dose) sueur, salive, fécès	urine (80% de la dose) fécès (20% de la dose)	urine (40%) après

Cinétique des principaux thymorégulateurs

Les stratégies thérapeutiques

Le but du traitement est de stabiliser le patient au plan clinique, en minimisant le risque de survenue d'effets latéraux. Les stratégies thérapeutiques ont fait l'objet de textes de recommandations émanant notamment de l'ANDEM (1994). Elles font appel à la chimiothérapie (curatif, prophylaxie), objet de ce travail, mais aussi aux psychothérapie (prophylaxie) ou à l'électroconvulsivothérapie (curatif).

Traitement de accès dépressifs. Tous les antidépresseurs ou presque ont prouvé leur efficacité dans les épisodes dépressifs majeurs (EDM), avec 60% de réponse en quatre à six semaines: ils constituent donc le traitement de première intention de l'épisode dépressif, notamment lorsqu'il y a un fort ralentissement psychomoteur et une importante diminution de la réactivité émotionnelle. Les antidépresseurs sont moins actifs chez les sujets à traits névrotiques ou lorsque la symptomatologie délirante est présente. Il est parfois justifié d'y associer un neuroleptique ou un anxiolytique, selon le terrain. L'adjonction d'hormones thyroïdiennes pourrait accélérer l'action antidépressive, y compris chez des sujets euthyroïdiens. Le lithium peut potentialiser, quant à lui, l'action d'un antidépresseur par un effet starter parfois spectaculaire. Dans ce cas, l'association antidépresseur + lithium est poursuivie pendant toute la phase dépressive aiguë. On associe de même parfois à l'antidépresseur carbamazépine ou valpromide. Le traitement est poursuivi sur une période d'au moins six mois après disparition totale de la symptomatologie dépressive, de façon à prévenir les rechutes.

Traitement des accès maniaques. La thérapie de référence demeure la lithiothérapie, active dans un délai de dix à quinze jours. Pour autant, l'activité des sels de lithium est moindre dans les BP III que dans les BP I et BP II, dans les épisodes mixtes, chez les sujets cyclothymiques ou lorsque l'épisode maniaque est induit par un traitement antidépresseur.

Une autre possibilité est offerte par les antipsychotiques (neuroleptiques), actifs en quelques heures ou quelques jours, y compris dans les formes caractérisées par une grande agressivité, une agitation importante ou une symptomatologie productive (illusions sensorielles). L'association neuroleptiques/lithium est possible (elle se justifie notamment en cas de résistance à la lithiothérapie) mais la surveillance neurologique doit être rigoureuse. Quelques spécialistes associent aussi un hypnotique aux neuroleptiques ou/et au lithium afin de favoriser une normalisation rapide du cycle nyctéméral.

Certaines situations cliniques font privilégier le recours à l'administration d'un anticonvulsivant type carbamazépine ou valpromide, voire à une benzodiazépine (clonazépan, lorazépan).

Tout comme au décours d'un épisode dépressif, il faut prévoir un traitement antimaniaque de consolidation sur une période de six mois environ, en veillant à prévenir tout risque de virage dépressif. Dans la majorité des cas, ce traitement est réalisé par la seule prescription de lithium ou, plus rarement, par celle de neuroleptiques.

Traitement prophylactique. Il est destiné à prévenir la récurrence de nouveaux épisodes dysthymiques chez un sujet redevenu euthymique. En pratique, on instaure souvent une prophylaxie après tout épisode maniaque; dans les autres cas (épisode hypomaniaque, épisode dépressif), on évalue les antécédents familiaux et le contexte.

La référence thérapeutique demeure le lithium, qui constitue la meilleure prophylaxie du trouble bipolaire, mais semble plus actif quant à la prévention des accès maniaques qu'à l'égard des accès dépressifs. En cas de survenue d'un épisode dépressif ou subdépressif, on augmente la posologie, on prescrit un antidépresseur en association ou on accroît le soutien psychothérapeutique.

La carbamazépine comme le valpromide constituent des alternatives, notamment chez les sujets cycleurs rapides, lithio-résistants, intolérants au lithium, etc.

Le recours à une monothérapie antidépressive en prophylaxie fait courir un risque important de virage maniaque.

