



# Les médicaments des troubles de l'humeur

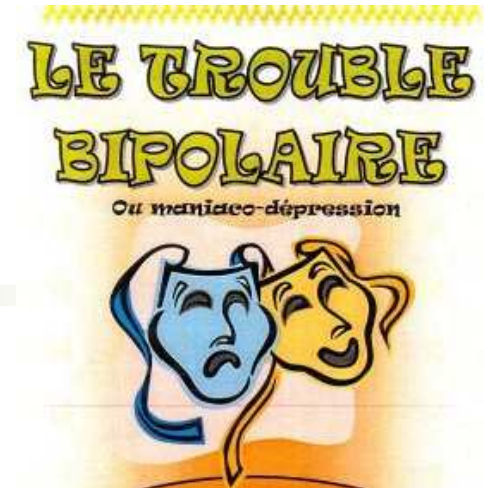
Formation 2013 – Préparateurs en pharmacie hospitalière  
(mise à jour cours 2009)



**Hervé JAVELOT**

**EPSAN - BRUMATH**

# PLAN



- Troubles de l'humeur, troubles bipolaires
- Classifications
- Cas clinique
- Les médicaments du trouble bipolaire :
  - Lithium
  - Antiépileptiques utilisés dans le TB : Acide valoproïque, valpromide, carbamazépine
  - Antipsychotiques utilisés dans le TB : olanzapine, aripiprazole

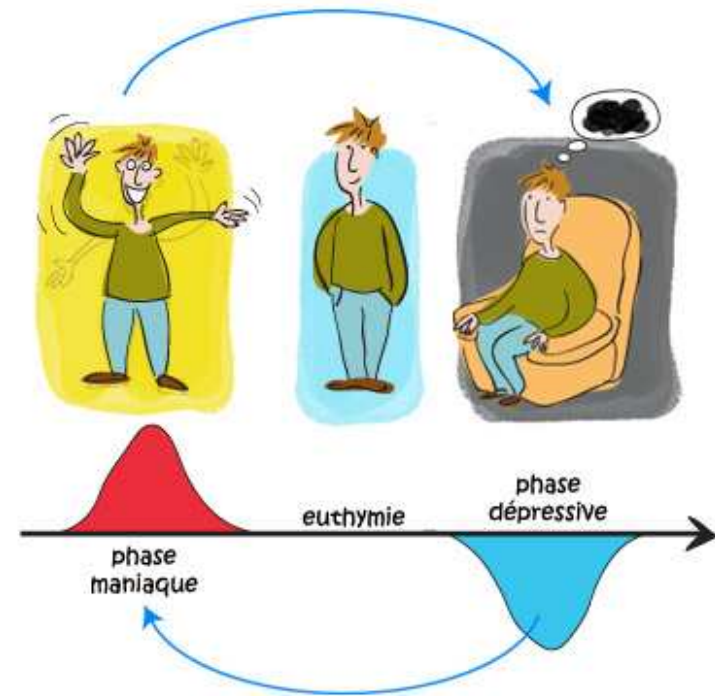
# Les troubles de l'humeur

- Épisode dépressif
- Épisode maniaque
- Épisode mixte
- **Trouble bipolaire** (ancienne psychose maniaco-dépressive)



# Trouble bipolaire

- = fluctuation anormale de l'humeur, qui oscille entre :
- des périodes d'excitation marquée (manie)
  - et de mélancolie profonde (dépression),
- entrecoupées de périodes de stabilité (euthymie).



# Classifications...



- Les classifications officielles DSM-IV et CIM 10 distinguent trois types de trouble bipolaire :
  - **le trouble bipolaire 1** : se caractérise par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes et des épisodes dépressifs d'intensité variable (le diagnostic peut être posé même en l'absence de trouble dépressif) = ancienne PMD.
  - **le trouble bipolaire 2** : se définit par l'existence d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.
  - **cyclothymie** : constitue une forme atténuée de trouble bipolaire qui débute souvent à l'adolescence, avec de nombreuses périodes dépressives modérées ou d'hypomanie de quelques jours à quelques semaines.

