

Traitement des comorbidités psychiatriques

Alcool et bipolarité

Pr P-M Llorca

Dr Audrey Schmitt-Dischamp

Introduction

- Co-morbidité :
 - Association de deux troubles (psychiques ou physiques) de façon plus fréquente que ne le voudrait la simple coïncidence.
- En ce qui concerne l'association des pathologies addictives à d'autres pathologies psychiatriques :
 - L'OMS a défini en 1995 cette co-morbidité comme «la co-occurrence, chez un même individu, d'un trouble lié à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble psychiatrique ». (*diagnosis dual*).

Introduction

- Recommandations des autorités de santé publique américaines :
 - récusent le terme de double diagnostic
 - privilégient la notion de troubles co-occurents (TCO), c'est-à-dire « la coexistence d'un ou plusieurs troubles psychiatriques et d'un ou plusieurs troubles liés à des substances ».

Introduction

- Pour évoquer un TCO, le diagnostic de chaque trouble doit pouvoir être porté indépendamment selon le DSM-IV et ne pas résulter simplement d'un cluster de symptômes de l'autre trouble
- Les critères du DSM-IV permettent d'établir la distinction entre :
 - TCO
 - troubles psychiatriques aigus induits par la prise de toxique (le trouble psychiatrique, pour être indépendant, doit être constitué avant l'usage de toxique et persister 4 semaines après l'arrêt de toxique).

Epidémiologie des TBP et Troubles liés à l'alcool

- Prévalence sur la vie entière du trouble bipolaire I et II dans la population générale :
 - 1.6 % dans l'étude NCS (Kessler 1994).
 - Elargissement de la définition du trouble bipolaire à un spectre plus large (troubles cyclothymiques, épisodes hypomaniaques induits par un traitement antidépresseur) :
 - prévalence sur la vie : de 3 à 6.5%.
-
- Troubles liés à l'alcool (abus ou dépendance) :
 - prévalence sur la vie de 13.5 % dans l'étude ECA et de 14.1% dans l'étude NCS.
 - Troubles liés à des substances la prévalence est de 26.6 %.

Prévalence (vie entière) des troubles en population générale

	Addiction			Trouble bipolaire		
Pop Générale USA	Mésusage Tous 26.6% Alcool 14% Drogues 6.1%	Abus Alcool 9.4% 4.4%	Dépendance Alcool 14.1% 7.5%	BPI 1.3%	BPII 1.6%	Spectre 6.5%

Données NCS Regier et al 1994

	Addiction			Trouble bipolaire		
Pop Générale Europe	Mésusage Tous:26.6% Alcool 5.7%	Abus Alcool 4.1%	Dépendance Alcool: 1.6%	BPI 0.5%	BPII 0.4%	Spectre 5.5%
	Cannabis: entre 0.8 et 11.2% Cocaïne: 0.1% à 3% Opiacés: 600 000 substitutions en Europe					

Données Lépine et al 2006; Angst J 1998; Fajutrao 2009 for review; OEDT 2008

Addiction	Population générale	Trouble bipolaire	
		BP I	BP II
Mésusage Abus Dépendance	17%	56%	
		40%	
<u>Alcool:</u> Mésusage	13.5% (6% abus, 8% dep)	44% (16% abus, 28% dep)	
Mésusage: Abus Dépendance		46%	39%
Drogues Mésusage		34%	

Prévalence vie entière comorbidité addictive trouble bipolaire : ECA (Epidemiological Catchment Area *Regier et al 1990*), 20291 personnes

Epidémiologie

- Les femmes atteintes de troubles bipolaires auraient beaucoup plus de risque que les hommes, comparativement à la population générale, de présenter une surconsommation d'alcool.
- Etude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) :
les jeunes femmes atteintes de troubles de l'humeur auraient un risque accru de présenter une surconsommation d'alcool



Recherche
systématique
d'un trouble
bipolaire chez
une femme
présentant un
abus ou une
dépendance à
l'alcool

Epidémiologie

- Les patients bipolaires ayant un problème de mésusage d'alcool auraient :
 - un âge de début du trouble bipolaire plus précoce,
 - seraient plus fréquemment hospitalisés pour des épisodes thymiques
 - présenteraient plus souvent de cycles rapides et des états mixtes
- La prévalence vie entière des troubles de l'humeur chez les sujets alcoolo-dépendants était d'environ 10 fois supérieure à celle de la population générale

L'étude NCS (National Comorbidity Survey) confirme ces observations

Conséquences de cette comorbidité

■ Les patients: des hommes mais....

