

لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTÉ DE MÉDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs
dans la prise en charge des patients bipolaires du Service de Psychiatrie du
CHU-Tlemcen**

Présenté par :

Khadir Sarra

Lafendi Meriem

Soutenu le 22 Octobre 2020

Le Jury

Président :	Pr. H. Boucif	Maître de conférences A en Psychiatrie
Membres :	Dr. S. Guendouz	Maître-assistante en Pharmacologie
	Dr. N. Fekkar	Assistante en Psychiatrie
	Dr. D. Miloud Abid	Maître-assistante en Toxicologie
Encadreur:	Dr. F.Z Benabed	Maître-assistante en Pharmacologie
Co-encadreur :	Dr. A. Hadjij	Assistante en Psychiatrie

Année universitaire 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Nous dédions ce modeste travail à nos parents
à qui nous devons toute notre reconnaissance.*

Meriem & Sarra

REMERCIEMENTS

A notre encadrante,

Dr. Fatema Zohra Benabed,

Nous avons été chanceuses de vous avoir comme encadrante pour ce mémoire. Merci pour votre bonne humeur, votre bienveillance et pour la confiance que vous nous avez accordées. Ce mémoire a pu aboutir grâce à vos conseils et votre dévouement ; malgré tous les imprévus que nous a réservés cette année. Les moments que nous avons partagé resteront un excellent souvenir et nous espérons que nos chemins continueront de se croiser. Veuillez recevoir l'expression de notre plus profonde gratitude.

A notre co-encadrante,

Dr. Ahlem Hadjij,

Nous vous remercions pour votre sympathie et de votre aide lors de ce travail. Merci d'avoir accepté de collaborer à ce mémoire.

Au président du jury,

Pr Hassane Boucif,

Merci de l'intérêt que vous avez porté à notre travail et de l'accueil que vous nous avez réservé au sein de votre service. Nous sommes reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites de présider ce mémoire.

Aux membres du jury,

Dr. S Guengouz,

Dr.D. Miloud Abid,

Dr. N. Fekkar,

Nous vous remercions pour votre soutien et votre sympathie tout au long de ce travail et sommes honorées que vous ayez accepté de l'évaluer.

A toute l'équipe du Service de Psychiatrie, merci pour l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé et d'avoir partagé avec nous votre amour pour cette belle spécialité qui nous a enrichi tant sur le plan professionnel que personnel.

Nous remercions également le Service de Toxicologie pour sa disponibilité, sans quoi cette étude n'aurait pu voir le jour.

Un remerciement particulier a Pr. Nabil Borsali qui nous a apporté son aide avec dévouement et bonne humeur.

Enfin, nous remercions chaleureusement nos amis pour tous ces bons moments que nous avons passé ensemble. Sans vous, nos années universitaires n'auraient pas été aussi belles.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
TABLE DES MATIERES	III
LISTE DES FIGURES	I
LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
INTRODUCTION	VI
PARTIE THEORIQUE.....	8
CHAPITRE 1 : Aspects Cliniques des Troubles Bipolaires.....	9
I. Histoire des Troubles bipolaires	10
II. Définition.....	11
III. Epidémiologie	11
III.1 Généralités.....	11
III.2 Prévalence : des chiffres à considérer avec prudence.....	12
III.3 Santé publique et taux de mortalité	12
III.4 Comorbidités	13
IV. Etiopathogénie	13
IV.1 Hypothèse neurobiologique.....	14
IV.2 Hypothèse Génétique	14
IV.3 Hypothèse neuroendocrinologique	15
IV.4 Facteurs environnementaux.....	15
IV.5 Facteurs immuno-inflammatoires.....	15
V. Classifications cliniques et diagnostic.....	15
V.1 Les épisodes thymiques	15
V.1.1 L'épisode maniaque.....	16
V.1.2 L'épisode hypomaniaque	17
V.1.3 L'épisode dépressif.....	17
V.1.4 L'épisode mixte	18
V.1.5 Symptômes associés	18
V.2 Les différentes formes du TB.....	18
V.2.1 Type I.....	19
V.2.2 Type II.....	19
V.2.3 Trouble cyclothymique	20
V.2.4 Type III et III ½ : Les troubles bipolaires par abus de substances	20
V.2.5 Autres.....	21

CHAPITRE II : Prise en charge des Troubles Bipolaire	22
I. Objectifs de la prise en charge.....	23
II. Traitements médicamenteux	23
II.1 Les Thymorégulateurs conventionnels	24
II.1.1 Sels de lithium :	24
II.1.2 Anticonvulsivants	27
II.2 Antipsychotiques	31
II.3 Stratégies thérapeutique	34
II.3.1 Traitement des épisodes thymiques aigus	35
II.3.2 Traitement prophylactique au long cours.....	36
III. Traitements non médicamenteux	37
III.1 Traitements psychosociaux	37
III.2 Thérapies de stimulation	37
III.2.1 L'électroconvulsiothérapie (ECT).....	37
III.2.2 Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT).....	38
IV. Difficultés de la prise en charge.....	38
IV.1 Difficultés liées à la maladie	38
IV.2 Difficultésliées au marché pharmaceutique algérien	38
CHAPITRE III : Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique	40
I. Définition	41
II. Justification de l'intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique	41
III. Médicaments éligibles au Suivi Thérapeutique Pharmacologique	42
IV. Situations motivant le recours à un Suivi Thérapeutique Pharmacologique	43
V. Processus du Suivi Thérapeutique Pharmacologique.....	44
V.1 La phase pré-analytique :.....	44
V.2 La phase analytique :	45
V.2.1 Les Techniques immunologiques	45
V.2.2 Les Techniques chromatographiques.....	46
V.3 La phase post-analytique	47
VI. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs.....	47
VI.1 Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'Acide Valproïque.....	48
VI.1.1 Eléments de métabolisme et de variabilité	48
VI.1.2 IAM pouvant influencer les concentrations d'AV	50
VI.1.3 Fourchettes thérapeutiques.....	50
VI.2 Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Carbamazépine	52

VI.2.1	Eléments de métabolisme et de variabilité	52
VI.2.2	IAM pouvant influencer les concentrations de la CBZ	53
VI.2.3	Fourchettes thérapeutiques.....	53
PARTIE PRATIQUE.....		55
CHAPITRE I : Matériel et méthode.....		56
I.	Contexte et objectifs	57
II.	Population et méthodes.....	57
II.1	Type et lieu de l'étude.....	57
II.1.1	Type d'étude	57
II.1.2	Lieu d'étude.....	58
II.2	Population étudiée	58
II.2.1	Critères d'inclusion	58
II.2.2	Critères de non inclusion.....	59
II.2.3	Taille de l'échantillon	59
II.3	Matériel utilisé.....	59
II.3.1	Petit matériel et consommable.....	59
II.3.2	Appareil de mesure : Viva E (Siemens)	60
II.3.3	Les réactifs.....	61
II.3.4	Les réactifs de dosage	61
III.	Protocole expérimental.....	63
III.1	Intégration au sein de l'équipe médicale.....	63
III.2	Recueil des patients	64
III.3	Etape pré analytique.....	64
III.3.1	Le moment du prélèvement.....	65
III.3.2	Conditionnement du prélèvement.....	65
III.4	Etape analytique	66
III.4.1	Calibration.....	66
III.4.2	Procédure de dosage	66
III.5	Etape post-analytique.....	67
III.6	Analyse des données	69
III.6.1	Analyse descriptive.....	69
III.6.2	Analyse statistique	69
Chapitre II : Résultats.....		71
I.	Description de la population.....	72
I.1	Répartition des patients selon le genre.....	72

I.2	Répartition des patients selon l'âge	72
I.3	Répartition des patients selon l'état civil	73
I.4	Répartition des patients selon le niveau d'instruction	73
I.5	Répartition des patients en fonction du poids	74
I.6	Répartition des patients selon la nature du traitement thymorégulateur	74
I.7	Répartition des dosages en fonction de la visée du traitement	75
I.8	Répartition des patients selon la durée de traitement	75
I.9	Répartition des dosages selon la posologie du traitement thymorégulateur ...	76
I.10	Répartition des dosages en fonction de la raison motivant le STP	77
I.11	Répartition des dosages en fonction de l'état clinique du patient	77
II.	Concentrations sanguines observées	78
II.1	Répartition des concentrations en fonction de l'intervalle thérapeutique	78
II.2	Répartition des concentrations en fonction de la posologie	80
II.3	Facteurs corrélés aux concentrations dans la fourchette thérapeutique	83
II.3.1	Corrélation avec l'AV	83
II.3.2	Corrélation avec la CBZ	84
III.	Interventions pharmaceutiques	86
III.1	Interventions pharmaceutiques liées à une concentration infra-thérapeutique	87
III.2	Interventions pharmaceutiques liées à un problème d'observance	89
III.3	Cas particulier de l'initiation du traitement	90
	CHAPITRE III : Discussion	92
	CONCLUSION & PERSPECTIVES	97
	BIBLIOGRAPHIE	99
	Annexe	107

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Frise chronologique résumant l'histoire de la maladie bipolaire	10
Figure 2. Une femme diagnostiquée en épisode maniaque. Lithographie, J. Williamson, 1892. Crédit : WellcomeCollection	16
Figure 3. Une femme diagnostiquée comme souffrant de mélancholie. Lithographie, 1892, J. Williamson. Crédit : Wellcome Collection.....	17
Figure 4. Classification des troubles thymiques selon le DSM-V.	19
Figure 5. Représentation des troubles bipolaires de Type I. Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002	19
Figure 6. Représentation des troubles bipolaires de type II. Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002	20
Figure 7. Représentation des troubles cyclothymiques. Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002.....	20
Figure 8. Représentation des troubles bipolaires de type III et III ½. Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002	21
Figure 9. Thymorégulateurs orientés dépression.	24
Figure 10. Thymorégulateurs orientés manie.....	24
Figure 11. Recommandations formalisées d'experts publiées par l'AFBPN concernant le traitement des TB	34
Figure 12. Molécules ayant un effet préventif des récurrences chez les patients à polarité maniaque, dépressive ou indéterminée, selon les recommandations de l'AFBPN.....	36
Figure 13. Processus du STP.....	44
Figure 14. Illustration de l'absence de la linéarité dose-concentration	48
Figure 15. Les voies métaboliques de l'AV	49
Figure 16. Variations des concentrations plasmatiques entre les individus.....	49
Figure 17. Relation entre les concentrations d'AV libres (α) et l'albuminémie	50
Figure 18. Métabolisme de la CBZ	52
Figure 19. Les valeurs plasmatiques de la CBZ, CBZ-E, chez les 13 patients bipolaires.....	53
Figure 20. Appareil de mesure : Viva E (Siemens).....	60
Figure 21. Réduction du NAD ⁺ lors de l'hydrolyse du substrat	60
Figure 22. Schéma de la réaction enzymatique de la méthode EMIT	61
Figure 23. Courbe d'étalonnage.....	66
Figure 24. Interface de l'application TDM Calculator	69
Figure 25. Répartition des patients selon le genre.....	72
Figure 26. Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge	72
Figure 27. Répartition des patients selon l'état civil.....	73
Figure 28. Répartition des patients selon leur niveau d'instruction.....	73
Figure 29. Répartition des patients en fonction du poids	74
Figure 30. Répartition des patients selon la nature du traitement thymorégulateur.....	74
Figure 31. Répartition des dosages en fonction de la visée du traitement.....	75
Figure 32. Répartition des patients selon la durée de traitement	75
Figure 33. Répartition des dosages d'AV selon la posologie (mg/j)	76
Figure 34. Répartition des dosages de CBZ selon la posologie (mg/j)	76
Figure 35. Répartition des dosages en fonction de la raison motivant le STP.....	77
Figure 36. Répartition des dosages en fonction de l'état clinique du patient	77

Figure 37. Répartition des concentrations en fonction de l'intervalle thérapeutique	78
Figure 38. Répartition des concentrations de CBZ en fonction de l'intervalle thérapeutique .	78
Figure 39. Répartition des concentrations d'AV en fonction de l'intervalle thérapeutique	79
Figure 40. Répartition des concentrations de l'AV en fonction de la posologie	80
Figure 41. Répartition des concentrations de la CBZ en fonction de la posologie	80
Figure 42. Répartition des concentrations en AV en fonction de la posologie lors d'un traitement anti-maniaque	81
Figure 43. Répartition des concentrations en AV en fonction de la posologie lors d'un traitement prophylactique	81
Figure 44. Répartition des concentrations en CBZ en fonction de la posologie lors d'un traitement anti-maniaque	82
Figure 45. Répartition des concentrations en CBZ en fonction de la posologie lors d'un traitement prophylactique	82
Figure 46. Impact des adaptations posologiques sur les concentrations	88
Figure 47. Impact du STP sur l'observance médicamenteuse	90
Figure 48. Impact du STP lors de l'initiation du traitement	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principaux effets secondaires du Lithium.....	27
Tableau II. Anticonvulsivants utilisés dans le traitement des Troubles bipolaires.....	28
Tableau III. Antipsychotiques de seconde génération utilisés dans le traitement du Trouble Bipolaire.....	31
Tableau IV. Médicaments dont le STP est proposé par les sociétés savantes internationales de Pharmacologie.....	42
Tableau V. Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP.....	45
Tableau VI. Intervalles des concentrations recommandés en Acide Valproïque dans le traitement des troubles bipolaires.....	51
Tableau VII. Intervalles des concentrations recommandés en CBZ dans le traitement des troubles bipolaires.	54
Tableau VIII. Valeur cible des contrôles de CBZ Emit®2000 et leur plage tolérée.....	62
Tableau IX. Valeur cible des contrôles d'AV Emit®2000 et leur plage.	62
Tableau X. Les calibrateurs EmitR2000 CBZ.	62
Tableau XI. Les calibrateurs EmitR2000 AV.....	63
Tableau XII. Le temps d'équilibre des thymorégulateurs.....	65
Tableau XIII. Fourchette thérapeutique de l'AV et de la CBZ pour les patients bipolaires ...	67
Tableau XIV. Description des concentrations obtenues lors des dosages de l'AV et de la CBZ.....	79
Tableau XV. Facteurs corrélés aux concentrations de l'AV dans la fourchette thérapeutique	83
Tableau XVI. Facteurs corrélés aux concentrations de la CBZ dans la fourchette thérapeutique.....	84
Tableau XVII. Interventions pharmaceutiques.....	86
Tableau XVIII. Patients ayant bénéficié d'un second dosage en raison d'une concentration infra-thérapeutique	86
Tableau XIX. Patients ayant bénéficiés d'un second dosage lié à un problème d'observance	87
Tableau XX. Patients ayant bénéficiés d'un second dosage lié à l'initiation du traitement.....	87

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HIAA	: Acide 5 hydroxy-indol acétique
Ac	: Anticorps
AC	: Anticonvulsivants
AD	: Antidépresseurs
AFPBN	: Association Française de Psychiatrie biologique et Neuropsychopharmacologique
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AP2G	: Anti Psychotiques de Seconde Génération
APA	: American Association of Psychiatry
ARA II	: Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II
AV	: Acide Valproïque
CBZ	: Carbamazépine
CBZD	: Carbamazépine-10,11-diol
CBZ-E	: Epoxyde carbamazépine
CIM	: Classification internationale des maladies
COMT	: Catéchol-O- Méthyl Transférase
CYP	: Cytochrome
DAO	: D-amino-Acid oxydase
DSM	: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
ECT	: Electroconvulsiothérapie
ELISA	: Enzyme-LinkedImmunosorbantAssay
EMIT	: Enzyme MultipliedImmunoassayTechnic
FPIA	: Fluorescence PolarizationImmunoAssay
G-6-P	: Glucose-6-phosphate
G6P-DH	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA	: Acide γ -Aminobutyrique
HPLC	: Chromatographie liquide à haute performance
HPTLC	: Chromatographie sur couche mince haute performance
IAM	: Interactions Médicamenteuses Pharmacocinétiques
IATDMCT	: Association Internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de Toxicologie Clinique

IEC	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRSNA	:	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	:	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MAO	:	MonoAmine-Oxydase A
MHPG	:	3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
NAD ⁺	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
RIA	:	RadioImmunoAssay
SMT	:	Stimulation Magnétique Transcrânienne
STP	:	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
TCC	:	Thérapies Comportementales et Cognitives
TCF	:	Thérapie centrée sur la famille
TDM	:	Therapeutic Drug Monitoring

INRODUCTION

Le trouble bipolaire (TB) est classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les 10 pathologies les plus invalidantes(1). On estime qu'environ 1% de la population générale en est touchée, cela représenterait plus de 400 000 personnes en Algérie(2).