# Classifications...

- Classifications d'Akiskal et Pinto individualisant 8 formes différentes :
  - Trouble bipolaire 1/2 : trouble schizo-bipolaire
  - Trouble bipolaire I : maladie maniaco-dépressive
  - Trouble bipolaire I 1/2 : dépression avec hypomanie prolongée
  - Trouble bipolaire II : dépression associée à des phases hypomaniaques spontanées discrètes
  - Trouble bipolaire II 1/2 : dépression sur fond de tempérament cyclothymique
  - **Trouble bipolaire III : dépression avec hypomanie induite par les antidépresseurs ou un autre traitement**
  - Trouble bipolaire III 1/2 : oscillations marquées de l'humeur associées à un contexte addictif ou un abus d'alcool
  - Trouble bipolaire IV : dépression sur fond de tempérament hyperthymique

# Cas clinique (TB III)

TYPE I



TYPE II



TYPE III



## Les médicaments du trouble bipolaire



- Lithium
- Antiépileptiques utilisés dans le TB :  
Acide valproïque, valpromide,  
carbamazépine
- Antipsychotiques utilisés dans le TB :  
olanzapine, rispéridone, aripiprazole



# Lithium (Li)



TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

Número atomique → Z M ← Masse molaire atomique (g.mol<sup>-1</sup>)

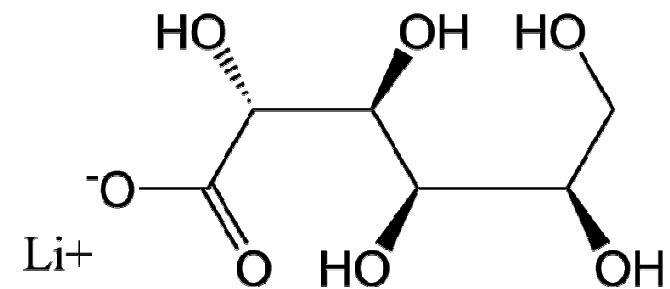
Symbolo atomico → X Familla

Nom

- Carbonate de Li =  $\text{Li}_2\text{CO}_3$



- Gluconate de Li =



# Lithium (Li)



LITHIUM	DCI	Spécialités	Présentations	Posologie moyenne adulte
	Carbonate de Li	TERALITHE® LP 400mg	cp séc 400mg ~10mmol de Li <b>[équivalence en cas de substitution : 1.5cp de Téralithe LP 400mg doit remplacer 2 cp de Téralithe 250mg]</b>	A dose progressive en 1 prise unique le soir, puis augmenter par palier de 5mmol jusqu'à poso efficace, non toxique
		TERALITHE® 250mg	cp séc 250mg ~7mmol de Li	A dose progressive en 2 ou 3 prises aux repas : 10 à 20mmol/j, puis augmenter par palier de 3.5mmol jusqu'à poso efficace, non toxique
	Gluconate de Li	NEUROLITHIUM®	amp buv 5 (~5mmol de Li) ou 10ml (~10mmol de Li)	A dose progressive en 2 ou 3 prises aux repas : 10 à 20mmol/j, puis augmenter par palier de 5mmol jusqu'à poso efficace, non toxique

# [ Lithium (Li)



- Notion de lithémie efficace et non toxique :
  - A doser à jeun 12 h après la dernière prise
  - Valeurs :
    - 0.8 à 1.2 mmol/l cp LP
    - 0.5 à 0.8 mmol/l forme LI

Toxicité = tremblements, asthénie, hypotonie musculaire  
( $>1.2$  mmol/l) .....soif, nausées, diarrhée, confusion  
( $>1.6$  mmol/l)...coma ( $>2$ )

Contrôles : en chronique tous les 2 à 6 mois.

# [ Lithium (Li) ]

---

## ■ Indications:

- Préventions des rechutes des TB  
= efficacité ap. 1 à 2 ans, correcte dans 70% cas, excellente 30-50% des cas.
- Traitement curatif des accès maniaques  
= efficacité 40 à 80% cas en 4 à 15 jours
- Traitement curatif de certains épisodes dépressifs  
= efficacité comparables aux tricycliques (imipraminiques en prévention des rechutes dépressives de TB ; clomipramine ANAFRANIL<sup>®</sup> [20 à 50mg/j])
- Trouble schizo-affectif  
= amélioration dans 30% des cas

# [Lithium (Li)

---



- Contre-indications :
  - Insuffisance rénale (sauf si suivi rigoureux)
  - Traitement diurétique, régimes désodés, déplétion hydrosodée
  
- Associations déconseillées : AINS, carbamazépine, antago. Angio. II, diurétiques, IEC, neuroleptiques.