- ▶▶ Plus souvent de sexe masculin, antécédents familiaux d'alcoolisme, plus de recherche de nouveauté, d'agressivité d'impulsivité
- ▶▶ Les femmes atteintes de troubles bipolaires plus de risque / hommes, de présenter une surconsommation d'alcool (*Frye et al 2003*)
- ▶▶ Recherche systématique TB chez une patiente alcoolodépendante
- ▶▶ Âge de début du trouble bipolaire plus précoce (20 vs 26)

■ Deux maladies: pronostic alourdi (*Vornik 2006*)

- ▶▶ Hospitalisations plus fréquentes (épisodes maniaques plus sévères)
- ▶▶ Présenteraient plus souvent des épisodes maniaques, manie dysphorique, cycles rapides et des états mixtes, cycles plus longs, périodes euthymiques plus brèves
- ▶▶ Suicide
- ▶▶ Dépendance plutôt qu'abus
- ▶▶ Complique l'approche thérapeutique
 - ▶▶ Réduction de l'observance
 - ▶▶ Interaction médicaments substances psychoactives
- ▶▶ Ajoute au pronostic du TB les conséquences psychiques, somatiques, sociales de l'alcoolisation.

Carences diagnostiques marquées

- Malgré sa fréquence cette comorbidité est difficile à dépister (Albanese et al 2006)
 - ▶ 50% d'erreur ou d'absence de diagnostic
 - ▶ 295 hommes admis pour traitement abus de substance, 85 bipolaires: 49% ne sont pas reconnus
 - ▶ Ces patients bipolaires sont alcool abuseurs (62%), cocainomanes (38%), dépendants des opiacés (26%)

■ Chez les patients dépendants

- ▶ le diagnostic de TB n'est porté qu'une fois sur deux, or dans 60% des cas addictions en premier

■ Chez les bipolaires

- ▶ Plus simple mais addictions sont mal repérées

■ Difficultés diagnostiques

- ▶ superposition symptomatique

→ **Intensifier le dépistage**



Comorbidité pathologies psychiatriques et addiction

Les enjeux et les défis du traitement

THE AMERICAN JOURNAL OF
PSYCHIATRY

Editorial

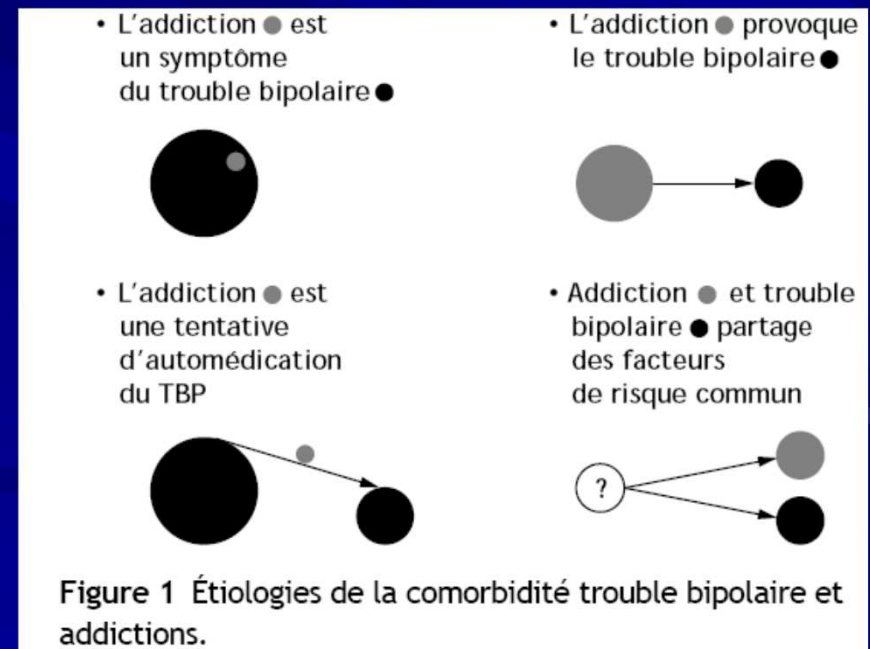
*Treatments for Alcohol dependence:
Rethinking the Role of Comorbidity and
Clinical Subtypes (Patkar et Li, 2010)*