Au vu de la fréquence des troubles bipolaires et des conséquences graves qu'ils peuvent engendrer, l'amélioration de la prise en charge des personnes bipolaires est un enjeu majeur de la santé publique. A titre d'exemple, on estime qu'un bipolaire sur deux fera au moins une tentative de suicide au cours de sa vie en raison d'un mauvais diagnostic ou d'un mauvais suivi (3). L'absence sur le marché algérien du Lithium, qui est toujours considéré comme le thymorégulateur de référence par les recommandations professionnelles récentes constitue une difficulté supplémentaire de la prise en charge pour les psychiatres algériens (4). Dans ce contexte, il est nécessaire que des moyens considérables soient mis en place afin d'améliorer le suivi des patients bipolaires.

Si dans la plupart des cas les propriétés galéniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments permettent à elles seules une administration de posologies moyennes applicables à la majorité des patients ; l'utilisation des thymorégulateurs demeure délicate, notamment à cause d'une forte variabilité intra et interindividuelle, d'une faible marge thérapeutique et des effets secondaires graves consécutifs à une trop forte exposition.

Le pharmacien en tant que spécialiste du médicament peut accompagner le médecin dans cette démarche d'amélioration de la qualité des soins, de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse en proposant l'activité de Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP). Discipline spécialisée dans la surveillance des concentrations sanguines des médicaments, elle permet d'éviter les échecs thérapeutiques liés à une dose insuffisante ou à une mauvaise observance du traitement et de diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques liés à une trop forte dose(5).

En l'absence des sels de Lithium, l'Acide Valproïque (AV) et la Carbamazépine (CBZ) sont devenues des molécules de choix pour le traitement des TB. D'après le *Consensus Guidelines pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique en Neuropsychopharmacologie* publiée en 2017, l'AV et la CBZ bénéficient d'un niveau de recommandation de grade 1 de STP ce qui correspond à une forte recommandation en usage de routine (6).

En 2019, un travail portant sur l'analyse pharmaceutique des prescriptions au Service de Psychiatrie du CHU Tlemcen, a révélé que 23 patients bipolaires étaient sous associations pouvant modifier la cinétique de l'AV et de la CBZ, nécessitant de ce fait un STP chez ces patients (7).

Lors de notre stage de sixième année, nous avons intégré le Service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen ainsi que le service de Toxicologie, dont l'une des activités phares est le STP. Ceci qui nous a encouragé à mener le présent travail qui vise à mettre en place un circuit de STP de l'AV et de la CBZ et d'étudier son intérêt dans la prise en charge des patients bipolaires du CHU Tlemcen.

Ce mémoire comporte deux parties :

- Une première partie concernant les axes théoriques dans laquelle nous avons abordé dans un premier temps les aspects cliniques du TB ; puis nous avons ensuite rapporté les connaissances actuelles entourant les différents moyens de sa prise en charge. Enfin, nous avons décrit le processus du STP pour en comprendre l'intérêt de la mise en place dans le cadre de la prise en charge des patients bipolaires.

- Une deuxième partie expérimentale dans laquelle nous avons instauré le STP pendant une période de 4 mois au Service de Psychiatrie du CHU Tlemcen. Notre objectif principal était de décrire les concentrations d'AV ou de CBZ de 53 patients bipolaires par rapport aux fourchettes thérapeutiques recommandées et d'étudier ensuite les variables pouvant influencer ces concentrations. L'objectif secondaire était de proposer des adaptations posologiques aux patients dont les concentrations ne se trouvaient pas dans l'intervalle recommandé et d'évaluer l'impact de ces interventions.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1 : Aspects Cliniques des Troubles Bipolaires

I. Histoire des Troubles bipolaires

Les premières descriptions de ce qui sera plus tard appelé le TB remontent à l'époque d'Hippocrate (460-377 avant Jésus Christ). Il fut le premier à définir la mélancolie comme étant l'une des quatre humeurs de l'homme ; cette théorie a ensuite été reprise par plusieurs médecins et enrichie par la science arabe pour faire de la mélancolie une maladie(8).

La coexistence de la manie et de la mélancolie n'a été décrite qu'en 1854 par J. Baillarger (1809-1890) qui définit la folie à double forme comme étant caractérisée par "deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation". C'est le début de la psychiatrie scientifique. Simultanément Falret publie un article consacré à la folie circulante(9, 10).

En 1899, E. Kraepelin (1856-1926) regroupe l'ensemble des troubles de l'humeur sous l'appellation de psychose maniaco-dépressive et distingue trois états : maniaque, dépressif et mixte. Ultérieurement, K. Kleist (1879- 1960) et K. Leomhard (1904-1988) subdivisent les formes unipolaires (c'est-à-dire les états isolés de manie ou dépression) et les formes bipolaires(9). Cependant, la définition de Kraepelin posait un certain nombre de problèmes, principalement celui du diagnostic différentiel entre la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce.

Kleist et Leongard seront les principaux détracteurs de la dichotomie Kraepelienne et proposeront une classification plus complexe du trouble bipolaire distinguant les formes unipolaires (maniaques ou dépressives) des formes bipolaires(11, 12).

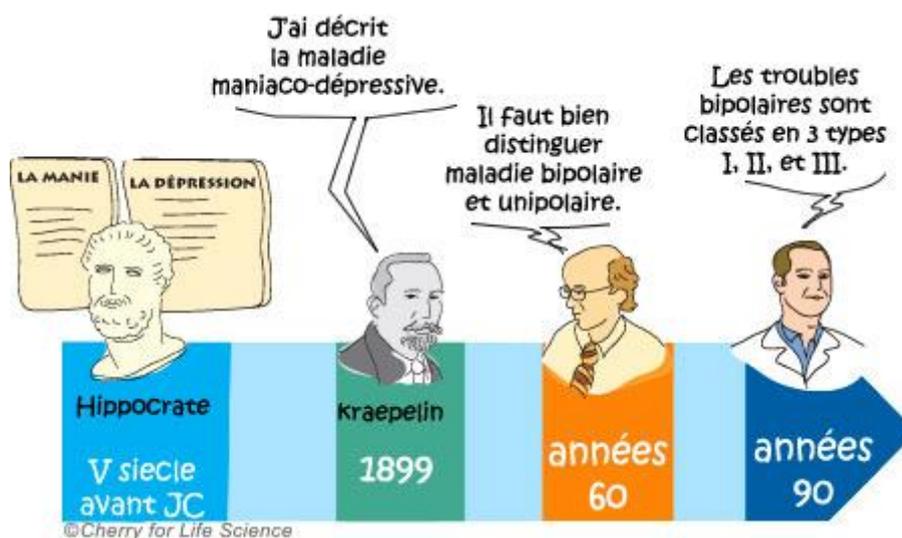


Figure 1. Frise chronologique résumant l'histoire de la maladie bipolaire

II. Définition

Anciennement appelée psychose maniaco-dépressive, l'appellation « trouble bipolaire » a fait son apparition officielle en 1980, avec la publication de la troisième édition du manuel de *Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux* (DSM-III). C'est une pathologie psychiatrique fréquente, caractérisée par une altération de l'humeur (appelée « thymie » par les psychiatres) de façon assez profonde et durable pour affecter la vie du patient. On définit les TB par une alternance d'accès thymiques opposés : des accès dépressifs et des accès d'excitations maniaques (ou hypomaniaques)(13). La succession d'épisodes dépressifs et maniaques peut être suivie de périodes libres de tous symptômes, qu'on appelle euthymie(14).

Traditionnellement les accès thymiques ne doivent pas être induits par la consommation d'une substance psychotrope ou médicamenteuse ni être secondaires à une pathologie pouvant être à l'origine de la modification du comportement ou de l'humeur(13).Cependant les classifications récentes ont élargi la notion du spectre bipolaires en incluant les TB induits par une substance et ceux secondaires à une pathologie(15, 16).

L'existence d'épisodes maniaques (ou hypomaniaques) permettent à eux seuls de poser le diagnostic du TB, même en l'absence d'épisode dépressif (15, 16).L'inverse n'est pas vrai et on parlera alors de troubles unipolaires lorsqu'on est face à des épisodes dépressifs récurrents sans antécédents maniaques (14, 16).

III. Epidémiologie

III.1 Généralités

Les TB touchent autant les hommes que les femmes ce qui correspond à un sexe-ratio environ égal à 1. Ceci est d'autant plus vrai pour le TB de type I, par contre il semblerait que le TB de type II concerne plus les femmes que les hommes (13).

Le niveau sociodémographique n'a pas d'impact bien qu'on ait longtemps pensé que la bipolarité concernait surtout les classes sociales défavorisées. Cependant, les classes défavorisées subissent des répercussion plus importantes sur le pronostic en raison d'un impact financier plus marqué (perte d'emploi, endettement suite à des achats pathologiques), souvent suivis par le départ du conjoint (17).

Le risque de souffrir de TB est de 10% quand un parent du premier degré est atteint, ce qui suggère une transmission génétique de la maladie. Cependant cette transmission serait de 40 à 70%, laissant sous-entendre l'existence d'autres facteurs de risques, notamment

environnementaux. Un mauvais développement psychoactif dans l'enfance, un traumatisme familial, un deuil, ou des difficultés socio-professionnelles sont autant de facteurs de risque d'apparition d'un TB ou de récurrences(18).

III.2 Prévalence : des chiffres à considérer avec prudence

On estimait à 32,7 millions le nombre de personnes souffrants de TB à travers le monde en 1990. Ce chiffre aurait subi une augmentation de près de 49,1% en passant à 48,8 millions de cas en 2013. Cette augmentation peut s'expliquer par l'accroissement démographique à l'échelle mondiale et l'augmentation de l'espérance de vie globale(19).

Les études internationales situent la prévalence annuelle des TB entre 1 et 2% de la population mondiale(20). Une revue des études épidémiologiques en Afrique (incluant Ethiopie, Nigéria, Kenya, Tunisie, Egypte et Afrique du Sud) réalisée en 2015 fait ressortir des chiffres similaires avec une prévalence des TB allant jusqu'à 1,83% de la population générale(21). Cependant, les études épidémiologiques prennent généralement en compte uniquement le TB de type I qui est la forme la plus sévère de la maladie. Ainsi, la prise en compte du TB type II (hypomaniaque) et des troubles cyclothymiques aboutit à des taux de prévalence bien plus élevés situés entre 2,6% et 6,5% de la population générale Nord-américaine(22, 23). Les taux d'incidence varient selon les études et des méthodes utilisées, on peut le situer entre 10 et 40 pour 10000 habitants(24).

Le nombre de personnes atteintes en Algérie demeure inconnu, on avance un chiffre approximatif de 400 000 personnes bipolaires. Une étude menée par le Pr Abbès Ziri au niveau du CHU de Tizi-Ouzou a révélé que sur les 2575 patients consultants en psychiatrie, 111 cas de TB (type I et II) ont été comptabilisés soit une prévalence globale, tous sexes confondus de 4.31% (2).

III.3 Santé publique et taux de mortalité

La qualité de vie des patients souffrant de TB est fortement altérée et l'OMS classe cette pathologie parmi les dix maladies les plus coûteuses et invalidantes sur le plan mondial(1). Non traités, les patients souffrants de TB ont trois fois plus de chances de divorcer et souffrent d'une désinsertion socioprofessionnelle beaucoup plus marquée que les patients traités et bien équilibrés(17).

Le taux de mortalité est surtout lié aux suicides et est évalué de façon globale pour les troubles de l'humeur (qui incluent TB et troubles unipolaires dépressifs). Ainsi, les troubles de l'humeur seraient responsables de près de 66% des décès par suicide avec un ratio bipolaire/unipolaire

d'un sur quatre(17). On estimait à environ 1500 morts par an la prévalence du suicide chez les patients bipolaires en 1990(25). Les études récentes font ressortir un taux de mortalité suicidaire revu à la baisse et cela semble être lié à l'amélioration de la prise en charge et notamment à l'introduction des sels de Lithium à l'arsenal thérapeutique(17).

III.4 Comorbidités

Au risque de mortalité suicidaire s'ajoutent les causes iatrogènes, les décès par accidents auxquels les patients bipolaires sont plus exposés, ainsi que l'aggravation du pronostic d'autres pathologies en cas de comorbidités (17).

- Addictions et troubles psychiatriques

Une étude Nord-Américaine estime que 40% des sujets bipolaires auraient une dépendance. Ainsi ils seraient jusqu'à quatre fois plus exposés aux substances addictives (tabac, alcool, cannabis, héroïne) par rapport à la population générale et souffrent également d'avantage d'addiction au jeu, au sexe et à la nourriture(26).

Dans une étude réalisée en 2019 sur 80 patients bipolaires traités au niveau du CHU de Tlemcen, N. Kaid et A. Gharbi ont fait ressortir des chiffres similaires puisque les conduites addictives touchaient 40% des patients contre 10% de la population générale. Le tabac, l'alcool et le cannabis étaient les substances les plus consommées et 52% des patients ont vu leur conduite addictive apparaître après l'émergence du TB(27).

- Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires regroupent entre autres l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète. Elles ont une fréquence plus élevée chez les patients bipolaires que dans la population générale. Dans une étude datant de 2009, B. Roshanaei-Moghaddam et W. Katon ont réalisé une revue de la littérature incluant un total de 331000 patients du spectre bipolaire, mettant en évidence une association entre le trouble bipolaire et la surmortalité due aux comorbidités somatiques(28).