# [Lithium (Li)]

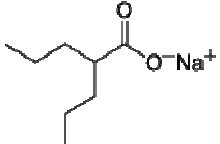
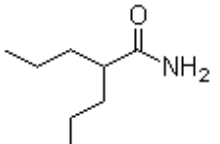
---

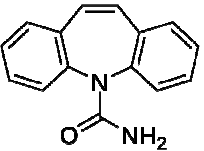


- Effets indésirables : 50 à 75% des patients ;
  - Neuro-psy : tremblements digitaux (20%), parfois difficultés pour écrire ( $\beta$ -bloquants)
  - Troubles endocriniens : prise de poids de 4kg en moyenne (70%), parfois jusqu'à 20kg


# Antiépileptiques du TB



Antiépileptiques du TB	DCI	Spécialités	Présentations	Posologie moyenne adulte
	<b>Divalproate de sodium</b>	<b>DEPAKOTE®</b> 250mg et 500mg	cp 250 & 500mg	750mg/j, puis jusqu'à 1 à 2g/j en 2 à 3 prises (Dmax = 2500mg/j)
	<b>Valpromide</b>	<b>DEPAMIDE®</b> 300mg	Cp pel gastrorésist	1200mg/j, variation de 900 à 1800mg/j en 2 prises, matin et soir

<b>Carbamazépine</b> 	<b>TEGRETOL®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cp LP séc 200 et 400mg</li> <li>• cp séc 200mg</li> <li>• susp buv 100mg/mes</li> </ul>	400 à 800mg/j à doses progressives
---	------------------	--	------------------------------------

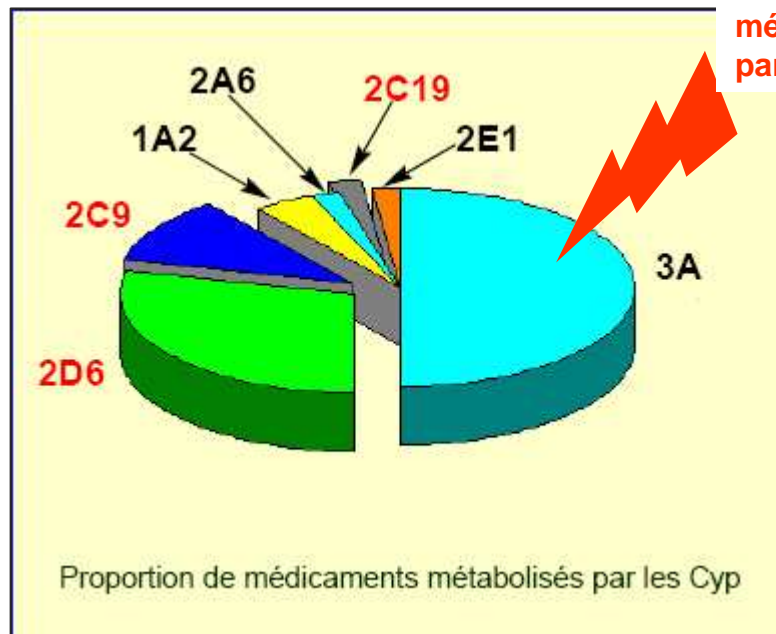
# Antiépileptiques du TB

- Indications :
  - Préventions des rechutes des TB en cas de CI ou d'intolérance au Li
- Associations CI/Déconseillées : 
  - Divalproate et valpromide : millepertuis, lamotrigine
  - Carbamazépine : très nombreuses, liées notamment à l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine.





## *Substances inductrices des cytochromes P450 (d'après A. Patat)*



Environ 50%  
des  
médicaments  
métabolisés  
par le CYP3A4

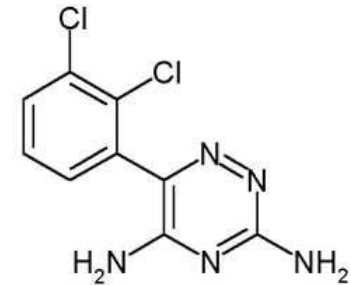
<b>CYP1 A2</b>	<b>Fumée de cigarette Caféine Oméprazole (Choux de Bruxelles, barbecue)</b>
<b>CYP2 B</b>	<b>Phénobarbital</b>
<b>CYP2 C</b>	<b>Phénobarbital</b>
<b>CYP2 E1</b>	<b>Éthanol (chronique) Imidazole et dérivés Isoniazide</b>
<b>CYP3 A (1-4)</b>	<b>Rifampicine Phénytoïne, phénobarbital, <b>Carbamapézine</b> Stéroïdes</b>
<b>CYP4 (A1-3)</b>	<b>Clofibrate</b>