- Comorbidités connues depuis longtemps mais peu/pas de guides thérapeutiques
 - Il faut associer les chimiothérapies et les psychothérapies
 - **Efficace si:**
 - Le diagnostic des troubles est réalisé (*Appleby et al 1997*)
 - Les patients adhèrent aux soins
 - **Or:**
 - Les patients présentant des comorbidités s'engagent peu, présentent une faible adhésion aux traitements en particulier sur long terme (*Tracy et al 1995*), motivation très instable (*Horsfall et al 2009*), progressent lentement (*Barrowclough et al 2006*)
- Le consensus (*Bellack et al 2006, Buckley 2006*)
 - *Dépistage routinier des comorbidités*
 - *Intégrer les traitements psychiatriques et addictologiques*
 - *Conceptualiser des thérapeutiques prenant en compte l'évolution fluctuante de la motivation*
 - *Les modèles de réduction des risques seraient plus appropriés que les modèles d'abstinence (en particulier en début de traitement)*
 - *Impliquer les proches*

Étiologies de cette comorbidité

- L'Alcoolisme/addiction est un **symptôme** du TB
- L'Alcoolisme/addiction est un moyen pour le patient de lutter contre les symptômes de la maladie (**automédication**).
- L'Alcoolisme/addiction est à **l'origine** du TB
- Alcoolisme/addiction et Trouble Bipolaire expriment un **facteur** de risque **génétique commun** sous jacent.

Gorwood et al 2008
Stakowski and Del Bello 2000



Clinique

- La comorbidité de l'alcoolodépendance avec le trouble bipolaire conduit à une invalidité sévère, à une morbidité et un risque accru de tentative de suicide (OR : 2.19, Potash et al 2000) et un risque plus élevé de suicide (Goldberg et al 2001),
- Les comorbidités :
 - sont plus difficiles à diagnostiquer
 - ont une moins bonne réponse au traitement
 - nécessitent de traitements plus complexes.



Si le diagnostic d'une alcoolodépendance apparaissant sur une bipolarité connue semble à priori aisé, la situation opposée, n'ira pas de soi

Les Points clés

■ Intensifier le diagnostic de la comorbidité

▶▶ Trouble bipolaire chez les patients addicts en particulier alcool

▶▶ Anamnèse:

- ▶▶ Antécédents familiaux de bipolarité
- ▶▶ Antécédents personnels d'épisodes maniaques, hypomanie, cyclothymie
- ▶▶ Effets recherchés lors de la prise
- ▶▶ Effets provoqués: desinhibition, Ivresses « théâtrales », désespoir profond

▶▶ Utilisations d'échelles spécifiques

- ▶▶ Mood Disorder Questionnaire: MDQ (Hirschfeld 2007)
- ▶▶ MDQ + 5 (Sanofi ®): (Swann et al 2005)
 - ▶▶ Préciser la survenue des épisodes maniaques ou hypomaniaques par rapport aux périodes d'alcoolisation
 - ▶▶ Antécédents familiaux de bipolarité
 - ▶▶ Antécédents familiaux de Suicide
 - ▶▶ Antécédents de dépression dans l'adolescence
 - ▶▶ Antécédents d'hyperactivité dans enfance adolescence

▶▶ Relever les consommations de substances chez les patients bipolaires

Identification de dimensions cliniques particulières

- Chez les sujets présentant un trouble bipolaire, l'abus de substance serait associé de façon préférentielle à :
 - La recherche de nouveauté (Henry et al 1999)
 - La recherche de sensation (Bizzari et al 2007)
- L'identification de ces traits de personnalité spécifiques chez les patients bipolaires doit être associée à une surveillance du risque d'abus de substance lors de la prise en charge

Prise en charge

- Cure de sevrage :
 - temps premier de la prise en charge de l'abus et de la dépendance
 - Nécessité accompagnement psychothérapique sociothérapie et chimiothérapique
 - Objectif à atteindre (dépendance) : arrêt de la consommation.
 - Ambulatoire si possible.
 - Dans le cas d'une association à un trouble bipolaire diagnostiqué : hospitalier pour favoriser, après sevrage, l'introduction d'une chimiothérapie spécifique.

Pharmacothérapie

- Essais cliniques :
 - la plupart d'entre eux concernant le trouble bipolaire et l'alcoololo-dépendance ont exclu systématiquement les co-occurrences « risquées », afin de réduire les sources de désaccord diagnostique
 - A part l'étude récente de Salloum et al. (2005), nous manquons d'études contrôlées valides concernant le traitement des patients bipolaires souffrant d'alcoololo-dépendance.