IV. Etiopathogénie

Un déterminisme complexe et plurifactoriel semble être à l'origine des TB, associant facteurs génétiques, environnementaux, psychologiques et biologiques. Il n'existe pour l'instant aucune certitude expliquant l'apparition des TB, mais plusieurs hypothèses sont avancées(29) :

IV.1 Hypothèse neurobiologique

- **Système sérotoninergique :**

Les états maniaques et dépressifs des bipolaires semblent être liés à des taux bas de l'Acide 5 hydroxy-indolacétique(5-HIAA), un métabolite de la sérotonine comme cela a pu être observé en post-mortem dans le tissu cérébral de patients déprimés ou mort par suicide.

- **Système noradrénergique :**

De la même façon, on pense que le taux de noradrénaline et de son catabolite le3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(MHPG) sont diminués chez les bipolaires en phase dépressive par rapport aux unipolaires. Ces taux seraient cependant augmentés pendant les accès maniaques.

- **Système cholinergique :**

La dépression bipolaire pourrait être liée à une hypercholinergie tandis que la manie serait associée à une hypocholinergie.

- **Système dopaminergique :**

Certaines données suggèrent une activité dopaminergique accrue chez les bipolaires.

- **Système GABAergique :**

On pense qu'une baisse des taux plasmatique du L'acide γ -aminobutyrique(GABA) serait un marqueur du TB, tant lors des dépressions que lors des épisodes maniaques. Ainsi les agonistes GABA possèdent des propriétés antidépressives et anti maniaques.

- **Système glutaminergique :**

Des concentrations élevées de glutamates semblent être élevées dans certaines zones cérébrales expliquant ainsi l'action pharmacologique des thymorégulateurs dans le traitement des TB.

IV.2 Hypothèse Génétique

Depuis les années 1980 on sait que les TB font partie des troubles mentaux caractérisés par la plus forte composante génétique. Des études ont tenté d'identifier les gènes et marqueurs spécifique du trouble cependant cette recherche s'est avérée complexe. On pense que plusieurs gènes seraient impliqués notamment ceux de la Monoamine-Oxydase A (MAO), de la Catéchol-O- Méthyl Transférase (COMT), du transporteur de la sérotonine ou encore le gène de la D-amino-Acid oxydase(DAO/G30) responsable de la transmission glutaminergique localisé sur la région chromosomique 13q. Outre cela, une piste intéressante pourrait être celle

de la sensibilité du lithium. En effet, les études familiales ont montré que lorsque le sujet bipolaire était sensible au lithium, on retrouvait plus de trouble bipolaire parmi les apparentés(29).

IV.3 Hypothèse neuroendocrinologique

Le TB pourrait être secondaire à une atteinte de l'axe hypothalamo--hypophysaire--surrénalien et hypothalamo--hypophysaire--thyroïdien, du fait de la modification des rythmes circadiens inhérente à ceux-ci (30).

IV.4 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux et psychologiques tels que les évènements pénibles de la vie (deuil, problèmes financiers et professionnels, divorce...), joueraient aussi un rôle important dans le déclenchement des épisodes thymiques et précipiteraient leur récurrence(10).

IV.5 Facteurs immuno-inflammatoires

Une étude a mis en évidence le rôle possible de la réactivation d'un rétrovirus endogène humain de type W(HERV-W) qui pourrait être à l'origine des TB(31).D'autres études plus récentes ont montré une augmentation anormale des taux d'interleukine, de chimiokines et de molécules d'adhésions chez les sujets bipolaires, de plus il a été noté une élévation significative des taux plasmatiques de la Vitamine D par rapport aux sujets témoins sains(32).

V. Classifications cliniques et diagnostic

V.1 Les épisodes thymiques

Les critères diagnostiques utilisés, notamment par les praticiens algériens sont tirés du DSM, publié par l'Association Américaine de Psychiatrie. Sa troisième édition (DSM-III) publiée en 1980 fut la première à intégrer la distinction unipolaire-bipolaire dans le groupe des troubles de l'humeur(9).Actuellement, les deux classifications psychiatriques officielles sont:

- La *Classification internationale des maladies*(**CIM**). C'est une classification de toutes les maladies élaborée, publiée et révisée à intervalles réguliers par l'OMS, dans laquelle la notion de trouble bipolaire n'est apparue qu'à partir de la dixième révision (CIM-10).
- Le DSM dans sa dernière version DSM-5, paru en 2013, contient 20 chapitres numérotés de A à V, parmi lesquels les TB (chapitre C) sont nommés « Troubles bipolaires et troubles connexes »

V.1.1 L'épisode maniaque

L'épisode maniaque est défini par le DSM-V comme étant « *une période nettement délimitée de l'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but* ». Il doit répondre à quatre critères : la durée (Critères A), les symptômes associées (Critères B), la sévérité (Critères C), et il ne doit pas être causé par une substance ou un médicament (Critère D) ; l'ensemble de ces critères sont présentés en Annexe I.

L'humeur du sujet maniaque est inhabituellement bonne, il présente une certaine euphorie (Figure 2) qui peut sembler normale pour une personne extérieure mais qui est reconnue excessive par les proches du patient(16). Un épisode maniaque isolé ne détermine pas la bipolarité du patient. Pour parler de trouble bipolaire on doit soit retrouver une alternance entre une élévation de l'humeur et une dépression, soit uniquement des épisodes maniaques mais de façon récurrente(15).



Figure 2. Une femme diagnostiquée en épisode maniaque. *Lithographie, J. Williamson, 1892.*
Crédit

Le début est en général brutal mais il existe des formes d'apparitions progressives. Il peut faire suite à un épisode dépressif ou à un traitement antidépresseur dans ce cas, on parlera de virage maniaque(14). L'expansivité de l'humeur est caractérisée par un enthousiasme permanent « non sélectif pour les relations interpersonnelles, sexuelles ou professionnelles »(16). Le sujet est euphorique, ne tient pas en place il parle à haute voix et son discours est logorrhéique. Il a également besoin d'agir (il peut se mettre à tout nettoyer, repeindre, faire des achats excessifs)(14). Si la personne est contrariée dans ses désirs, l'humeur prédominante peut alors être l'irritabilité. Une alternance entre euphorie et irritabilité et donc une certaine labilité de l'humeur est courante(16). L'optimisme du patient peut être entravé par une phase d'angoisse voire d'agressivité. Ainsi il est fréquent que des incidents tels que tapages nocturnes, outrages à la pudeur et divers scandales publics soient liés à un accès maniaque et ce, même chez les sujets de nature réservée. Ces signes sont majorés en cas de consommation de drogues ou d'alcool. En général les patients ont tendance à faire un déni de leur maladie ce qui rend difficile le traitement et implique le plus souvent une hospitalisation forcée des malades en cas d'accès maniaque intense (13).

L'épisode maniaque peut être accompagnée d'épisodes psychotiques c'est-à-dire des idées délirantes ; la thématique mégalomaniacale est la plus fréquente(14), une agitation extrême, ou

une fuite des idées de telle sorte que le discours du sujet devient incompréhensible rendent la communication difficile voire impossible(15). Les idées délirantes sont présentes chez plus de 50% des bipolaires de type I et environ un quart d'entre eux déclare la présence d'hallucinations (auditives principalement)(13).

V.1.2 L'épisode hypomaniaque

L'épisode hypomaniaque présente des symptômes similaires à ceux de l'épisode maniaque à la seule différence qu'ils sont d'intensité moindre, on parle aussi de forme mineure de l'accès maniaque(14). L'ensemble des critères de l'épisode hypomaniaque selon le DSM-IV sont présentés dans l'Annexe II. On retrouve une élévation légère mais persistante de l'humeur accompagnée d'une sensation de bien-être, d'une hyperactivité, une augmentation de la sociabilité et une réduction du besoin de sommeil. L'euphorie peut être remplacée par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. La spécificité de l'hypomanie est que ces symptômes ne sont pas assez marqués pour altérer l'environnement socio-professionnel du patient et elles ne sont pas accompagnées d'idées délirantes(15). L'hypomanie passe souvent inaperçue, surtout s'il s'agit d'une première manifestation pathologique(14).

V.1.3 L'épisode dépressif

L'épisode dépressif est également défini selon trois niveaux de critères A, B, et C qui sont détaillés en Annexe III.

L'épisode dépressif est généralement inauguré par une insomnie qui est donc un symptôme récurrent chez le bipolaire qu'il soit en phase dépressive ou maniaque. Cette insomnie est souvent rebelle aux hypnotiques(13). Apparaissant brutalement vieilli, le patient semble perdre intérêt pour tout ce qui l'entoure, il est souvent affaissé, à un regard fixe, parle peu et limite ses gestes au maximum (Figure 3) (13). Le patient ressent une anesthésie affective ou une indifférence, il se sent coupable de son état, se dévalorise et perd son estime de soi(14). L'épisode entraîne une souffrance telle qu'il y a une altération du fonctionnement socioprofessionnel. Si l'épisode est moins sévère, le sujet peut fournir des efforts importants pour donner l'impression d'un fonctionnement normal(16). L'épisode dépressif est dit majeur, si on retrouve tous les signes caractérisant la dépression (13), s'il y a apparition d'un nouveau symptôme ou s'il y a aggravation du sujet par rapport à son état avant l'épisode. Les symptômes doivent être présent presque tous les jours et



Figure 3. Une femme diagnostiquée comme souffrant de mélancholie. *Lithographie, 1892, J. Williamson. Crédit : Wellcome Collection.*

pratiquement toute la journée(16).Les idées suicidaires apparaissent comme une solution pour mettre fin à cette souffrance morale et le patient paraît souvent serein dans les jours ou les heures précédant son acte, soulagé à l'idée que la mort va venir abrégé sa peine(14).

V.1.4 L'épisode mixte

L'épisode mixte est une période d'au moins une semaine pendant laquelle le patient présente à la fois les critères d'un Episode maniaque et ceux d'un Episode dépressif majeur, quasiment chaque jour. On retrouvera une insomnie, des troubles de l'appétit, une agitation et parfois des idées psychotiques ou suicidaires. Il y a une labilité de l'humeur telle que le patient passe de l'extase au désespoir très rapidement. Il peut passer du sourire aux lèvres des catastrophes dont il se sent responsable (14). Le trouble est assez sévère pour entraîner une altération du fonctionnement socioprofessionnel(16). Notons que la forme mixte a disparu de la dernière édition du DSM V, mais que la spécification « *avec des caractéristiques mixtes* » est apparue pour les épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs (33).

V.1.5 Symptômes associés

Lors d'un épisode maniaque, le sujet peut changer d'accoutrement et se donner une apparence extravagante voir provocante allant à l'encontre de son caractère. Les addictions aux jeux sont également fréquentes. Une perception accrue des odeurs, des sons ou des stimuli visuels (couleurs anormalement lumineuses) est également rapportée.

Par contre, lors d'un épisode dépressif on retrouvera une diminution de la libido et une aménorrhée chez la femme. Des troubles digestifs sont à attendre entraînant anorexie, amaigrissement et constipation. L'électroencéphalographie est le plus souvent altéré(13). Le patient se plaint généralement de phobies on retrouve des notions d'hypochondrie et de douleurs (articulaires, céphalées, digestives etc.). Une anxiété est fréquente ainsi que des attaques de paniques répondant aux critères du trouble panique.

Une augmentation nette de la consommation d'alcool ou de substances psychotiques est remarqué quel que soit l'épisode, pouvant aggraver ce dernier ou en prolonger la durée (16).

V.2 Les différentes formes du TB

La définition des TB repose sur des critères de diagnostic des épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs définis dans la Figure 4 (16):

<i>Chapitre C : troubles bipolaires et troubles connexes</i>	
C00	Trouble bipolaire I
C01	Trouble bipolaire II
C02	Trouble cyclothymique
C03	Trouble bipolaire associé à une autre affection médicale
C04	Trouble bipolaire dû à un abus de substance
C05	Trouble bipolaire non classé ailleurs

Figure 4. Classification des troubles thymiques selon le DSM-V.

V.2.1 Type I

C'est la forme la plus répandue, caractérisée par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte, qui peut précéder ou succéder à des épisodes hypomaniaques ou dépressifs majeurs(34). Durant ces épisodes, une hospitalisation est souvent nécessaire car il y a une répercussion sur la vie sociale, familiale et professionnelle du sujet .Ces phases paroxystique sont entrecoupées par un intervalle de durée variable au cours duquel l'humeur redevient euthymique (Figure 5) (13).

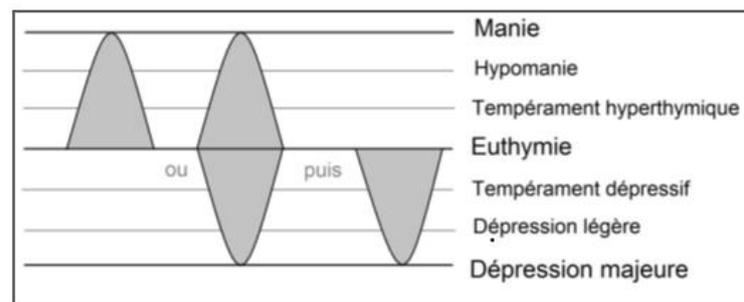


Figure 5. Représentation des troubles bipolaires de Type I. Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002

V.2.2 Type II

Ce trouble est caractérisé par l'alternance d'au moins un épisode hypomaniaque qui persiste pendant au moins 4 jours consécutifs et des épisodes dépressifs (Figure 6) (34). On estime que 40% des TB type II seraient diagnostiqués comme troubles dépressifs récurrent car souvent la phase d'hypomanie passe inaperçue devant les épisodes de dépression majeur qui sont plus fréquents et plus handicapants, ce qui peut aggraver l'évolution de la maladie(35). 16% des patients bipolaire type I ou II présentent des cycles rapides, ils sont plus fréquents chez les femmes et lors du TB type II (34).

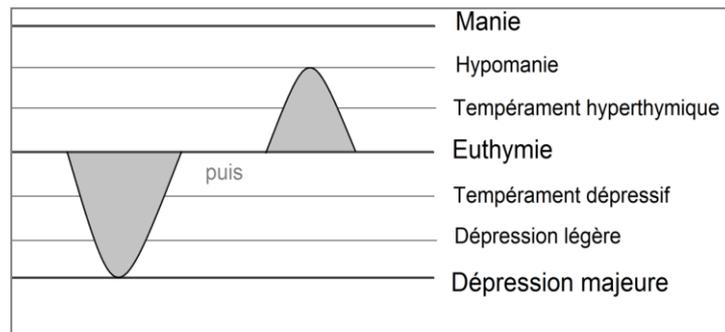


Figure 6. Représentation des troubles bipolaires de type II.
Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002

V.2.3 Trouble cyclothymique

La cyclothymie est définie selon les critères du DSM-V (Annexe IV) par la récurrence pendant au moins deux ans chez l'adulte d'épisodes d'hypomanie et de dépressions ne répondants pas aux critères d'épisodes dépressifs majeurs (Figure 7). Environ un tiers des cas développeraient par la suite un TB I ou II, avec une prédominance pour le type II (35). Le trouble cyclothymique aurait une prévalence élevée de l'ordre de 20% à 50% chez les personnes demandant un traitement psychiatrique pour l'anxiété, trouble de l'humeur ou addiction(34) .