La conduite du traitement

L'initiation du traitement passe toujours par la recherche d'antécédents susceptibles de contre-indiquer la prescription, par un examen clinique complet, incluant appréciation de la masse corporelle, un examen paraclinique (cardio-vasculaire, rénal, thyroïdien), un ECG (indispensable avant l'administration de sels de lithium), un ionogramme plasmatique (recherche d'une déplétion sodée et potassique), un dosage des hormones thyroïdiennes, un bilan rénal (indispensable avant l'administration de sels de lithium), un bilan hépatique (indispensable avant l'administration de carbamazépine), une NFS incluant les plaquettes (des anomalies impliquent une surveillance accrue, notamment lors de la prescription de carbamazépine), un EEG (si antécédents de comitialité ou pathologie cérébrale organique), un éventuel test de grossesse en cas de doute (prescription éventuelle d'une contraception chez la femme en âge de procréer). Une information claire et précise est donnée au patient.

	Lithium	Carbamazépine	Valpromide
Adaptation de la posologie	<ul style="list-style-type: none"> - initier le traitement par 2x250mg/j de carbonate de lithium ou 2x1g/j de gluconate de lithium - réduire de moitié cette posologie chez un sujet fragilisé (âge, insuffisance rénale) - augmenter la posologie par paliers de 125mg tous les 5 jours 	<ul style="list-style-type: none"> - initier le traitement par 2x100mg/j - augmenter la posologie de 100mg tous les 3 jours - ne pas hésiter à réduire la dose pour l'augmenter secondairement plus progressivement si des effets secondaires surviennent ou sur terrain plus fragile - atteindre chez l'adulte une posologie efficace située entre 400 - 800mg/j (visée préventive) et 600 - 1200mg (visée curative) 	<ul style="list-style-type: none"> - administrer des doses lentement progressives - atteindre une posologie moyenne de 900 à 1800mg
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - lithiémie deux fois par semaine jusqu'à obtention des concentrations optimales - premier dosage 5 jours après le début du traitement - lithiémie tous les deux semaines pendant les deux premiers mois d'équilibre puis tous les 3 mois sauf s'il y a suspicion d'intoxication - créatininémie - contrôle annuel de la TSH ultrasensible 	<ul style="list-style-type: none"> - carbamazépinémie tous les mois jusqu'à équilibre puis tous les 2 à 3 mois - NFS - bilan hépatique tous les deux semaines pendant les deux premiers mois 	-
Fourchette thérapeutique	<p>Téralithe, Neurolithium :</p> <p>0,5 - 0,8 mEq/l (préventif) 0,6 - 1,2 mEq/l (curatif)</p> <p>Téralithe L.P.</p> <p>0,8 - 1,2mEq/l (P.M.D.)</p> <p>- prise de sang matinale pour administration vespérale -</p>	6 - 10 µg/ml (P.M.D.)	60 - 100µg/ml (P.M.D.)

Taux sériques efficaces et adaptation du schéma posologique des normothymiques

Une mauvaise observance du traitement est fréquente, et ce d'autant que le sujet dénie l'existence d'un trouble chronique et s'inscrit mal dans la prise en charge qu'il impose. L'administration d'un neuroleptique à faible dose peut diminuer le vécu persécutoire dans l'attente que les effets préventifs de la lithiothérapie se manifestent. L'observance est également facilitée par le recours aux formes à libération prolongée.

Une intoxication aiguë par un thymorégulateur constitue toujours une urgence médicale, impliquant une hospitalisation en service de réanimation.

* L'intoxication hyperlithémique a des séquelles neurologiques parfois irréversibles. Elle est facilitée par diverses associations médicamenteuses (diurétiques, A.I.N.S., cyclines, 5-nitroimidazoles), l'insuffisance rénale, une déshydratation, un régime désodé, de l'hyperthermie, une rechute maniaque ou dépressive. Elle implique de supprimer immédiatement toute administration de sels de lithium, d'effectuer en urgence absolue une lithiémie, d'alcaliniser les urines, d'induire une diurèse osmotique (mannitol), d'administrer du chlorure de sodium.

* L'intoxication par la carbamazépine est aggravée par l'association à l'alcool, aux antidépresseurs tricycliques, au lithium, aux barbituriques, aux hydantoïnes (phénytoïne).

* L'intoxication par le valpromide est dominée par un coma calme avec hypotonie et hyperflexie, myosis, diminution de l'amplitude respiratoire. Après lavage gastrique, induire

une diurèse osmotique (mannitol) puis procéder à une éventuelle dialyse ou à une exsanguino-transfusion.