Le traitement idéal dans l'association trouble bipolaire addiction (Kosten and Kosten 2004)

New Medication Strategies for Comorbid Substance Use and Bipolar Affective Disorders

Thomas R. Kosten and Therese A. Kosten

■ Le traitement idéal doit

- ▶▶ Traiter les symptômes du trouble bipolaire
- ▶▶ Améliorer les symptômes de sevrage
- ▶▶ Diminuer le *Craving*
- ▶▶ Prévenir la rechute et la reprise de consommation
- ▶▶ Avoir peu de risque d'induire une dépendance (attention aux benzodiazépines) et avoir une forme galénique ne permettant pas d'être détournée
- ▶▶ Pouvoir être utilisé en un minimum de prises quotidiennes
- ▶▶ Être bien toléré et avoir peu d'effets indésirables

Lithium

Le carbonate de lithium a été inefficace pour diminuer la consommation d'alcool dans un grand essai multicentrique (Dorus et al, 1989)

- Faible efficacité du lithium dans la comorbidité du trouble bipolaire avec l'alcoolodépendance (Bowden, 1995).
- Le lithium ne serait pas efficace dans certaines formes cliniques bipolaires telles que le trouble dysphorique, mixte, ou à cycles rapides, surreprésentées parmi les patients alcoolodépendants bipolaires (Dilsalver et al 1993, McElroy et al 1992)
- La présence d'un mésusage de substance serait prédicteur d'une mauvaise réponse au traitement par lithium chez les patients bipolaires (Brady et al 2002).

Anticonvulsivants et alcoolo-dépendance

- Carbamazépine (Mueller et al 1997), Topiramate, et Divalproate de sodium peuvent être utilisés dans le traitement de l'alcoolo-dépendance non comorbide :
 - Johnson et al. (2003) : avantage du topiramate par rapport au placebo dans les multiples dimensions de consommation d'alcool
 - Brady et al (2002): avantage du valproate comparativement au placebo dans la rechute dans des formes cliniques marquées par de fortes et irrépessibles consommations (craving, dipsomanie).
 - Efficacité du valproate dans le traitement des symptômes aigus et sévères du syndrome de sevrage alcoolique (Davis et al 2000, Reoux et al 2001).

Anticonvulsivants pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Brady et al. (1995) étude ouverte
 - 9 patients bipolaires(DSM-III-R) toxicodépendants (dont 5 alcoolo-dépendants) pendant 16 semaines.
 - Efficacité du **valproate** sur les crises maniaques et dépressives, et pour réduire la consommation
- Albanese et al. (2000) :
 - essai en ouvert, utilisant le **valproate** chez 20 patients toxicodépendants présentant des troubles de l'humeur.
 - Certains patients ont réduit l'état de manque et, selon les rapports individuels des patients, tous sont restés abstinents

Anticonvulsivants pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Saloum et al (2005)
 - efficacité du **divalproate de sodium** pour réduire la consommation d'alcool et stabiliser l'épisode aigu bipolaire I chez des patients ayant une comorbidité avec une dépendance alcoolique (critères DSM-IV)
 - Le divalproate de sodium y était administré en complément des traitements thymorégulateurs en cours, et notamment du lithium
 - Les patients du groupe divalproate ont diminué leur forte consommation d'alcool, de façon significativement plus importante que ceux du groupe placebo ($p = 0,02$), avec une tendance à consommer moins de verres par jour de forte consommation

Anticonvulsivants pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Calabrese et al. (2003)
 - 90 bipolaires alcoolodépendants, traités avec l'association de valproate avec du lithium, montrent une réduction significative de la sévérité de l'alcoolodépendance, ainsi que des effets antimaniaques

Anticonvulsivants pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Lamotrigine
 - Rubio et al (2006) :
 - 28 patients ambulatoires avec un diagnostic de TBP et dépendance à l'alcool (DSM IV) (TBP I n = 21 et TBP II n = 7),
 - Ajout Lamotrigine au traitement en cours (max 300 mg/j)
 - Evaluation initiale Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) puis HAM-D, YMRS, BPRS), Severity of Alcohol Dependence Scale, Visual Analogue Scale for Craving severity (VASC)
 - Mesure CDT
 - Amélioration significative sur :
 - HAM-D, YMRS, et BPRS
 - Craving and CDT ($p < 0.001$)

Anticonvulsivants pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Intérêt spécifique du valproate
- Nécessité d'une surveillance hépatique importante
 - Qq cas d'hépatotoxicité ont été cités dans cette population (Dreifuss et Langer 1987, Dreifuss et al 1987, Kalapos 2002)

Antipsychotiques pour l'association alcoolo-dépendance/TBP

- Haloperidol:
 - bénéfique thérapeutique chez des sujets alcoolo-dépendants (Modell et al 1993)
 - utilisation limitée du fait de ses effets extrapyramidaux
- Olanzapine :
 - ne diminue pas significativement la consommation d'alcool chez les patients alcoolo dépendants (Guardia et al 2004)
 - diminue le seuil epileptogène (Deshauer et al 2000, Bhanji et al 2005).