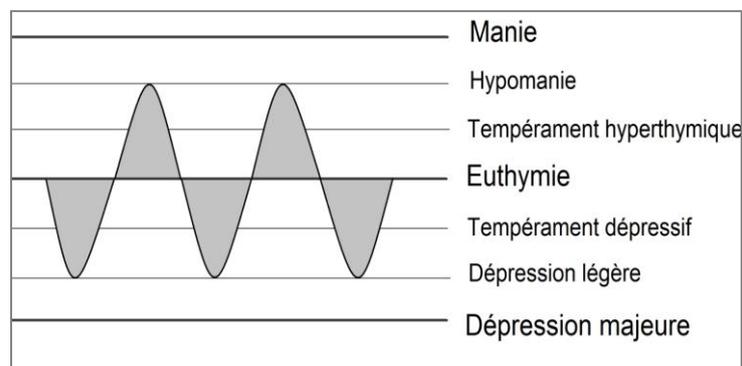


Figure 7. Représentation des troubles cyclothymiques.
Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002

V.2.4 Type III et III ½ : Les troubles bipolaires par abus de substances

Le trouble bipolaire III est caractérisé par un virage de l'humeur dépressive vers une hypomanie suite à une consommation d'antidépresseurs, tandis que pour le III ½ le virage est causé par une substance illicite (Figure 8) (16).

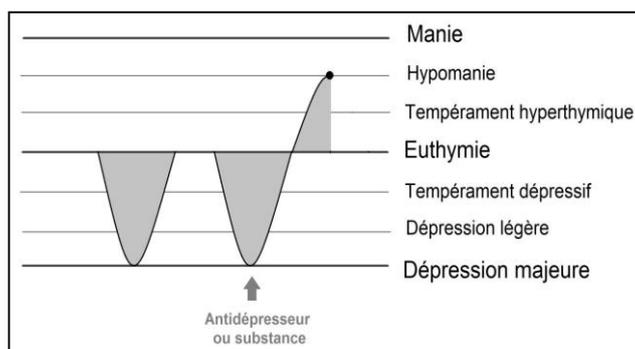


Figure 8. Représentation des troubles bipolaires de type III et III ½.
Psychopharmacologie essentielle 4e édition, S. Stahl, 2002

V.2.4.1 Trouble bipolaire secondaire a une autre affection médicale

Il est défini par le DSM-V (Annexe V) par une perturbation thymique avec une augmentation significative de l'énergie et de l'humeur qui est la conséquence physiologie directe d'une affection médicale générale (16).

V.2.5 Autres

Le DSM-V ajoute des TB dont le tableau clinique est à l'origine d'une détresse cliniquement significative et d'une altération socioprofessionnelle sans pour autant répondre totalement aux critères d'un TB classique. On parlera alors de :

- Le TB spécifié si le clinicien communique la raison pour laquelle les critères d'un TB ne sont pas réunis
- Les TB non spécifiés si clinicien ne communique pourquoi les critères d'un TB ne sont pas réunis, en raison d'un manque d'information ou d'une situation d'urgence par exemple (16).

CHAPITRE II : Prise en charge des Troubles Bipolaire

I. Objectifs de la prise en charge

Un sujet présentant un TB, quel que soit son type, doit nécessairement être traité. Les objectifs de la prise en charge sont décrits dans le VIDAL Recors(36) et sont les suivants :

- Diminuer les symptômes (maniaques ou dépressifs)
- Prévenir la rechute des épisodes
- Prévenir les complications, notamment suicidaire
- Prendre en charge les comorbidités psychiatriques et somatiques
- Psychoéducation du patient et de son entourage

II. Traitements médicamenteux

Le traitement principal des TB repose sur l'action des thymorégulateurs aussi appelés normothymiques qui sont les sels de lithium, les anticonvulsivants (AC) et les antipsychotiques de seconde génération(AP2G). Cependant, la notion de thymorégulateur n'est pas consensuelle : certains auteurs considèrent qu'un thymorégulateur doit avoir des propriétés préventives et curatives sur l'un des pôles thymiques (action antidépressive OU anti maniaque) ; pour d'autres il doit être curatif et préventif sur les deux pôles thymiques à la fois (action antidépressive ET anti maniaque). Enfin, certains considèrent qu'une molécule préventive des épisodes peut être considérée comme un thymorégulateur même si elle n'a pas d'action curative.

Le lithium est la seule molécule rassemblant tous ces critères à la fois en étant préventive et curative des épisodes des deux pôles thymiques ; ainsi c'est le seul thymorégulateur au sens strict. Les autres molécules disposant d'une AMM dans les troubles bipolaires doivent exercer au moins une des quatre actions possibles : traitement curatif de la manie, traitement curatif de la dépression, prévention des récurrences maniaques ou prévention des récurrences dépressives(37). Pour les thymorégulateurs orientés d'avantage vers le traitement des épisodes dépressives on parlera de stabilisation de l'humeur « à partir du bas » (Figure 9) , tandis que ceux orientés vers les phases maniaques permettent de réguler l'humeur « depuis le haut » (Figure 10)(38).

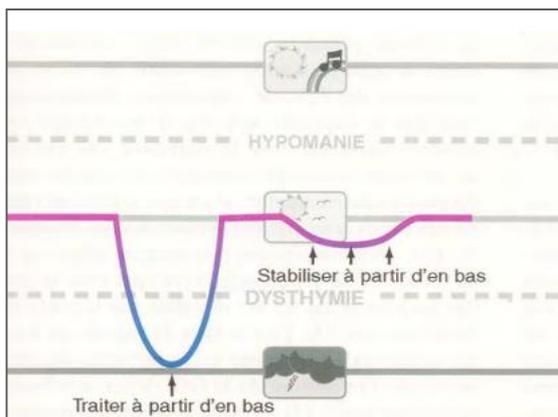


Figure 9. Thymorégulateurs orientés dépression.

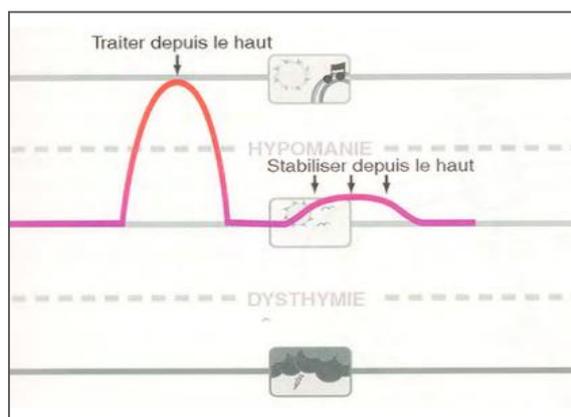


Figure 10. Thymorégulateurs orientés manie.

Quoi qu'il en soit, il est unanimement reconnu que l'instauration précoce d'un traitement thymorégulateur permet d'améliorer le pronostic du trouble et de diminuer la récurrence des épisodes. Malheureusement, il se passe généralement plusieurs années entre les premiers symptômes et la prise d'un thymorégulateur(24). Nous décrivons dans la partie suivante tous les médicaments disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des TB bien que dans la pratique, de nombreuses autres molécules soient utilisées hors AMM car elles ont apporté de bons résultats.

Les thymorégulateurs sont divisés en trois groupes :

- Les sels de Lithium (Téralithe® – Carbonate de Lithium)
- Les AC : Acide Valproïque (Dépakote®, Dépakine®, Dépamide®), Carbamazépine (Tégrétol®), Lamotrigine (Lamictal®)
- Les AP2G : Quétiapine (Xeroquel®), Risperidone (Risperdal®), Aripiprazole (Abilify®), Olanzapine (Zyprexa®) sont les seuls à avoir l'AMM dans les TB.

II.1 Les Thymorégulateurs conventionnels

Les thymorégulateurs conventionnels sont représentés par le Lithium et les AC(39). Ils sont placés en première ligne des traitements pour les TB par les recommandations internationales(40).

II.1.1 Sels de lithium :

Le Lithium existe sous forme de carbonate de Lithium (Téralithe®, comprimés à 250 ou 400 mg) et de citrate de Lithium (Neurolithium®, solution buvable), mais cette dernière présente une efficacité et une tolérance inférieure à la forme carbonate(26). En Algérie aucune forme de Lithium n'est commercialisée.

- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du Lithium n'est pas encore tout à fait élucidé. Certaines hypothèses ont exploré la cascade de transduction et déduction du stress oxydatif. En effet, les patients bipolaires souffriraient d'un déficit en inositol lié à une activité trop importante d'inositol monophosphates, enzyme chargée de sa dégradation. Le lithium agirait en inhibant cette enzyme. Une autre hypothèse est celle de l'action mimétique du Lithium qui, en étant un cation monovalent (Li^+) pourrait remplacer le sodium (Na^+) au niveau des tissus excitable des canaux sodiques voltages-dépendants. De plus, les bipolaires souffriraient d'un déficit d'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase que le lithium semble rétablir. Une autre possibilité se base sur l'action du Lithium sur le système immunitaire en stimulant la granulopoïèse et diminuant les marqueurs de l'inflammation tels que les cytokines ; puisque l'on pense qu'un processus immuno-inflammatoire serait en faveur du TB. Enfin, le Lithium agirait sur les gènes de l'horloge interne CLOCK et BMAL1 dont l'atteinte lors du TB expliquerait les troubles du sommeil des patients(26).

- Fenêtre thérapeutique

Le Lithium a une fenêtre thérapeutique étroite : sous-dosé, le traitement est inefficace ; surdosé, il entraîne rapidement des effets indésirables (qui sont doses dépendants et tendent à se résorber avec la diminution de la posologie) voire des signes d'intoxication. Le contrôle des taux sanguins au cours du traitement est donc primordial pour assurer une observance optimale (trop d'effets indésirables entraînent la rupture de l'alliance thérapeutique et du traitement). La lithémie globale doit être comprise entre 0,6 et 1,3 mmol/L. Pour la polarité dépressive on accepte une lithémie minimale comprise entre 0,4 et 0,8 mmol/L et entre 0,5 et 0,9 mmol/L dans le cadre prophylactique des récurrences. La lithémie effective des accès maniaque doit se trouver entre 0,8 et 1,2 mmol/L(26).

- Indications

Le Lithium est indiqué dans :

- Le traitement curatif des accès maniaques ou hypomaniaques
- La prévention des rechutes des TB(36)

- Interactions médicamenteuses

L'utilisation du lithium conjointe avec certains médicaments peut causer :

- Une élévation de la lithémie avec :
 - Les diurétiques
 - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
 - Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Une diminution de la lithémie avec :
 - Méthyl dopa
 - Métronidazole
 - Topiramate
- Une neurotoxicité avec :
 - La Carbamazépine

- Contres indications et précautions d'emploi

Chez la femme enceinte et allaitante :

- Majoration des risques de malformations cardiaques (toujours effectuer un test de grossesse avant tout début de traitement)
- Contre-indication pendant l'allaitement en raison du passage dans le lait maternel

Chez l'insuffisant rénal :

- Sévère : contre-indication du Lithium
- Légère à modérée : surveillance de la fonction rénale et adaptation posologique.

Une absence de contrôle de la lithémie peut causer des intoxications chroniques. Devant un tableau d'intoxication chronique, un arrêt transitoire doit être effectué sous le contrôle de la lithémie.

L'intoxication se présente par :

- L'apparition progressive de tremblements des extrémités
- Une dysarthrie
- Des vertiges, troubles visuels
- Des troubles digestifs

- Un état comateux voir des crises d'épilepsie et des troubles du rythme pour une lithémie supérieure à 2,5 mmol/L.
- **Effets indésirables**

Souvent bénins et transitoires, ils sont dans la majorité des cas, dose-dépendants. Un ajustement posologique est souvent suffisant pour en réduire les effets (Tableau I).

Tableau I. Principaux effets secondaires du Lithium

Troubles digestifs	Troubles endocriniens et métaboliques	Troubles neuropsychiques	Troubles cutanés
Nausées, vomissements, diarrhées : fréquentes en début de traitement. Favoriser une prise au cours des repas, les troubles persistants peuvent être un signe de surdosage.	Hypothyroïdie : réversible à l'arrêt du traitement, peut apparaître jusqu'à 1 an après le début du traitement	Tremblement (les bêtas bloquants tels que le Propranolol ont montré leur efficacité pour les réduire. Possibilité de modifier la répartition des prises.)	Alopécie : survenant dans les 6 mois après le début du traitement, elle est réversible à son arrêt
Goût métallique	Hyperthyroïdie : nécessite l'arrêt du traitement et une prise en charge spécifique	Sédation	Acné
	Hyperparathyroïdie : fait suite à un traitement prolongé, elle est réversible à l'arrêt du Lithium.	Somnolence	Psoriasis
	Prise de poids : entre 4 et 10 kg chez un tiers des patients	Troubles mnésiques	
	Polyurie/Polydipsie, par l'inhibition de l'hormone antidiurétiques		

II.1.2 Anticonvulsivants

La CBZ, l'AV et la Lamotrigine sont les seuls AC disposant d'une AMM dans le traitement prophylactique ou curatif des épisodes aigus du TB. La connaissance de l'efficacité des autres AC dans la bipolarité est soit insuffisante car ils n'ont pas fait l'objet d'études conduisant à un niveau de preuve assez élevé (c'est le cas de l'Oxcarbamazépine, et du Topimarate), soit inexistante comme pour les benzodiazépines qui ont une activité anticonvulsivante mais n'ont aucun effet thymorégulateur bien qu'elles soient souvent co-prescrites avec les antipsychotiques pour leurs action sédatrice dans le traitement curatif des

phases maniaques(26, 38).Le Tableau II regroupe les caractéristiques des AC utilisés dans le traitement du TB ainsi que leurs indications.

Tableau II. Anticonvulsivants utilisés dans le traitement des Troubles bipolaires.