Sels de lithium (lithiémie > 1,5 - 3mEq/l suivant le sujet)		Carbamazépine
Prodromes	Intoxication confirmée	
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la concentration - Apathie - Somnolence - Nystagmus - Faiblesse musculaire - Incoordination motrice - Tremblement digitaux - Dysarthrie - Vertiges - Troubles de la vision - Troubles digestifs 	<p><u>Signes cardio-vasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hypotension - perturbations de l'ECG - décès possible par collapsus cardio-vasculaire <p><u>Signes neurologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - confusion mentale avec hallucinations et nystagmus - syndrome cérébelleux - mouvements choréo-athétosiques - perturbations de l'EEG - hyper-réflexie ostéo-tendineuse - hypotonie (signant un stade évolué de l'intoxication) - incontinence urinaire et rectale - coma vigile 	<p><u>Signes neuromusculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - modifications de l'EEG - troubles de la conscience allant jusqu'au coma - convulsions - mouvements asthénoides - vertiges - ataxie - mydriase - nystagmus - hyper- puis hyporéflexie <p><u>Signes cardio-vasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardie - hypotension - modifications de l'ECG - état de choc (doses > 60g) <p><u>Signes respiratoires</u></p> <p><u>Signes gastriques</u></p>

Principaux signes d'intoxication par le lithium et la carbamazépine

Lithium (Téralithe, Neurolithium). Une fois l'indication posée, on élimine les contre-indications absolues, qui sont rares, et les contre-indications relatives. Il faut évaluer la capacité fonctionnelle du rein, une éventuelle fragilité digestive, cardiaque ou thyroïdienne. On effectue un dosage de l'urémie, de la créatininémie, de la glycémie, des électrolytes, des hormones thyroïdiennes; on recherche une protéinurie et une glusosurie et, en l'absence de contraception chez la femme en âge de procréer, un test de grossesse. Au-delà de 50 ans, on pratique un électrocardiogramme.

Le traitement est initié par deux ou trois administrations quotidiennes d'un sel de lithium. Après une semaine environ, à l'état d'équilibre, on évalue la lithiémie afin d'adapter la posologie jusqu'à obtenir un taux de 0,60mEq/l. Les taux les plus bas donnent moins d'effets latéraux et assurent une meilleure observance: ils sont de règle chez le sujet âgé. Par contre, ils sont à l'origine de rechutes plus précoces et près de trois fois plus fréquentes.

Certains auteurs prescrivent trois prises par jour mais une prise matin et soir est beaucoup plus simple pour le patient. L'observance est facilitée par l'utilisation des formes à libération prolongée administrées en une prise unique vespérale (Téralithe LP 400°).

La surveillance est à la fois clinique et biologique. L'appréciation de la lithiémie conditionne la sécurité du traitement.

Le prélèvement sanguin est fait 12 heures après la dernière prise de lithium, habituellement le matin, vers 8 heures. Les dosages, effectués tous les 3-4 jours en début de traitement, sont progressivement espacés. Il est ensuite possible de se limiter à un dosage tous les deux ou trois mois, surtout si l'on adopte une lithiémie efficace entre 0,6 et 0,8 mEq/l. La fourchette de lithiémie efficace se situe entre 0,6 et 1,2 mEq/l selon l'indication (curative ou prophylactique), et la forme d'administration (standard ou L.P.), la concentration minimale efficace (CME) étant généralement comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l, mais étant plus élevée

dans le traitement curatif des accès maniaques (la lithiémie tend à s'abaisser en phase maniaque).

Le dosage du taux de lithium intraérythrocytaire représente un indice de l'efficacité, et plus encore de la tolérance, le rapport Li érythrocytaire / Li plasmatique ("ratio lithium") étant le reflet de sa pénétration cellulaire. Les patients bipolaires auraient un ratio lithium plus élevé que les patients dépressifs (monopolaires). Ce ratio permet également d'évaluer l'observance de façon fiable. La concentration dans les globules rouges varie selon les sujets, probablement pour des raisons génétiques. Elle est généralement comprise entre 0.20 et 0,60mEq/l.

présentation	taux standards (matin)	taux standards (soir)
Téralithe° (cp. sécable 250mg)	0,5 à 0,8 (CME)	-
Téralithe LP° (cp. sécable 400mg)	0,8 à 1,2	0,5 à 0,8 (CME)

Horaire des CME selon la forme galénique de lithium (d'après doc. Lab. Spécia, 1995)

* Avec la forme classique, la CME est observée 12 heures après la dernière prise, donc juste avant la prise matinale.