# [ Antiépileptiques du TB



■ Nouveauté :

⇒ Lamotrigine : LAMICTAL® :



- effet bénéfique chez les personnes souffrant d'un trouble bipolaire, mais son mécanisme d'action est mal connu.
- **prévention des épisodes dépressifs** associés à un trouble bipolaire.

# Le traitement des troubles bipolaires

E. HAFFEN<sup>(1)</sup>, D. SECHTER<sup>(1)</sup>

L'Encéphale, 2006 ; 32 :531-5, cahier 2

« Les thymorégulateurs constituent la première ligne de traitement, avec en première intention le lithium ou dans certains pays **la lamotrigine**. Cet anticonvulsivant, aux multiples cibles pharmacologiques, aurait une efficacité supérieure au lithium dans la prévention des récives dépressives, mais pas maniaques (Calabrese et al., 2004).

# Antipsychotiques et TB



## Antipsychotiques utilisés dans le TB :



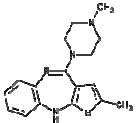
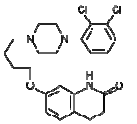
Olanzapine (ZYPREXA®),  
Rispéridone (RISPERDAL®),  
Aripiprazole (ABILIFY®),  
Quétiapine (XEROQUEL®),  
Asénapine (SYCREST®).



**NB : formes injectables pour ZYPREXA® et ABILIFY®  
pour situation d'urgence face à un épisode maniaque,  
pour contrôler rapidement l'agitation face à un patient  
non compliant**

# Antipsychotiques et TB

Les APA bénéficiant d'un bon recul d'évaluation dans le TB :

Antipsychotiques du TB	DCI	Spécialités	Présentations	Posologie moyenne adulte
 	<b>Olanzapine</b> 	<b>ZYPREXA®</b> <b>ZYPREXA</b> <b>VELOTABS®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cp 5 ; 7.5 ; 10mg</li> <li>• cp orodisp 5 ; 10 ; 15 et 20mg</li> <li>• Inj 10mg IM</li> </ul>	Entre 5 et 20mg/j
	<b>Aripiprazole</b> 	<b>ABILIFY®</b> <b>ABILIFY</b> <b>ORODISPERSIBLE®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cp 5 ; 10 ; 15mg</li> <li>• cp orodisp 10 ; 15mg</li> <li>• Inj 7.5mg IM</li> </ul>	Entre 5 et 30mg/j
	<b>Risperidone</b>	<b>RISPERDAL®</b> <b>RISPERDALORO®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cp 1, 2, 4mg</li> <li>• Sol buv 1mg/ml</li> </ul>	Entre 1 et 12-16mg/j

# Antipsychotiques et TB

- Indications :
  - Préventions récidives TB
    - olanzapine = 10mg/j.
    - aripiprazole = traitement à envisager dans la continuité de la prise en charge, par la même molécule, d'un accès maniaque et à la même posologie
  - Traitement d'un épisode maniaque
    - olanzapine = 15mg/j en monothérapie, 10mg/j en cas d'association
    - aripiprazole = 15 mg/jour, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée ; dose quotidienne maximale = 30 mg,
    - rispéridone = 1 à 6mg/jour, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée ; dose quotidienne maximale = 12-16 mg,

# Antipsychotiques et TB

- Indications :
  - Asénapine : SYCREST®

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Asénapine

### 1.2. Indications thérapeutiques

« SYCREST est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. »

SYCREST a eu un refus d'AMM en Europe dans le traitement de la schizophrénie<sup>1</sup>.