	Dérivés de l'acide valproïque	Carbamazépine	Lamotrigine
Molécules	Acide Valproïque* : Dépakine® Dépakine Chrono® LP Micropakine® Divalproate de sodium Depakote® Valpromide :Depamide®	Tégrétol® Tégrétol® LP	Lamictal®
Indications	Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et prévention des rechutes.	Prévention des épisodes d'excitation maniaque ou hypomaniaque.	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un TB de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.
Mécanisme d'action	Augmentation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) permettant de stabiliser l'humeur.	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants et inhibition de la propagation de l'influx nerveux	Blocage les canaux sodiques voltage-dépendants et inhibition la libération du glutamate
Effets secondaires	<u>Troubles neuropsychiques :</u> -Tremblements -Asthénie -Somnolence -Ralentissement psychomoteur -Troubles auditifs/visuels <u>Troubles digestifs :</u> -Nausées -Vomissements -Diarrhées -Douleurs abdominales -Constipation -Dyspepsie	<u>Troubles neuropsychiques :</u> -Somnolence -Vertiges -Céphalées -Fatigue -Troubles de l'accommodation -Syndrome cérébelleux <u>Troubles digestifs :</u> -Nausées -Vomissements Diarrhées -Sécheresse buccale -Douleurs abdominales	<u>Troubles neuropsychiques</u> -Insomnie -Céphalées -Excitabilité et irritabilité -Tremblements : si associé avec du valproate de sodium. -Diplopie : si associé avec de la carbamazépine. -Vertiges <u>Troubles digestifs :</u> -Nausées -Vomissements -Diarrhées Douleurs abdominales -Constipation

	Dérivés de l'acide valproïque	Carbamazépine	Lamotrigine
Effets secondaires Chroniques	<u>Troubles endocriniens et métaboliques :</u> - Prise de poids/Perte de poids - Irrégularité menstruelle Syndrome des ovaires polykystiques - Enzymes hépatiques : augmentées - Hépatites <u>Troubles hématologiques :</u> - Thrombopénie - Leucopénie - Hyper-éosinophilie - Anémie	<u>Troubles endocriniens et métaboliques :</u> - Rétention hydrique/Hyponatrémie - Prise de poids - Hépatite - Enzymes hépatiques : augmentées <u>Troubles hématologiques :</u> - Thrombopénie - Leucopénie - Anémie aplasique - Agranulocytose <u>Troubles cutanéomuqueux</u> - Réactions allergiques - Urticaire <u>Troubles cardiovasculaires</u> - Hypo/Hypertension - Troubles conduction	<u>Troubles cutanéomuqueux :</u> - Eruption maculopapuleuse - Syndrome de Lyell - Syndrome Steven Johnson - Hirsutisme - Alopécie <u>Troubles hématologiques :</u> - Leuconéutropénie - Thrombopénie <u>Troubles hépatiques :</u> - Cytolyse hépatique
Surveillance	Suivi biologique régulier avant et après instauration du traitement : - NFS - Plaquettes - Taux de prothrombine - Taux plasmatique de valproate : après 2 semaines de traitement. Vérification plus étroite s'il y a des effets indésirables ou des interactions. - Bilan hématologique et hépatique Tous les 3 mois la première année de traitement. - Bilan gynécologique	Suivi biologique régulier avant et après instauration du traitement recommandé : - NFS - Plaquettes - Bilan hépatique - Hémogramme : avant traitement puis une fois par semaine pendant le premier mois du traitement.	Suivi biologique régulier avant et après instauration du traitement recommandé : - NFS - Plaquettes - Bilan hépatique - Surveillance de la fonction rénale - Surveillance de l'apparition d'éruption cutanée : arrêt immédiat du traitement en cas d'éruption. - Surveillance de l'acuité visuelle : tous les 3 à 6 mois, arrêt immédiat du traitement en cas de baisse d'acuité visuelle.

	Dérivés de l'acide valproïque	Carbamazépine	Lamotrigine
	Chez les femmes en âge de procréer, contrôler la présence d'anomalie du cycle menstruel, d'hirsutisme, d'alopécie qui peut révéler la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. -Contrôle régulier du poids corporel		Surveiller l'apparition d'idées suicidaires lors de l'instauration d'autant plus lorsqu'il y a des antécédents
Précaution d'emploi/ Contre-indications	<p>Tératogénicité : A éviter chez des jeunes femmes en âge de procréer, enceinte ou allaitante.</p> <p>Sujets âgés : risque accru d'encéphalopathie et de sédation.</p> <p>Insuffisance rénale : Adaptation posologique</p> <p>CI : Insuffisance hépatique Hépatite ou ATCD d'Hépatite Porphyrie Hypersensibilité</p>	<p>Tératogénicité : A éviter chez des jeunes femmes en âge de procréer, enceinte ou allaitante.</p> <p>CI : Pilules progestatives ou oestroprogestatives (induction enzymatique) -Bloc auriculo-ventriculaire ; -Aplasia médullaire ; -Porphyrie ; -Occlusion intestinale : présence d'excipients laxatifs.</p> <p>CI absolues : en association avec saquinavir et avec le voriconazole car l'efficacité est nettement diminuée.</p>	<p>Tératogénicité : A éviter chez des jeunes femmes enceintes ou allaitante.</p> <p>Instauration très progressive nécessaire : par palier tous les 15 jours (risque de suicide important en début de traitement et lors des changements de posologie). Titration encore plus progressive si associé à l'AV (inhibiteur enzymatique doublant les concentrations de Lamotrigine) Réajustement des doses de Lamotrigine en cas de prise de la pilule contraceptive (diminution des taux plasmatiques de Lamotrigine).</p> <p>CI : -En cas d'insuffisance hépatique -Allaitement</p>

*L'Acide Valproïque ne dispose pas de l'AMM pour le traitement des TB, cependant en l'absence du Valpromide et du Valproate sur le marché algérien nous l'avons inclus dans ce tableau car c'est la molécule de substitution utilisée.

II.2 Antipsychotiques

Les neuroleptiques classiques ont une efficacité dans le traitement curatif de la manie, cependant l'importance de leurs effets indésirables et leurs influences sur l'observance, déjà très mauvaise dans la population bipolaire a limité leurs utilisations à long terme. C'est notamment le cas de l'Halopéridol, élu molécule la plus efficace dans le traitement curatif des phases maniaque dépassant même le sel de lithium par une méta-analyse recensant 68 essais cliniques et comparant 13 molécules ; pourtant son utilisation a fortement diminué à cause de ses effets secondaires. On peut cependant avoir recours aux antipsychotiques conventionnels malgré leur mauvaise balance bénéfice/risque en cas de résistance ou d'intolérance aux thymorégulateurs en monothérapie(41).

Cependant, dans la majorité des cas on se tournera préférentiellement vers les AP2G qui ont démontré dans plusieurs études internationales leurs efficacités dans les états paroxystiques du TB, que ce soit dans la manie ou la dépression. L'Olanzapine, la Risperidone, l'Aripiprazole et la Quétiapine sont les seuls AP2G disposant d'AMM dans le TB(42). Le Tableau III regroupe les caractéristiques des AP2G utilisés dans le traitement du TB ainsi que leurs indications.

Tableau III. Antipsychotiques de seconde génération utilisés dans le traitement du Trouble Bipolaire

	Olanzapine	Aripiprazole	Risperidone	Quétiapine
Molécules	ZYPREXA®	ABILIFY®	RISPERDAL®	SEROQUEL® QUETAL LP®
Indications	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des TB et prévention des récurrences.	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des TB et prévention de récurrences	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.	Traitement et prévention des récurrences des épisodes maniaques et dépressifs majeurs.
Mécanisme d'action	Antagoniste des récepteurs : -Sérotoninergiques (5HT _{2A} , 2C, 3, 6) - Dopaminergiques (D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅)	Agoniste partiel des récepteurs : - Dopaminergique D ₂	Antagoniste des récepteurs : - Sérotoninergiques 5HT ₂ - Dopaminergiques D ₂	Antagoniste des récepteurs : - Sérotoninergiques 5HT ₂ - Dopaminergiques (D ₁ , D ₂)

	Olanzapine	Aripiprazole	Rispéridone	Quétiapine
	- Histaminergiques H1 - Muscariniques (M1-M5) - Adrénergiques $\alpha 1$	- Sérotoninergiques (5HT1A, 5HT2A).	- Adrénergiques $\alpha 1$, $\alpha 2$ - Histaminergiques H1	- Histaminergiques - Adrénergiques ($\alpha 1$, $\alpha 2$) - Agoniste partiel de la sérotonine sur les sites 5HT1A.
Effets secondaires		<u>Troubles neuropsychiques :</u> - Effets extrapyramidaux : rispéridone ++ - Vertiges : quétiapine ++ - Sédation/Somnolence - Syndrome confusionnel - Troubles de l'accommodation <u>Troubles atropiniques :</u> - Sécheresse buccale - Constipation - Rétention urinaire - Mydriase - Tachycardie <u>“Syndrome malin des neuroleptiques” :</u> - Hyperthermie - Rigidité musculaire - Salivation excessive - Troubles de la conscience <u>Troubles métaboliques</u> - Prise de poids importante : olanzapine ++, quétiapine ++, rispéridone +/-, se manifeste dès le début du traitement et peut atteindre 10 à 20 kg. - Hyperglycémie, Diabète - Élévation des triglycérides et du cholestérol total <u>Troubles sexuels</u> - Baisse de la libido - Frigidité		

	Olanzapine	Aripiprazole	Rispéridone	Quétiapine
Surveillance			-Poids -Périmètre abdominale -Paramètres métaboliques : glycémie, cholestérolémie, triglycéridémie -Fonction cardiaque -Fonction hépatique -Fonction rénale -Pression artérielle	
Contre- indications/P récaution d'emplois			CI relatives : -Epilepsie -Sclérose en plaques -Maladie de parkinson →Evaluation du rapport bénéfice/risque CI absolues : -Glaucome à angle fermé -Phénylcétonurie -Grossesse -Allaitement	
			Précautions d'emploi avec la prise concomitante d'autres médicaments : -autres médicaments déprimeurs du SNC et alcool : majoration de la sédation -lithium : modification de l'absorption des neuroleptiques entraînant un risque accru d'effets indésirables (sauf ABILIFY®) -antiémétiques apparentés aux antipsychotiques comme VOGALENE®, PLITICAN®, PRIMPERAN® : déconseillés -médicaments antiparkinsoniens : contre-indiqués voir déconseillés -médicaments inducteurs de trouble du rythme ventriculaire : déconseillés -antidépresseurs : avec précaution -antidiabétiques et insuline : avec précaution -Médicaments hypotenseurs : avec précaution	

II.3 Stratégies thérapeutique

La diversité de l’expression clinique de la maladie rend difficile l’établissement d’un protocole de soin. Ainsi, de nombreuses recommandations quant au traitement des TB ont vu le jour depuis les premières *guidelines* publiées en 1994 par l’*American Psychiatric Association*(37). Ces différentes recommandations à travers le monde conduisent à une certaine disparité de la prise en charge thérapeutique et à différents positionnements quant à certains paramètres tels que la question de savoir s’il faut privilégier l’efficacité ou la tolérance dans le choix du traitement par exemple. Les recommandations formalisées d’experts publiées par l’*Association Française de Psychiatrie biologique et Neuropsychopharmacologique* (AFPBN) en 2010, mise à jour en 2014, synthétise les dernières recommandations sous forme d’un arbre décisionnel comme le montre la Figure11(5) :

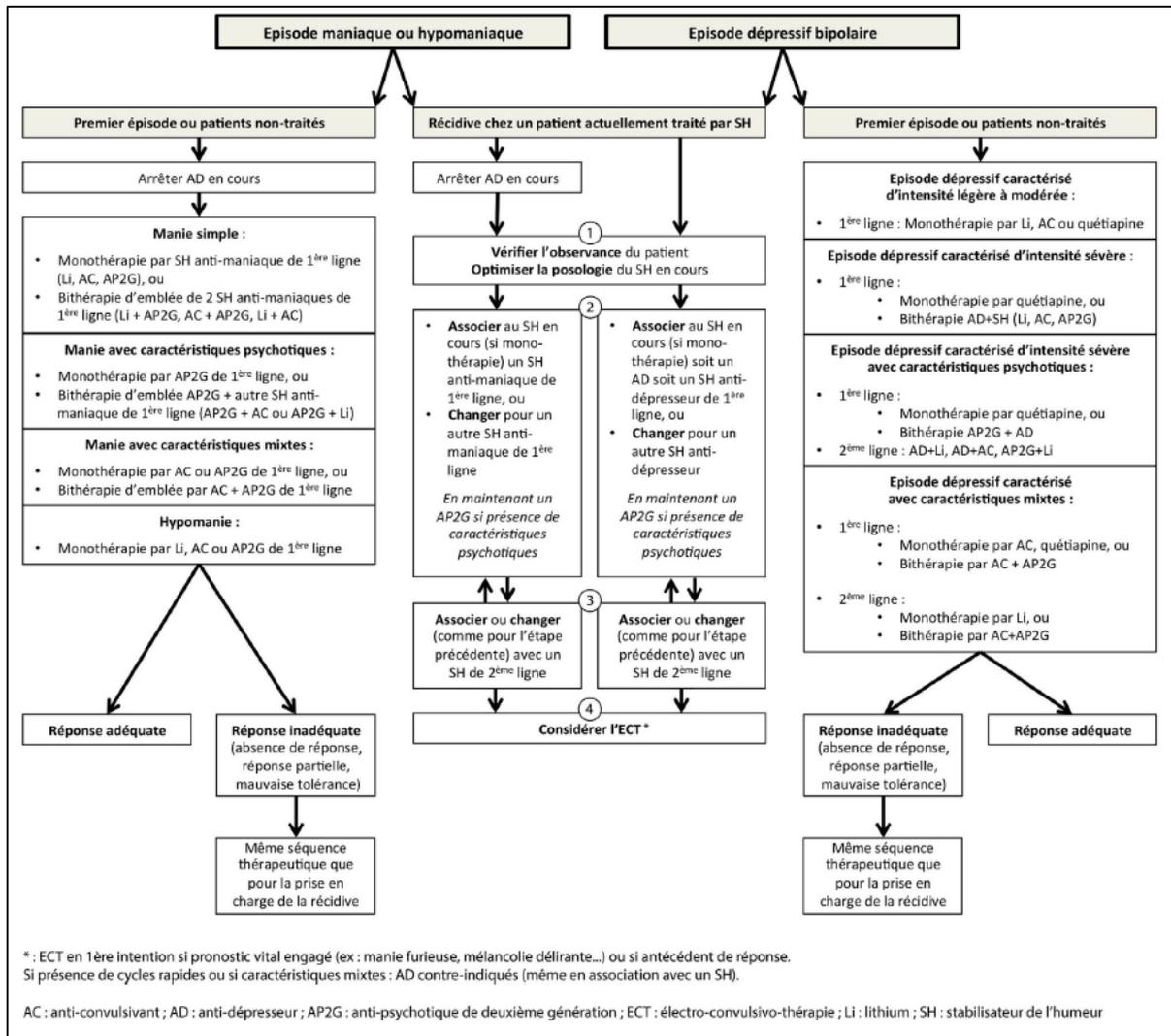


Figure 11. Recommandations formalisées d’experts publiées par l’AFPBN concernant le traitement des TB

Les recommandations s'accordent en tout cas toutes sur le fait que le traitement des TB soit en deux temps : celui du traitement de la phase aiguë (traitement de l'épisode) et celui du traitement préventif des récurrences (traitement du trouble).