Polypharmacothérapie

- Kosten et Kosten (2004) :
 - Intérêt éventuel des associations anticonvulsivant/antipsychotique :
 - Nécessité d'identifier des symptômes cibles
 - Risque de mauvaise tolérance
 - Risque de l'emploi des BZD (*fréquemment utilisés dans les TBP*)....
 - Intérêt à démontrer des nouvelles molécules ayant une action modulatrice GABA :
 - Gabapentine, tiagabine...

En Bref, les traitements pharmacologiques

- Beaucoup d'études ouvertes, Peu d'études double aveugle (*Salloum et al 2005, Geller et al 1998, Brady et al 2002*)

▶▶ Lithium:

- ▶▶ A part Geller et al (1998) pas d'études Randomisées, double aveugle, placebo contrôlées
- ▶▶ Peut être du fait de faible efficacité du Li⁺ dans études 457 Vétérans (*Dorus 1989*) sur efficacité du Li⁺ dans réduction consommation alcool dans les troubles de l'humeur
- ▶▶ Faible efficacité du Li⁺ dans formes bipolaires mixtes, dysphoriques ou cycles rapides souvent rencontrées en association avec les addictions (*Mc Elroy et al 1992*)
- ▶▶ La présence d'un mésusage serait un critère de mauvaise réponse au Li⁺ (*Brady et al 2002*)

▶▶ Valproate

- ▶▶ Intérêt du valproate dans traitement du sevrage alcool (*Reoux et al 2001* 36 patients), Prévention de la rechute (*Longo et al 2002* 16 patients , *Reoux et al 2007* , Double Aveugle 32 patients), hallucinations (*Aliyev et Aliyev 2008*)
- ▶▶ Bonne tolérance (hépatique) malgré addiction comorbide (Alcool) (*Salloum et al 2005, Salar et al 2007*) dans les études précitées

En Bref, les traitements pharmacologiques

- Beaucoup d'études ouvertes, Peu d'études double aveugle (*Salloum et al 2005, Geller et al 1998, Brady et al 2002*)

- ▶▶ Topiramate

- ▶▶ Case reports Bipolaires Alcool
- ▶▶ Efficacité démontrée (DA vs pcb multicentrique) dans réduction des alcoolisations à 14 semaines chez 371 patients alcoolodépendants (Johnson et al 2007)
- ▶▶ Efficacité controversée dans trouble bipolaires (Kushner et al 2006)

- ▶▶ Gabapentin

- ▶▶ Trop peu de résultats

- ▶▶ Neuroleptiques atypiques: manque de données

- ▶▶ Des données issues de la pratique prometteuses sur la quetiapine, mais pas de résultats concluant sur étude clinique randomisée double aveugle (Brown et al 2008), usage détourné? (Swann 2010)
- ▶▶ Aripiprazole: efficacité sur réduction du craving en étude ouverte (Brown 2005)
- ▶▶ Risperidone: étude randomisée comparable au valproate LP
- ▶▶ Olanzapine pas de données concluantes

Conférence de Consensus

- Modalités d'accompagnement du sujet alcoololo dépendant après un sevrage. (Paris 2001)
 - Question 4 : Quelle attitude adopter en cas d'association à d'autres troubles?
 - Dépression : pas de réponses spécifique concernant le trouble bipolaire dans la version courte de la conférence
 - Réponse des experts : « *en cas de trouble bipolaire de l'humeur, un traitement thymorégulateur est indiqué* » (p 315)

Recommandations

■ APA 2006

- ▶▶ Suggestion de l'utilisation du Valproate pour le traitement de la comorbidité alcoolodépendance-trouble bipolaire

American Psychiatric Association.

Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, 2nd edition,.

*In:([wwwpsychorg/psych_pract/treatg/pg/prac_guidecfm](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guidecfm)),
2006.*

■ Société Française d'Alcoologie (*Paris 2001*)

- ▶▶ Conférence de consensus modalité d'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage: en cas de trouble bipolaire de l'humeur un traitement thymorégulateur est indiqué (p 315)

■ Spanish Working Group 2008

- ▶▶ Psychoéducation, TCC

Au total

Tableau 1. *Recommandations pour la prise en charge d'un Trouble Bipolaire en comorbidité avec l'alcoolodépendance*