### 1.3. Posologie (cf. RCP)

« La posologie initiale recommandée de SYCREST en monothérapie est de 10 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être réduite à 5 mg deux fois par jour en fonction de l'évaluation clinique. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour. »

**SYCREST 5 mg, comprimé sublingual**

B/60 (CIP : 415 241-6)

B/100 (CIP : 579 353-1)

**SYCREST 10 mg, comprimé sublingual**

B/60 (CIP : 415 242-2)

B/100 (CIP : 579 354-8)

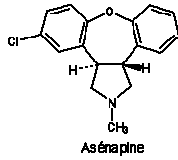
**Laboratoire LUNDBECK SAS**

Asénapine

Code ATC : N05AH05 (antipsychotiques)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 01/09/2010



**NOUVEAUTE**



# Asénapine (SYCREST®)

= Profil atypique « classique » ; structure est proche de celles de la clozapine et de l'olanzapine (présente une forte affinité pour un grand nombre de récepteurs sérotoninergiques (notamment 2A et 2C) & dopaminergiques (D2 et D3).

## asénapine (SYCREST®)

Un neuroleptique moins efficace et plus dangereux !

**PAS D'ACCORD**

Le dossier d'évaluation clinique de l'*asénapine* sublinguale dans les épisodes maniaques des patients atteints de trouble bipolaire ne comporte pas d'essai versus traitement de référence. Par ailleurs, la pertinence clinique de l'effet bénéfique observé dans certains essais cliniques est incertaine. L'*asénapine* présente le profil d'effets indésirables des neuroleptiques dits atypiques, auxquels s'ajoutent des hypoesthésies orales et des réactions d'hyper-sensibilité parfois graves. Elle expose à des dyskinésies tardives. Mieux vaut écarter ce médicament de sa panoplie thérapeutique.

Rev Prescrire 2012 ; 32 (342) : 255.

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Psychiatrie

Nouveau médicament

Novembre 2011

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**SYCREST** (asénapine), antipsychotique

**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires**

L'essentiel

- SYCREST a l'AMM dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.
- Il représente une option thérapeutique sans avantage supplémentaire établi.
- On regrette l'absence d'étude évaluant l'efficacité de l'asénapine en prévention des récives des troubles bipolaires.



# [ Antipsychotiques et TB

---



- Contre-indications
- Associations CI/Déconseillées
- Effets indésirables

# Le traitement des troubles bipolaires

E. HAFFEN<sup>(1)</sup>, D. SECHTER<sup>(1)</sup>

L'Encéphale, 2006 ; 32 :531-5, cahier 2

« Depuis quelques années, l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération s'est généralisée dans le traitement des troubles de l'humeur, en particulier des épisodes maniaques.

(...) en association avec les stabilisateurs de l'humeur pour accélérer l'effet antimaniaque. À ce jour, seule l'utilisation de l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone est validée par des études cliniques pour le traitement de la manie. La clozapine et la quétiapine sont en cours d'évaluation. Les patients présentant des formes cliniques sévères seront préférentiellement traités par lithium ou acide valproïque et antipsychotiques. Pour les patients dont l'expression symptomatique est moins intense, une monothérapie peut être proposée avec soit lithium, acide valproïque, olanzapine (APA\*\*) ou rispéridone orale (Hirschfeld et al., 2004).

\*\* AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (révision). Am J Psychiatry 2002 ; 159 (s4) : 1-50.

HIRSCHFELD R et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy : a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004 ; 161 : 1057-65.

## Les troubles bipolaires chez le sujet âgé

- = **Résumé** : L'opinion selon laquelle la pathologie maniacodépressive devient moins active avec l'avancée en âge est aujourd'hui remise en cause.

### Points clés

- Il est indispensable de différencier les patients atteints de troubles bipolaires depuis l'âge adulte qui vieillissent, des épisodes maniaques tardifs inauguraux survenant chez des patients âgés sans antécédents psychiatriques.
- Chez les patients âgés présentant une maladie bipolaire depuis l'âge adulte, les épisodes maniaques sont souvent atypiques et le pronostic évolutif est moins bon s'ils ont présenté dans leur vie de nombreuses récurrences. Le risque d'évolution démentielle demeure discuté.
- Les épisodes maniaques tardifs survenant chez des patients sans antécédents psychiatriques nécessitent de rechercher une pathologie somatique sous-jacente, en particulier neurologique.