* Avec la forme L.P., la CME est observée 24 heures après la dernière prise, donc juste avant la prise vespérale.

Outre l'état de l'humeur et des fonctions psychiques, il faut surveiller le poids, le comportement alimentaire et l'ingestion hydrique, les fonctions rénales, digestives, la thyroïde, et veiller aux interactions (AINS, carbamazépine, diurétiques, IEC diminuant l'excrétion rénale du lithium, antipsychotiques induisant parfois un syndrome confusionnel). Au moins une fois par an, il faut effectuer un dosage de la créatinine sanguine, un ionogramme sanguin, une numération-formule sanguine, un dosage de T4 et de TSH, un électrocardiogramme.

Carbamazépine (Tégréto). Après avoir éliminé les contre-indications (celles des tricycliques auxquels elles sont apparentées: troubles du rythme cardiaque, glaucome par fermeture de l'angle, adénome prostatique notamment) et effectué une numération-formule sanguine, un bilan hépatique et un électroencéphalogramme, la carbamazépine est administrée à doses progressives, en ménageant des paliers de deux à cinq jours, en évaluant la tolérance, en deux à trois prises quotidiennes, avant de passer à la forme à libération prolongée. La posologie est de 400 à 800mg/j dans les indications préventives et de 600 à 1200mg/j dans le traitement curatif des états maniaques.

L'évaluation de la carbamazépinémie permet d'adapter la posologie à une fourchette de taux plasmatiques de 6 à 10µg/ml. Elle est effectuée tous les mois au début, de même que la surveillance de la numération formule sanguine et des enzymes hépatiques, puis tous les deux à trois mois.

Valpromide (Dépamide). Après avoir effectué un bilan hépatique, il s'administre à doses progressives en évaluant la tolérance, en deux à trois prises quotidiennes. La posologie est augmentée tous les deux à trois jours. On retient les contre-indications: hépatites aiguës et chronique comme la simple existence d'antécédents familiaux d'hépatite (contrôle impératif du bilan hépatique), premier trimestre de la grossesse et allaitement. Les effets indésirables sont nombreux mais le plus souvent bénins: asthénie et somnolence, troubles digestifs (nausées, gastralgies), tremblements, prise de poids, alopecie réversible, troubles du cycle menstruel, thrombopénies (rares), syndrome confusionnel (surdosage ou effet potentialisateur d'autres psychotropes associés).

Le valpromide inhibe in vitro l'époxyde-hydrolase microsomiale avec une puissance très supérieure à celle du valproate. Le valpromide prolonge la demi-vie du CBZ-E, le métabolite

actif de la carbamazépine, qui passe de 6,5 à 20,5 heures en moyenne, et diminue d'un facteur trois sa clairance. L'association carbamazépine/valpromide risque donc d'induire un syndrome confusionnel ou une hépatite. Par ailleurs, le valpromide potentialise l'effet de nombreux médicaments, notamment des psychotropes, en augmentant leurs taux plasmatiques.

Indications	sels de lithium	carbamazépine	valpromide	observations
Traitement préventif de la P.M.D.	+++	++	++	
Traitement curatif de l'épisode maniaque en monothérapie	++	+		
Traitement curatif de l'épisode maniaque en association à un neuroleptique	++	+	+	potentialisation de la toxicité réciproque des produits
Traitement adjuvant de l'épisode dépressif majeur	++	+	+	lithium sans effet antidépresseur en monothérapie
Traitement préventif et curatif des troubles de l'humeur récurrents	++	++	++	
Traitement préventif et curatif des troubles schizoaffectifs et des schizophrénies dysthymiques	++	+	+	
Troubles du caractère, irritabilité, impulsivité, déséquilibres psychiques	+	++	++	
Alcoolisme chronique associé à un trouble cyclique de l'humeur	++	+	+	

Indications préférentielles des divers thymorégulateurs

Carbamazépine et valpromide ont les mêmes indications formelles que le lithium, mais sont préférés dans certains cas spécifiques.

Evolutions importantes du trouble de l'humeur: - âge de début précoce - cycles rapides - états mixtes - dysphories	Existence de pathologies associées: - troubles organiques cérébraux - abus de substances toxiques - troubles schizoaffectifs - troubles de la personnalité
Absence d'antécédents familiaux de BP I	Résistance, inobservance et effets secondaires péjoratifs découlant d'une lithiothérapie

Indications préférentielles des thymorégulateurs autres que les sels de lithium