-
- Réduire la consommation d'alcool à la normale ou, en cas d'échec, procéder à un sevrage alcoolique.
 - Suite au sevrage, le patient bipolaire alcoolodépendant doit être pris en charge de façon simultanée pour l'alcoolodépendance et le trouble bipolaire. Utiliser de préférence le valproate.
 - Faire reconnaître au patient les interactions des troubles en insistant sur le risque dépressif
 - Rationaliser le mythe de l'alcool comme auto médication (11)
 - Psycho-éducation centrée sur les situations favorisant la survenue d'épisodes thymiques et d'usage de toxiques
 - Évaluer la non observance mais aussi le mésusage du traitement
-

Brousse et al 2008

ANTIDEPRESSEURS

Classification chimique

- Antidépresseurs tricycliques
 - Ils constituent une famille chimique homogène, possédant une parenté structurale avec les phénothiazines
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Antidépresseurs non tricycliques et non IMAO, IRS et autres

Propriétés

- Tous les antidépresseurs ont en commun leur aptitude à corriger l'humeur dépressive dans un délai de 15 jours à quelques semaines
- Autres propriétés :
 - **sédative ou anxiolytique** pour certains composés dits antidépresseurs sédatifs ;
 - - **psychostimulante**, pour d'autres composés dits antidépresseurs désinhibiteurs ou psychotoniques ou psychostimulants

Mécanisme d'action

- Interaction avec les systèmes de catécholamines : sérotonine, noradrénaline, dopamine
- Interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission

Effets thérapeutiques et indications

- Action sur l'humeur ou thymoanaleptique ou antidépressive
- Action sur l'anxiété
- Activité de stimulation psychomotrice
- Action hypnotique
- Action sur la douleur

Indications

- Etats dépressifs
 - Etat dépressif majeur
 - Etat dépressif majeur avec mélancolie
 - Etat dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques
 - Dépression anxieuse ou agitée
 - Dépression inhibée
 - Dépression d'involution
 - Etat dépressif associé à des troubles anxieux
 - Etat dépressif associé à une personnalité pathologique
 - Dépression saisonnière
 - Dépressions au cours des psychoses chroniques

Autres Indications

- Trouble panique et agoraphobie
- Anxiété généralisée
- Trouble obsessionnel compulsif
- Phobie sociale
- Etat de stress post-traumatique

Autres Indications

- Trouble des conduites alimentaires
- Maladies psychosomatiques
- Alcoolisme et toxicomanie
- Troubles du sommeil
- Affections neurologiques
 - Céphalées et migraines
 - Narcolepsie, catalepsie
 - Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens
 - Pathologie générale
- Syndromes douloureux

Effets secondaires

- Fatigue
- Anxiété ou recrudescence anxieuse
- Troubles de la vigilance et du sommeil
- Levée de l'inhibition psychomotrice et suicide
- Virage maniaque de l'humeur
 - Le virage maniaque impose l'arrêt du traitement antidépresseur et la mise sous lithium et/ou neuroleptique
- Confusion mentale
- Délire

Autres EI

- Effets secondaires neurologiques
 - Tremblement
 - Modifications électroencéphalographiques (EEG) et épilepsie
- Effets digestifs
- Effets cardiovasculaires
- Troubles génito-urinaires
- Troubles oculaires
- Troubles métaboliques
- Accidents rares

Mise en place d'un traitement AD

- Choix en fonction des ATCD éventuels et de la polarité clinique recherchée
- Première intention : Sérotoninergique ou nouvelle génération
- Dose efficace d'emblée
- Traitement adjuvant anxiolytique éventuellement
- Évaluation au bout de 2 à 3 semaines
- Nécessité d'évaluer la présence de manifestations d'hypomanie

Durée d'un traitement

- 6 à 8 mois après la disparition de la symptomatologie (soit environ 1 an de traitement)
- En cas d'épisodes antérieurs, intérêt du maintien du traitement sur une longue période
- Maintien de la posologie efficace

Les antidépresseurs

- Tolérance, pharmacodépendance et sevrage
 - Tolérance aux effets sédatifs et anticholinergique
 - Dépendance physique et psychologique faible ou absente

Antipsychotiques

Critères de définition d'un neuroleptique

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité, de l'agitation
- Action réductrice des psychoses aiguës et chroniques
- Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante (action anti D2 prédominante).