II.3.1 Traitement des épisodes thymiques aigus

II.3.1.1 Prise en charge des épisodes maniaques et hypomaniaques

Parmi les molécules de traitement de la manie et de l'hypomanie aiguës on retrouve :

- En 1^{ère} intention : Le lithium, AC (valproate et valpromide), AP2G (aripirazole, olanzapine, quétiapine et rispéridone).
- En 2^{ème} intention : AC (CBZ, oxcarbamazépine), AP2G (amisulpride et clozapine), AP1G (halopéridol, loxapine) (5).

La plupart des recommandations préconisent l'usage de ces molécules en monothérapie en première intention afin de limiter les effets indésirables liés aux traitements. Cependant, au vu de la supériorité de l'efficacité des associations, notamment lithium-AP2G et AV-AP2G, la polythérapie est préférée dans la pratique courante, surtout pour les formes sévères(37).

II.3.1.2 Prise en charge des épisodes dépressifs

Parmi les molécules ayant un effet antidépresseur pendant un épisode aigu on retrouve :

- En 1^{ère} intention : Lithium, AC (Lamotrigine), AP2G (quétiapine)
- En 2^{ème} intention : AC (CBZ, oxcarbamazépine, valproate, valpromide), AP2G (aripirazole, olanzapine)

L'usage des antidépresseurs (AD) est controversé en raison du risque de virage maniaque, bien que celui-ci semble moins important avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)(37). Si pour la dépression unipolaire on dispose de nombreuses données, on a au contraire peu d'informations concernant la dépression bipolaire. De ce fait, l'usage des AD se fait hors AMM (exception faite pour la Fluoxétine, validée aux Etats-Unis en association avec l'Olanzapine)(43). Leur usage est cependant unanimement contre-indiqué en monothérapie et en cas d'épisode mixte ou à cycle rapide. Ainsi on les associera toujours à un stabilisateur de l'humeur et en utilisera de préférence un ISRS ou à défaut un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)(5).

II.3.2 Traitement prophylactique au long cours

Traiter les épisodes paroxystique à eux seuls n'est pas suffisant, le véritable enjeu se trouve en réalité dans la prise en charge au long cours(37).L'instauration du traitement prophylactique est recommandée dès que le diagnostic est posé. Le choix du traitement se fera en fonction de la polarité prédominante du patient qu'elle soit maniaque, dépressive ou indéterminée, mais aussi en fonction de la balance efficacité/tolérance. Les recommandations de l'AFBPN sont résumées dans la Figure 12(5).

Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité maniaque	1 ^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine, rispéridone microsphère ECT de maintenance
Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité dépressive	1 ^{re} ligne	Lithium AC : lamotrigine AP2G : quétiapine
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, clozapine, olanzapine ECT de maintenance
Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité indéterminée	1 ^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, AP2G : amisulpride, clozapine, rispéridone, rispéridone microsphère ECT de maintenance

Figure 12. Molécules ayant un effet préventif des récurrences chez les patients à polarité maniaque, dépressive ou indéterminée, selon les recommandations de l'AFBPN

Il n'existe pas de durée consensuelle du traitement prophylactique, on recommande de le poursuivre aussi longtemps que possible en le réévaluant régulièrement. Encore une fois, un traitement en monothérapie reste à privilégier, cependant une polythérapie peut être envisagée en cas de rechute ou de symptômes résiduels. Les AD sont contre indiqués au long cours, que ce soit en monothérapie ou en association en raison du risque de virage maniaque. Les données disponibles sur la durée du traitement sont relativement rares et ne permettent pas de conduire à un accord commun. La durée préconisée par le *National Institute for Healthare Excellence* est d'au moins deux ans après l'instauration du traitement suite à un épisode inaugural. Elle porte cette durée à cinq ans s'il existe des facteurs de sévérité : mixité, symptômes psychotiques, comorbidités addictives, ou environnement délétère (précarité, isolement social).

III. Traitements non médicamenteux

III.1 Traitements psychosociaux

Bien que la prise en charge repose essentiellement sur les traitements pharmacologiques, l'apport de la psychothérapie pour l'amélioration de la qualité de vie et du pronostic des patients souffrant de TB ne sont pas à négliger. En effet, la pathologie est bien souvent modifiée par le stress, les conflits familiaux, la perturbation du rythme circadien et social qui sont autant de facteurs psychologiques venant alourdir le tableau clinique et qui sont donc à prendre en charge(44). Parmi les thérapies les plus communément utilisées on peut citer :

- Le programme de psychoéducation Colum et Vieta
- Les thérapies comportementales et cognitives (TCC)
- Les psychothérapies des rythmes sociaux et des relations interpersonnelles d'Ellen Frank (IPSRT)
- La thérapie centrée sur la famille (TCF)

Il est admis de façon consensuelle que l'association précoce d'un traitement pharmacologique à une thérapie non médicamenteuse est une nécessité. Ces thérapies peuvent être individuelles ou en groupe et si la plupart sont menées pendant des périodes euthymiques, certaines sont également efficaces en période de dépression(45).

III.2 Thérapies de stimulation

III.2.1 L'électroconvulsiothérapie (ECT)

L'ECT également appelée sismothérapie consiste l'application grâce à deux électrodes au niveau du scalp, d'un courant électrique de façon unilatérale ou bilatérale pendant 15 secondes à 2 minutes. Ce courant de faible intensité mais supérieur au seuil épileptogène est suffisant pour déclencher une crise comitiale généralisée. Ce traitement en 8 à 12 séances et permet une amélioration de 80% des manies traitées. Cependant, au vu du caractère invasif des électrochocs, l'indication de l'ECT est limitée aux patients réfractaires aux médicaments(44). En cas de risque vital important ou suicidaire, l'ECT devient alors un traitement de première ligne selon l'AFPBN(5). Le maintien ou l'arrêt du traitement pharmacologique se fait en fonction de la balance bénéfice/risque, cependant il est à noter que les AC sont à éviter car ils augmentent le seuil épileptogène. L'effet indésirable le plus marqué de ce traitement est un déficit mnésique suivant la séance et portant sur la mémoire des jours et semaines avant ou suivant la séance(44).

III.2.2 Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT)

Cette technique consiste à soumettre la partie préfrontale gauche du cerveau (système limbique) à des impulsions magnétiques. La SMT favorise la sécrétion naturelle des neurotransmetteurs en s'adressant directement à leur fonctionnement tissulaire, c'est un traitement «fonctionnel de la dépression» car cette pratique permet de restaurer une activité neuronale des zones d'hyperactivités et d'hypoactivités installées lors d'une dépression(46).

IV. Difficultés de la prise en charge

IV.1 Difficultés liées à la maladie

Si on devait choisir un mot pour décrire les TB se serait certainement la diversité. Que ce soit celle des variations de l'humeur d'un pôle à l'autre, celle des tableaux cliniques ou encore celle des recommandations internationales ; il existe une grande disparité au sein des patients bipolaires.

Comme pour toutes les maladies psychiatriques, la mauvaise observance des patients bipolaires constitue un obstacle majeur du traitement. Au bout d'un an de traitement, seuls 50% des patients sont observants, à 18 mois 74% ont cessé de prendre leur médicament antipsychotique(44) et l'on pense que cela est dû à la difficulté pour les patients d'accepter leur maladie. On estime ainsi que 56 % des patients seulement se sentent bipolaires et que la majorité ne prennent leurs médicaments que dans les phases aiguës des épisodes thymiques et considèrent qu'entre les épisodes la rémission est totale, refusant un traitement de maintenance longitudinal ce qui augmente les rechutes (47).

IV.2 Difficultés liées au marché pharmaceutique algérien

Aux difficultés de prise en charge liées à la maladie en elle-même, s'ajoutent celles qui sont spécifiques à la situation algérienne. Ainsi l'absence des sels de lithium qui est le traitement de référence dans la prise en charge du TB et dont l'efficacité est prouvée depuis des décennies, handicape largement l'arsenal thérapeutique dont dispose les psychiatres. En effet, selon le psychiatre Schou, le lithium permet d'offrir une vie quasi normale à un tiers des patients, un autre tiers est partiellement amélioré, et un tiers restant en est intolérant ou résistant(24). A ce manque s'ajoute ceux du Divalproate de sodium et du Valpromide, contraignant les médecins à utiliser hors AMM le Valproate de sodium pour les mêmes indications.

A cela s'ajoute le coût relativement élevé de certains thymorégulateurs tels que les AP2G, alourdissant le retentissement socioéconomique déjà important pour ces patients qui n'ont pour la majorité aucun revenu. Le poids financier du traitement vient ainsi aggraver le manque

d'observance déjà important chez les patients bipolaires. Les conditions difficiles d'hospitalisation et le manque de lits dans nos hôpitaux viennent également alourdir ce tableau. Ajoutons pour finir que plus la durée du diagnostic est retardée, plus les retentissements socioéconomiques pour le patient comme pour la société, seront importants sur le long terme en raison de l'aggravation de la maladie.

CHAPITRE III : Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

I. Définition

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique également appelé Therapeutic Drug Monitoring (TDM) par les anglophones, est défini par l'*Association Internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de Toxicologie Clinique* (IATDMCT) comme étant une spécialité clinique pluridisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose en médicament dont le bénéfice clinique du STP a pu être démontré dans la population générale ou une population particulière (48).

Il repose sur la mesure des concentrations sanguines du médicament. En plus d'offrir la possibilité d'atteindre facilement la dose efficace et de diminuer le risque de toxicité, le STP a un fort potentiel d'amélioration du rapport coût-efficacité des médicaments (6). Il peut se résumer en trois étapes successives :

1. Mesure des concentrations sanguines du médicament (exposition au médicament)
2. Interprétation de la concentration mesurée (relation concentration-effets de ce médicament)
3. Calcul et proposition d'une posologie à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique permettant de maximiser les chances de succès de traitement pour cet individu

Cette dernière étape d'adaptation individuelle de la posologie ne tient pas seulement compte des connaissances pharmacocinétique et des effets du médicaments, mais aussi et surtout des caractéristiques morphologiques, physiologiques ou pathologiques propres au patient (49).

II. Justification de l'intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique

L'intérêt du STP repose sur le fait que pour de nombreux médicaments, il y a une meilleure relation concentration-effet que posologie-effet. En effet, à une même posologie les effets cliniques peuvent varier d'un patient à l'autre et ceci peut s'expliquer de plusieurs façons. Tout d'abord, il existe une importante variabilité interindividuelle car la capacité à absorber, distribuer, métaboliser et éliminer les médicaments dépend de plusieurs facteurs spécifiques à chaque patient (âge, situation physiopathologique, corpulence etc.). A cela s'ajoute l'existence d'une variabilité intra-individuelle: à une même dose maintenue au cours du temps chez un même patient, on peut parfois observer une variation des concentrations en médicaments (49). Enfin, des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (IAM) peuvent avoir lieu lorsqu'il y administration d'un médicament simultanément au médicament dosé pouvant modifier son métabolisme hépatique dans le sens d'une induction ou d'une inhibition. Ce

phénomène peut également se produire s'il y a une modification de l'élimination du médicament, lors d'une modification du pH urinaire ou d'une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire(50).

III. Médicaments éligibles au Suivi Thérapeutique Pharmacologique

De nombreux médicaments peuvent être utilisées sans bénéficier d'un STP car leur concentration sanguine peut varier de façon importante sans affecter les résultats cliniques. Cependant, pour certains médicaments ce n'est pas le cas (49). Ainsi, pour être éligible à un STP, un médicament doit répondre aux critères suivants :

- Une relation concentration-effet meilleure que sa relation dose-effet
- Une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration
- Une variabilité intra-individuelle
- Un intervalle thérapeutique étroit
- Une réponse pharmacologique difficilement mesurable par une mesure d'effet
- Disponibilité d'une méthode de dosage facile et à un coût supportable
- Intervalle thérapeutique cible établi et validé cliniquement(49, 51)

Ces critères sembleraient assez restrictifs à première vue, cependant l'annuaire du groupe de STP de la *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique* fait ressortir des centaines de médicaments éligibles au STP(Tableau IV)(49).

Tableau IV. Médicaments dont le STP est proposé par les sociétés savantes internationales de Pharmacologie

Médicaments	Principes actifs
Antiépileptiques	Phénytoïne, Carbamazépine, Acide Valproïque, Phénobarbital, Thiopental, Lamotrigine, Oxcarbazépine
Antibiotiques	Vancomycine, Teicoplanine, Amikacine, Gentamicine, Tobramycine
Autres anti-infectieux	Isoniazide, Rifabutine, Rifampicine, Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole
Psychotropes	Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine, Nortriptyline Lithium, Clozapine
Médicaments à visée cardiaque	Digoxine, Quinidine, Hydroquinidine, Flécaïnide, Amiodarone
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Evérolimus,

Médicaments	Principes actifs
	Acide Mycophenolique
Anticancéreux	Méthotrexate, 5-FU, Carboplatine
Divers	Théophylline, Béthadone, Buprénorphine, Cotinine

IV. Situations motivant le recours à un Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le STP est avant tout un outil permettant de répondre aux questions cliniques que se pose le médecin. Ainsi, lorsqu'un bon marqueur pharmacodynamique fait défaut, l'usage d'un marqueur pharmacocinétique tel que le suivi des concentrations sanguines peut permettre de garantir l'efficacité d'un traitement. Les situations motivant à un dosage médicamenteux sont le plus souvent les suivantes (52, 53):

- Initiation du traitement.
- Modification de la posologie.
- Suspicion d'une interaction médicamenteuse.
- Effets indésirables.
- Suspicion d'un phénomène de tolérance ou d'inefficacité thérapeutique.
- Vérification de l'observance.
- Suspicion de toxicité
- Population particulière

Si le STP peut être utile pour tout patient, il existe des populations pour lesquelles il l'est tout particulièrement. Ainsi il sera particulièrement indiqué pour les groupes à risques connus : nouveau-nés, sujets âgés, femme enceintes, insuffisants rénaux ou hépatiques. Il sera aussi particulièrement utile pour les populations particulières tels que les sujets obèses chez qui les concentrations sanguines des médicaments lipophiles peut se retrouver diminué, ou les sujets présentant une particularité génétique dans le métabolisme du médicament (49).