Dans la manie caractéristique, la supériorité de l'efficacité du lithium reste indiscutable. Néanmoins, chez le sujet âgé, son utilisation est délicate : les contre-indications sont très nombreuses, la tolérance moins bonne et la surveillance difficile. **On utilise donc plutôt le valproate de sodium qui est bien toléré.**

Neuroleptiques mal tolérés ; **olanzapine privilégiée.**

Auteurs	Année	Prévalence des troubles après 60 ans
Wertham	1919	0,1 %
Roth	1955	0,6 %
Perris	1966	2,9 %
Winokur	1969	1,6 %
Loranger	1978	1,5 %
Glasser	1984	4,9 %
Yassa	1988	4,7 %
Snowdon	1991	12 %
Shulman	1999	4-18 %
Cassano	2000	5-19 %
Sajatovic	2002	5-19 % en hôpital gériatrique 10 % en maison de retraite

# Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature

R. DARDENNES, J. THUILE, C. EVEN, S. FRIEDMAN, J.-D. GUELFY (1)

L'Encéphale, 2006 ; 32 : 18-25, cahier 1

La parution de l'étude Global Burden of Disease a sans aucun doute marqué un tournant des politiques de santé publique.

En effet, cette étude a comparé l'ampleur du handicap créé par 200 maladies et causes de handicap. **Les maladies mentales se sont alors révélées parmi les principales causes de handicap dans la population mondiale.** En particulier, **le trouble bipolaire s'est révélé être la sixième cause mondiale de handicap pour la population âgée de 15 à 44 ans.**

TABLEAU I. — Études du coût pour la société du trouble bipolaire.

	Gupta <i>et al.</i> , 2002 (23)	Wyatt et Henter, 1995 (73)	Begley <i>et al.</i> , 2001 (9)
Pays	UK	USA	USA
Période	1998	1991	Vie entière
Population	59,4 M	252,2 M	Modélisation
Population d'âge ≥ 15 ans	48,9 millions	197,1	—
Prévalence BP	0,5 %	1,3 %	1,6 % <sup>a</sup>
N sujets atteints estimés	0,297 millions	2,5 millions	95 300 nouveaux cas en 1998 (sur 270,2 M d'habitants)
Coûts annuels			Vie entière
Coût direct (millions)	285 M€ (14 %)	7 570 M€ (17 %)	13 339 M\$ (56 %)
Dont hospitalisations	71 M€ (3,5 %)	2 350 M€ (5,2%)	1 824 M\$ (7,6%)
Coût indirects	1 770 M€ (86 %)	37 630 M\$ (83 %)	10 696 M\$ (44 %)
Total coût société	2 055 M€ (100 %)	45 210 M\$ (100 %)	24 000 M\$ (100 %)
<b>En euros</b>	<b>3 366 M€</b>	<b>38 881 M€</b>	<b>20 400 M€</b>
Coût/patient/an	6 919 £	18 084 \$	5 147 \$ <sup>b</sup> (\$ 1998)
<b>En euros</b>	<b>9 910 €</b>	<b>15 552 €</b>	<b>4 375 €</b>
Coût/habitant	34,6 £/hab	179,3 \$/hab	82,4 \$ <sup>c</sup> (\$ 1998)
<b>En euros</b>	<b>49,56 €/hab</b>	<b>154,2 €/hab</b>	<b>70,04 €/hab</b>



# CONCLUSIONS



## Les troubles bipolaires

- Type 1 : plusieurs épisodes maniaques ou mixtes et des épisodes dépressifs d'intensité variable
- Type 2 : plusieurs épisodes hypomaniaques et un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.
- Cyclothymie : forme atténuée de trouble bipolaire, nombreuses périodes dépressives modérées ou d'hypomanie

## Les traitements

- Lithium
- Antiépileptiques du TB : acide valproïque, valpromide, carbamazépine (+ lamotrigine)
- Antipsychotiques du TB : olanzapine, aripiprazole, rispéridone + nouveau = asénapine

# CONCLUSIONS



Vincent VAN GOGH



Friedrich NIETZSCHE



Hector BERLIOZ



Virginia WOOLF



Winston CHURCHILL

Kay R. Jamison

« Il n'est pas indispensable d'être atteint de troubles de l'humeur pour accomplir une œuvre de génie, et la plupart des maniaco-dépressifs ne sont pas particulièrement au-dessus du lot. Mais le fait est que les individus doués de créativité sont plus souvent atteints par ce type d'affection que la moyenne ».