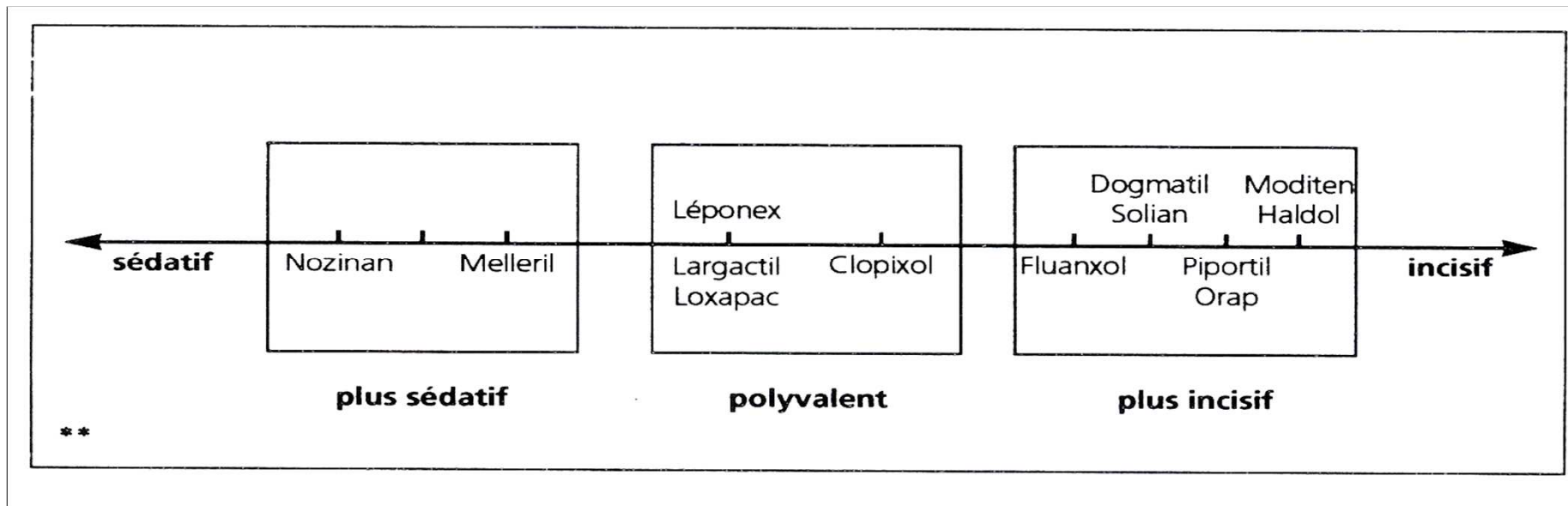
CLASSIFICATIONS DES NEUROLEPTIQUES

- Classification chimique
 - phénothiazines réparties en trois sous groupe :
aliphatiques (Largactil®, Nozinan®, Tercian®),
pipérazinées (Moditen®, Trilifan®) et pipéridinées
(Melleril®, Piportil®, Neuleptil®)
 - butyrophénones (Haldol®).
 - thioxanthènes (Clopixol®, Fluanxol®).
 - Diphénylbutylpipéridines (Orap®).
 - dibenzodiazépines (Leponex®), dibenzooxazépines (Loxapac®).
 - benzamides substitués (Solian®, Dogmatil®, Tiapridal®).

Les NL atypiques

- Activité antipsychotique = aux anciens NL avec minimum d'effets neurologiques
- Meilleure acceptation des patients
- Effets sur la cognition et l'humeur

- **Classifications selon l'effet clinique**



MODE D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES

- Les neuroleptiques induisent plusieurs modifications biochimiques centrales :
 - ils augmentent la vitesse de renouvellement de la dopamine.
 - ils inhibent la stimulation de l'adényl-cyclase membranaire dopamine dépendante.
 - ils déplacent les agonistes dopaminergiques de leurs sites de liaison spécifiques.
 - ils augmentent les concentrations circulantes de prolactine.

EFFETS THERAPEUTIQUES DES NEUROLEPTIQUES ET DES ANTIPSYCHOTIQUES

- Effet sédatif
- Effet antipsychotique
- Effet antidéficitaire
- Effets propres des neuroleptiques
atypiques : action cognitive, thymique

Effets Indésirables

- Effets indésirables psychiques
 - Le syndrome d'indifférence psychomotrice
 - La somnolence
 - Les accès d'angoisse et les réactivations délirantes peuvent survenir en cas de traitement excessivement désinhibiteur
 - Les symptômes dépressifs.
 - Les accès confuso-oniriques

Effets Indésirables

- Effets indésirables neurologiques
 - Les effets extrapyramidaux.
 - Les plus précoces à survenir sont les dystonies ou dyskinésies aiguës
 - Les syndromes parkinsoniens parfois appelés «parkinsonisme » se caractérisent par une akinésie, un tremblement de repos et d'action, une hypertonie musculaire de type plastique (signe de la roue dentée), une perte des mouvements automatiques (balancement des bras à la marche), un réflexe nasopalpebral inépuisable.
 - L'akathisie est l'incapacité à maintenir même brièvement une position stable
 - les dyskinésies tardives