V. Processus du Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le STP est réalisé par les laboratoires de pharmacologie ou de toxicologie des centres hospitaliers, et se déroule en trois phases (Figure 13) (54):

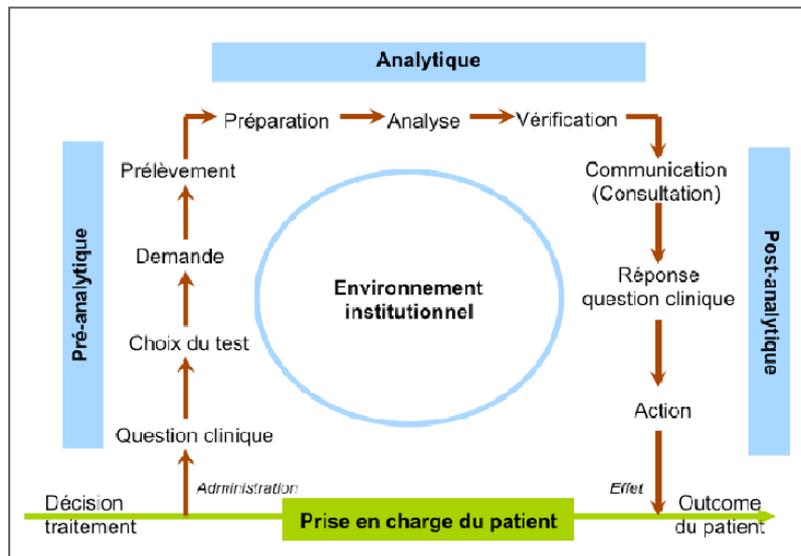


Figure 13. Processus du STP

V.1 La phase pré-analytique :

La phase pré-analytique fait suite à la décision de prescription et implique une évaluation clinique de la thérapie médicamenteuse comprenant le régime thérapeutique et le mode d'administration du traitement. Elle se termine par le transport de l'échantillon. Diverses contraintes quant au prélèvement sanguin doivent être vérifiées durant cette phase. Il faut donc bien veiller à :

- Demander le dosage au moment de l'état d'équilibre, c'est-à-dire 5 à 7 fois le temps de demi-vie après l'introduction du médicament ou le dernier changement de posologie.
- Prélever le sang juste avant la prochaine prise du médicament pour déterminer le « taux résiduel » (une mesure de la « concentration au pic » peut parfois être demandée pour certains médicaments).
- Vérifier qu'il existe des valeurs de référence validées dans la littérature pour le délai de prélèvement adapté
- Prélever dans le bras opposé à celui de l'administration dans le cas d'une voie intraveineuse. Ne jamais prélever à travers la ligne ayant servi à l'injection.
- Utiliser le tube recommandé par le laboratoire
- Envoyer l'échantillon dans les délais définis et selon les recommandations de température du laboratoire

• S'assurer d'avoir toutes les informations nécessaires à l'interprétation des concentrations (Tableau V), une méconnaissance de ces informations risque d'induire des conclusions erronées quant à l'interprétation des résultats (55).

Tableau V. Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP

Type	Information	Remarque
Données du patient	Nom	Peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et / ou des paramètres pharmacocinétiques altérés
	Numéro d'identification.	
	Date de naissance	
	Poids	
	Taille	
	Fonction organique perturbée	
	Diagnostic	
	Créatinine (ou clearance rénale)	
Données sur l'échantillon	Co-médications	Traitement et analyse correcte de l'échantillon
	Nature de l'échantillon	
Données du traitement	Date du début du traitement / dernier changement de la posologie	Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat
	Moment de la dernière administration	Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques
	Posologie et intervalle	
	Voie d'administration	
	Durée de perfusion suivie	
	Date et heure du prélèvement	
	Indication du traitement	
	Indication du dosage	

V.2 La phase analytique :

C'est la phase correspondant à la mesure de la concentration et elle peut se faire par différentes méthodes parmi lesquelles (56, 57):

V.2.1 Les Techniques immunologiques

Ces techniques utilisent la réaction antigène/anticorps et on peut distinguer :

- **Les méthodes par compétition en phase homogène** : Toutes les étapes se déroulent simultanément dans le même milieu réactionnel avec différentes techniques de détection. Le marqueur peut être enzymatique, c'est le cas par exemple de la méthode EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) où le médicament est marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) qui occupe le site de liaison des anticorps. Le marqueur peut être également fluorescent comme pour la méthode FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay) où le médicament à doser est marqué par un colorant fluorescent.

- **Les méthodes par compétition en phase hétérogène** : Dans ce cas il y a séparation des formes libres et des formes liées aux anticorps. On peut citer la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) : le médicament à doser est lié à l'anticorps monoclonal spécifique qui est capturé sur la plaque par un anticorps et la révélation se fait par un chromogène qui est dégradé par l'enzyme en un produit coloré. Dans la méthode RIA (Radio Immuno Assay), le principe de base est le même que l'ELISA, mais le second anticorps est marqué à l'iode (I^{125}), plutôt que couplé à une enzyme.

Le STP a été grandement facilité suite à l'automatisation des dosages par anticorps (Ac), permettant l'obtention rapide des résultats en urgence, la nuit ou le week-end. Cependant ils ont une moindre spécificité que celle des méthodes chromatographiques, en raison d'une réactivité croisée possible avec d'autres molécules ressemblantes ou avec des métabolites inactifs ou actifs.

V.2.2 Les Techniques chromatographiques

Ce sont des méthodes physiques de séparation mettant en jeu deux phases : une phase stationnaire et une phase mobile, il en existe plusieurs types :

- Chromatographie sur couche mince haute performance : (HPTLC).
- Chromatographie en phase gazeuse.
- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse sont les plus spécifiques et les plus sensibles, ce sont souvent les méthodes de références, cependant elles nécessitent une technologie plus poussée et coûteuse. Ces différentes techniques se différencient notamment par leur sensibilité, leur spécificité, leur complexité, le délai d'obtention du résultat et leur tarification.

V.3 La phase post-analytique

C'est la phase d'interprétation des résultats qui tient compte non seulement des connaissances sur la cinétique du médicament, mais aussi des caractéristiques morphologiques, physiologiques, pathologiques propres au patient, des traitements associés qui peuvent interagir, des critères d'efficacité recherchés ou de toxicité acceptables chez cet individu (49).

La communication du résultat doit prendre en compte des informations complémentaires au résultat du dosage en lui-même telles que la marge thérapeutique (idéalement ciblé selon une population et une indication spécifique), un commentaire d'interprétation, un aperçu des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, et enfin une proposition d'adaptation posologique adaptée à l'effet clinique recherchée pour le patient (52). Il faut cependant garder à l'esprit que l'interprétation des concentrations dépend largement du contexte et des critères d'efficacité recherchés et/ou de toxicité acceptables pour un individu. Selon la situation on peut être à la recherche d'un effet maximal quitte à prendre le risque d'entraîner une toxicité, et inversement on peut être face à un patient présentant une bonne réponse clinique malgré des concentrations inférieures aux normes. Il faut donc relativiser la notion parfois simpliste d'intervalle thérapeutique assimilée à une zone de concentration garantissant à coup sûr de ne pas tomber dans un échec ou un surdosage (51). Une telle prestation s'inscrit dans ce qu'on appelle en anglais « active Therapeutic Drug Monitoring service », soit une entité pluridisciplinaire responsable d'intégrer au profit du médecin traitant et du patient, des notions analytiques, pharmacologiques et clinique relative aux dosages demandés.

VI. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs

Aux vues de l'absence de marqueurs cliniques et biologiques fiable utilisable dans le suivi des patients en psychiatrie, le STP peut s'avérer être un outil de choix dans l'amélioration de la prise en charge des patients. Dès les années 50, le Lithium fut l'un des premiers médicaments à avoir bénéficié d'un STP de routine. Aujourd'hui, la plupart des médicaments utilisés dans le cadre du TB sont éligibles au STP, cependant seuls l'AV et la CBZ bénéficient aujourd'hui du STP au niveau du service de toxicologie du CHU de Tlemcen.

Les bénéfices du STP ont été clairement démontrés concernant ces deux AC dans le cadre des TB. D'après le *Consensus Guidelines pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique en Neuropsychopharmacologie* publiée en 2017, l'AV et la CBZ bénéficient d'un niveau de recommandation de niveau 1 au même titre que le Lithium, sur une échelle de 1 à 4 ; 1 correspondant à une forte recommandation en usage de routine. Une fois la concentration cible

atteinte, un nouveau dosage est à effectuer tous les 3 à 6 mois afin de prévenir les rechutes et les hospitalisations, mais aussi à tout moment pour contrôler l'observance, ou en cas de changements des co-médications pouvant affecter la pharmacocinétique(6). Le STP peut être utile même si l'état clinique est satisfaisant. En effet, cette concentration sera considérée comme la concentration optimale d'efficacité pour ce patient, ce qui pourrait être une aide précieuse en cas de rechute, d'interaction médicamenteuse, ou de non observance, dans la mesure où elle constituerait une cible personnalisée à atteindre.

VI.1 Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'Acide Valproïque

VI.1.1 Eléments de métabolisme et de variabilité

L'AV fait partie des médicaments dont la cinétique est difficile à prévoir. Nous allons en exposer les raisons principales, justifiant ainsi tout l'intérêt du STP pour une telle molécule.

- Absence de linéarité dose-concentration

L'AV possède une forte liaison aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 90%. Ainsi, en augmentant les doses en médicament il y aura saturation des protéines plasmatiques dans un premier temps puis augmentation de la forme libre dans un second temps. Cependant la forme libre étant relativement hydrophile, elle pénètre peu dans les tissus ce qui favorise son métabolisme et donc son élimination. En clair, la concentration d'AV totale dans le sang n'augmente pas de façon linéaire avec la dose (Figure 14)(58). Une étude menée par May et Rambeck étudiant l'évolution des concentrations en fonction des doses pour 229 patients sous AV a prouvé que la concentration sanguine augmente bien moins vite que la posologie (59).

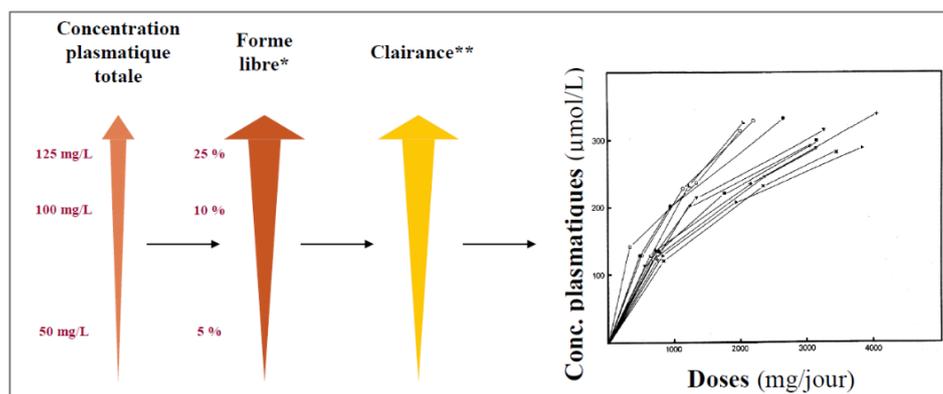


Figure 14. Illustration de l'absence de la linéarité dose-concentration

- Importante variabilité génétiques interindividuelle

Le métabolisme des médicaments est soumis à des variations interindividuelles génétiques distinguant les individus en métaboliseurs lents, rapides et ultra rapides en fonction de leur phénotype. Ce phénomène est d'autant plus important pour les molécules comme l'AV qui est impliqué dans des réactions métaboliques complexes. Il subit une glucuronidation (50%), une

β -oxydation mitochondriale (40%) dont le métabolite est d'ailleurs responsable de la prise de poids, et une oxydation via le CYP450 (10%) (Figure 16). Notons que la glucuronidation est saturable ce qui cause une non-linéarité de l'élimination en fonction de la dose (59). Cette variabilité interindividuelle est facilement observable en pratique. Dans la Figure 15 on peut observer que pour une même dose de 2000 mg/j les concentrations varient entre 200 μ mol/L à 350 μ mol/L en fonction des capacités métaboliques du patient (58).

A cette variabilité interindividuelle de la cinétique peut s'ajouter une variabilité intra-individuelle. En effet, si l'AV est connu pour être un inhibiteur enzymatique lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments, une étude publiée en 2015 a recensé 3 cas d'auto-induction. Ainsi, chez certains patients l'AV serait capable d'induire son propre métabolisme. Si ce phénomène a largement été étudié pour la CBZ, c'est la première fois que l'on en prend conscience pour l'AV. Les patients chez lesquels aurait eu lieu ce phénomène d'auto-induction nécessiteraient donc des doses bien plus importantes pour atteindre les concentrations sanguines recommandées(60).

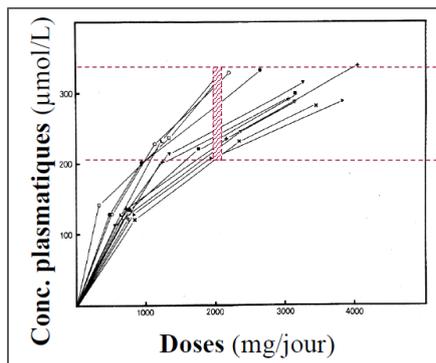


Figure 16. Variations des concentrations plasmatiques entre les individus

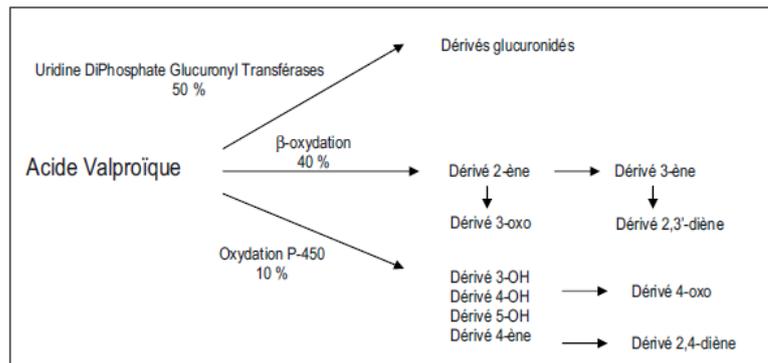


Figure 15. Les voies métaboliques de l'AV

- **Situations physiopathologiques**

Nous l'avons vu, l'AV possède une forte fixation protéique. Ainsi toute diminution du taux de protéines plasmatique (grossesse, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique, sujet âgé) peut faire augmenter considérablement la fraction libre en médicament. La Figure 17 démontre l'importance du STP de l'AV dans de telles circonstances car il permet de modifier les posologies sur la base de l'albuminémie en fonction de la dépakinémie retrouvée (58).