Effets Indésirables

- Autres effets indésirables
 - Les hypotensions artérielles
 - Les effets anticholinergiques (constipation, trouble de l'accomodation, bouche sèche, rétention urinaire, confusion, sédation..)
 - Une discrète hyperthermie est fréquemment observée, de mécanisme central
 - Des troubles de l'activité sexuelle
 - L'hyperprolactinémie
 - La prise de poids

Incidents, accidents

- Problèmes cutanés et oculaires
- Des effets hématologiques
- Les accidents digestifs
- syndrome malin est rare (moins de 0,5 % d'incidence)

Contre-indications

- On considère classiquement que les neuroleptiques n'ont pas de contre-indications absolues, mais dans de nombreux cas une prescription prudente est requise
- Précautions : parkinson, sep, glaucome, adénome prostatique

Indications psychiatriques classiques

- Les indications majeures et indiscutées sont les états psychotiques aigus et chroniques.
- Les phases aiguës de la psychose maniaco-dépressive nécessitent fréquemment le recours à un neuroleptique à titre adjuvant :
 - pour calmer l'agitation maniaque, éventuellement en association avec un traitement antimaniaque spécifique (lithium ou acide valproïque)
 - pour limiter le risque de passage à l'acte et permettre une sédation sur la douleur morale des phases mélancoliques, durant le délai d'action des antidépresseurs.

Conduite du traitement

- Mise en place du traitement
 - Le produit est choisi en fonction de la symptomatologie prédominante, de la réponse clinique et de la tolérance initiale
 - Le grand nombre de produits disponibles fait intervenir l'expérience du praticien, la bonne connaissance de quelques neuroleptiques étant préférable au maniement approximatif d'une large gamme.
 - La mise en place du traitement nécessite l'évaluation des contre-indications relatives évoquées. Ceci passe par un examen clinique mais également un ECG, si besoin un Fond d'œil, voire dans certains cas un EEG.

Durée d'un traitement

- Traitement au long cours
 - Il est actuellement préconisé, afin de prévenir le risque de rechute, de traiter par neuroleptiques ou antipsychotique pendant :
 - six à douze mois pour un épisode psychotique aigu isolé
 - un à deux ans après un premier épisode schizophrénique
 - cinq ans au moins lors d'une schizophrénie confirmée avec plusieurs épisodes féconds.

Durée de traitement

- En pratique, il est licite de ne pas diminuer la posologie d'un traitement efficace avant trois mois de stabilité
- Une forme à *action prolongée* (NAP) peut être indiquée dans certaines situations, avec pour avantage une meilleure évaluation de la compliance.

Normothymiques

Différentes molécules

- Lithium
- Carbamazépine
- Valproate

- Autres antiépileptiques : lamotrigine, gabapentine, topiramate

Mécanisme d'action

- Interaction avec les systèmes de catécholaminergiques
- Action sur les second messagers
- Notion d'action anti-kindling

Indications

- Action normo-thymique prophylactique
- Action anti-dépressive
- Action anti-maniaque

- Action sur les manifestations d'impulsivité

Effets indésirables

- Li :
 - Thyroïde (risque hypo)
 - Atteinte glomérulaire
 - Risque de surdosage (manifestations neurologiques, troubles de la conscience).
Augmentation en cas de déshydratation

Effets indésirables

- CBZ :
 - Agranulocytose
 - Induction enzymatique hépatique
 - Risque tératogène
 - Risque de surdosage (pb neurologiques)
- Valproate :
 - Atteinte hépatique
 - Risque de surdosage

Mise en place

- Critères de choix : Li en première intention (à réévaluer)
- Pb cycles rapides ou polarité du trouble
- Mise en place par augmentation progressive de dose avec monitoring des taux

Surveillance

- Li :
 - Pendant mise en place Li plasmatique une fois par mois
- Surveillance :
 - Li plasmatique une fois par 3 mois
 - T3, T4, TSH une fois par an
 - Créatinine sanguine Une fois par an

Surveillance

- CBZ : NFS, bilan hépatique, CBZ plasmatique une fois par an
- Valproate : Taux sanguin, bilan hépatique une fois par an

Durée du traitement

- Traitement au long cours
- Réévaluation en fonction de la stabilisation clinique
- Pb des traitements associés

Les stabilisateurs de l'humeur

- Lithium, carbamazépine, acide valproïque
- Dépourvus d'effets euphorisants, faible potentiel d'abus
- Le lithium: pas de dépendance psychologique, parfois dépendance physique