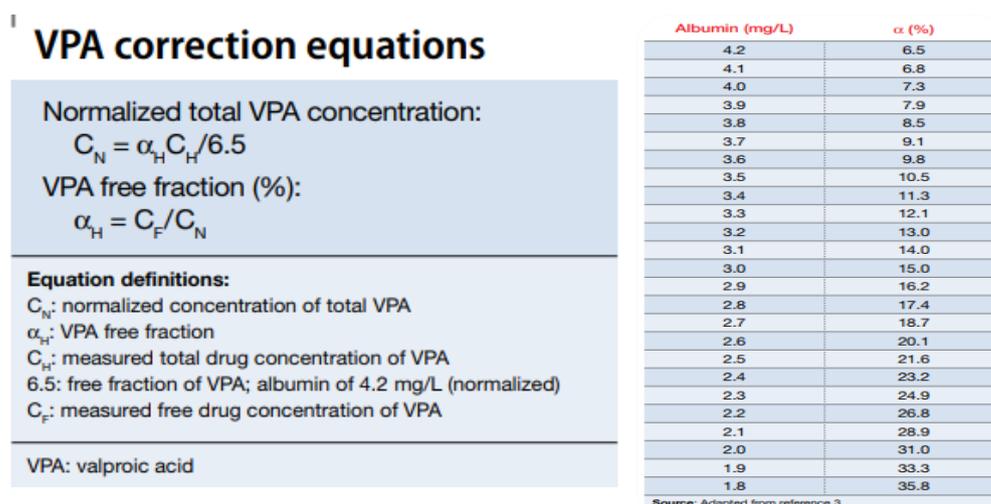


Figure 17. Relation entre les concentrations d'AV libres (α) et l'albuminémie

De plus, en raison de sa métabolisation importante, on imagine bien qu'une insuffisance hépatique expose à un risque accru de toxicité. A l'inverse, on a remarqué une augmentation considérable du métabolisme de l'AV chez les patients ayant subi un traumatisme crânien et ceci serait lié à une augmentation des médiateurs inflammatoires. La plupart des études ne montrent aucun lien entre l'âge et une variation des concentrations en AV (59).

VI.1.2 IAM pouvant influencer les concentrations d'AV

De nombreux traitements associés peuvent modifier la pharmacocinétique de l'AV et altérer sa concentration soit dans le sens d'une inhibition ou dans le sens d'une induction. La source la plus consultée par les praticiens algériens est le Dictionnaire Vidal mais il nous a paru intéressant confronter les données proposées par le Vidal avec celles d'autres sources internationales afin d'avoir une liste plus exhaustive des IAM. Nous les avons répertoriées dans l'annexe VI et VII

VI.1.3 Fourchettes thérapeutiques

On dénombre une trentaine d'étude évaluant l'efficacité de l'AV en psychiatrie en indiquant les fourchettes de concentrations obtenues. Chacune de ces études incluait le contrôle des concentrations plasmatiques et leur maintien dans une fourchette définie. Le Tableau VI

fait un état des lieux des différents intervalles qui ont été retrouvés par les différentes études et recommandations en fonction du type d'épisode. Nous retiendrons pour la suite les recommandations de l'*American Association of Psychiatry (APA)* qui préconise un intervalle de 50 à 125 mg/L d'AV pour le traitement au long cours et qui élève cet intervalle entre 85 et 125 mg/L pour le traitement des épisodes maniaques. Ces intervalles s'inscrivent dans la continuité des études précédemment réalisées et semblent offrir une balance efficacité-tolérance optimale(59).

Notons dans un travail portant sur 718 patients bipolaire, Marcus *et al* ont montré que 42,4% de ces patients sous AV ne bénéficiaient d'aucun STP sur une durée d'un an bien que les recommandations de l'APA préconisent un dosage par semestre au moins (59).

Tableau VI. Intervalles des concentrations recommandés en Acide Valproïque dans le traitement des troubles bipolaires

Traitement de l'accès maniaque en monothérapie			
<i>Année</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Intervalle recommandé (µg/ml)</i>	<i>Nombre de patients inclus dans l'étude</i>
1991	Pope <i>et al</i> (61)	50 – 100	36
1994	Bowden <i>et al</i> (62)	Elargissement de la norme supérieure jusqu'à 150	69
1996	Bowden <i>et al</i> (63)	45-125	65
2000	Vasudev <i>et al</i> (64)	50 - 100	30
2006	Allen <i>et al</i> (65)	Concentration cible > 95	374
2019	APA(66)	85 - 125	-
Traitement de l'accès maniaque en association avec le Lithium			
2006	Solomon <i>et al.</i>	50 - 125	
Traitement préventif des épisodes			
2005	Keck <i>et al</i> (67)	75 - 100	187
2013	Machino <i>et al</i> (68)	Type I : 32 – 73 Type II : 23 – 59	17 24
2019	APA(66)	50 - 125	-

VI.2 Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Carbamazépine

VI.2.1 Eléments de métabolisme et de variabilité

- Variabilité interindividuelle

La CBZ est principalement métabolisée dans le foie par plusieurs sous types cytochromes : (CYP) CYP 3A4, CYP 3A5 et CYP 2C8 du P450 en 10-11, époxyde carbamazépine (CBZ-E). Ce métabolite pharmacologiquement actif et potentiellement toxique en raison de sa capacité à former des adduits protéiques covalents est converti en métabolite inactif : la carbamazépine-10,11-diol (CBZD), excrétée dans l'urine sous forme libre et conjuguée(69, 70).

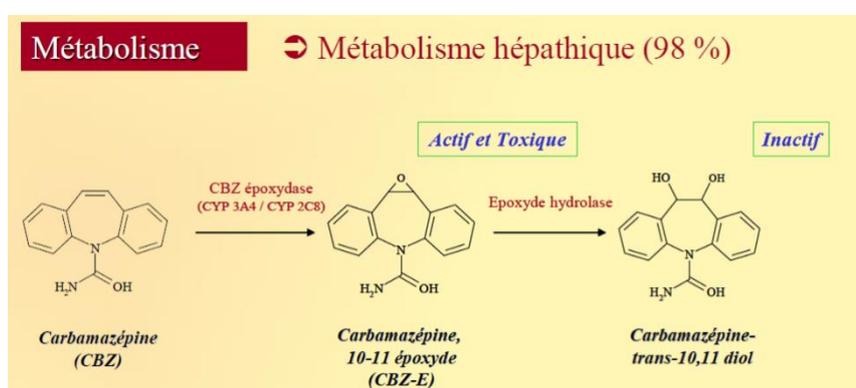


Figure 18. Métabolisme de la CBZ

Les taux plasmatiques du CBZ et CBZ-E présentent une variabilité interindividuelle ; certaines études attribuent cette variation à des facteurs biologiques tels que l'âge, le sexe et le poids, qui peuvent influencer la pharmacocinétique du médicament. D'autres études suggèrent que des facteurs environnementaux et génétiques pourraient modifier le métabolisme de la CBZ chez les patients malgré la même dose quotidienne (69, 71). En effet, il existe un polymorphisme génétique dû aux mutations qui ont lieu dans la partie promoteur du gène, ces mutations peuvent soit augmenter ou complètement inhiber l'expression du gène et déterminent ainsi la variabilité de l'activité des enzymes du système des CYP P450 (72).

Une étude impliquant la relation entre les concentrations plasmatiques de CBZ et les doses chez des patients bipolaires a montré la mauvaise linéarité entre ses deux paramètres. Comme le montre la Figure 19, pour une même dose de 600 mg par jour, la concentration peut varier de 4,45 µg/ml jusqu'à 8,44 µg/ml, on remarque aussi que les patients avec une dose quotidienne de 500 mg de CBZ ont des concentrations plasmatiques plus élevées que les autres patients prenant 600 mg. Ainsi, la variabilité des concentrations plasmatiques de CBZ entre les patients n'est pas liée à des différences dans l'apport des doses mais à des variations

métaboliques sous l'influence de plusieurs facteurs biologiques, génétiques et environnementaux, ce qui justifie l'importance du STP dans l'optimisation de la réponse clinique (71).

Patient	CBZ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CBZ-E ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	D (mg/jour)	D/CBZ (L/h)	BPRS (%)
1	6,14	0,75	600	97,7198	56
2	8,44	0,61	600	71,0900	15
3	4,45	0,42	600	134,8314	42,9
4	5,82	0,54	600	113,6363	32,9
5	6,025	0,56	400	64	38,2
6	3,28	0,25	200	60,9760	20
7	5,68	0,95	400	70,4225	60,3
8	6,75	1,44	400	59,2592	50
9	6,93	0,64	600	86,5800	30
10	8,80	1,07	500	56,8181	47,6
11	8,36	0,83	400	47,8468	44,5
12	7,53	0,97	600	79,6812	58
13	7	1	400	57,1428	60

Figure 19. Les valeurs plasmatiques de la CBZ, CBZ-E, chez les 13 patients bipolaires

- Variabilité intra individuelle

La CBZ est un puissant inducteur enzymatique capable d'induire son propre métabolisme en augmentant sa clairance et en diminuant son temps demi vie. Cette auto-induction est proportionnelle à sa concentration, c'est à dire plus sa concentration augmente plus son métabolisme est accéléré (73).

VI.2.2 IAM pouvant influencer les concentrations de la CBZ

La CBZ est aussi sujette à de nombreuses interactions médicamenteuses capables de modifier sa pharmacocinétique, induisant ainsi soit une augmentation ou diminution de sa concentration plasmatique. Nous les avons répertoriées dans les annexes VIII et IX.

VI.2.3 Fourchettes thérapeutiques

Plusieurs études ont considéré la CBZ comme une alternative au Lithium dans le traitement des épisodes maniaques des TB en recommandant différents intervalles thérapeutiques, comme celle de Okuma et *al* (1983) qui a montré que la CBZ avait une efficacité supérieure au placebo dans le traitement de l'accès maniaque(64) . Cependant ces études avaient des limites méthodologiques et un petit échantillon compliquant l'interprétation des résultats (74, 75).Hartong et *al* (2003) ont mené une étude comparant l'efficacité de la CBZ au Lithium dans le traitement préventif des TB dans des conditions randomisées en double aveugle pendant 2ans sur 94 patients avec un intervalle de 6 à 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (74, 75) ; un intervalle similaire de 5-10 $\mu\text{g}/\text{m}$ la été recommandé par *l'International Journal of Neurorehabilitation* avec une

concentration cible de 7 µg/ml(76). Nous retiendrons pour la suite les recommandations de l'APA qui préconisent un intervalle de 6 à 12 µg/ml en concentration en CBZ dans le traitement des épisodes maniaques et les recommandations de *l'International Journal of Neurorehabilitation* dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire 5 à 10 µg/ml et une concentration cible de 7µg/ml.

Tableau VII. Intervalles des concentrations recommandés en CBZ dans le traitement des troubles bipolaires.

Traitement de l'accès maniaque monothérapie			
<i>Année</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Intervalle recommandé (µg/ml)</i>	<i>Nombre de patients inclus dans l'étude</i>
1978	Ballenger et Post (77)	7– 15,5	19
1983	Okuma et al.(64)	6 – 12	-
1986	Post et al.(77)	8–12	19
1997	Denicoff et al(74)	4–12	52
2000	Vasudev,Goswami et Kohli(64)	3–9	12
2019	APA(66)	6–12	-
Traitement de l'accès maniaque et préventif en association avec le Lithium			
2012	L'étude LICAVAl(78)	8 - 12	25
Traitement préventif des épisodes			
2003	Hartong et al(74).	6 - 10	94
2005	Baethge et al(74).	4–12	46
2017	<i>International Journal of Neurorehabilitation(76)</i>	5 – 10 7 (concentration cible)	-

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : Matériel et méthode

I. Contexte et objectifs

Au cours de notre stage de sixième année au CHU de Tlemcen, nous avons intégré respectivement les services de Psychiatrie et de Toxicologie dont l'une des activités phares est le STP.

En 2019, dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude portant sur 168 patients suivis au Service de Psychiatrie et dont les prescriptions ont été soumises à l'analyse pharmaceutique : 23 patients étaient sous des associations médicamenteuses pouvant influencer sur la cinétique de l'AV ou de la CBZ (7); deux thymorégulateurs dont le dosage médicamenteux se fait de manière routinière au niveau du service de toxicologie. C'est dans cette perspective que nous avons souhaité encourager le STP de ces deux molécules au Service de Psychiatrie, pour prévenir les risques de sous ou de surdosage.

Ceci nous a amené à travailler sur le développement de l'activité du STP de l'AV et de la CBZ dans ce service ; d'autant plus qu'elles constituent aujourd'hui la principale alternative au Lithium qui est indisponible en Algérie.

Notre objectif principal était de décrire les concentrations d'AV ou de CBZ de 53 patients bipolaires par rapport aux fourchettes thérapeutiques recommandées et d'étudier ensuite les variables pouvant influencer ces concentrations. L'objectif secondaire était de proposer des adaptations posologiques aux patients dont les concentrations ne se trouvaient pas dans l'intervalle recommandé et d'évaluer l'impact de ces interventions.

II. Population et méthodes

II.1 Type et lieu de l'étude

II.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective évaluative et interventionnelle portant sur le STP de deux thymorégulateurs : l'AV et la CBZ ; auprès des patients bipolaires suivi au Service de Psychiatrie, du 14 novembre 2019 au 12 mars 2020.

Dans un premier temps il s'agissait de réfléchir à un moyen de mettre en place le STP des deux molécules, ce qui nécessitait une collaboration entre les Services de Psychiatrie, Toxicologie et Pharmacologie. La seconde étape consistait en la sélection des patients bipolaires répondant aux critères d'inclusion de notre étude et nécessitant un dosage plasmatique de l'AV et de la CBZ. Enfin, nous avons réalisé ce dosage pour les patients sélectionnés et avons interprété ces résultats, proposant une adaptation posologique si besoin.

II.1.2 Lieu d'étude

La sélection des malades et la phase pré-analytique (prélèvement sanguin) ont été réalisés au niveau du Service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen, qui est composée de 3 unités :

- L'unité de jour : constituée de 5 bureaux de consultation, d'une salle de soin et d'une pharmacie.
- L'unité d'hospitalisation répartie en un côté homme (6 lits et 1 chambre d'isolement) et un côté femme (21 lits et 1 chambre d'isolement)
- L'unité des urgences psychiatriques.

La phase analytique du STP (dosage plasmatique des échantillons) a été effectuée au niveau du Service de Toxicologie du CHU de Tlemcen. La phase post-analytique (interprétation des résultats) s'est faite conjointement au niveau des Services de Toxicologie de Pharmacologie du CHU de Tlemcen.

II.2 Population étudiée

Notre population est constituée de 53 patients bipolaires, suivis au niveau du Service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen durant notre période d'étude et traités soit avec l'AV ou la CBZ.

II.2.1 Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, tout patient bipolaire suivi au niveau du Service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen, externe ou hospitalisé, traité par l'AV ou la CBZ, ayant atteint le temps d'équilibre nécessaire et présentant au moins un des motifs suivants justifiant la réalisation du STP (52, 53) :

- Initiation du traitement.
- Modification de la posologie.
- Surveillance de l'observance du traitement.
- Suspicion d'inefficacité.
- Suspicion de toxicité
- Patients sous polythérapie à risque important d'interactions médicamenteuses.
- Patients appartenant à un groupe de population à risque (sujets âgés, femme enceintes ou allaitante, insuffisants rénaux ou hépatiques)
- Patient obèse.

II.2.2 Critères de non inclusion

Etaient exclus de notre étude :

- Tout patient traité avec l'AV ou la CBZ mais pour une pathologie autre que le TB
- Tout patient bipolaire n'ayant pas atteint le temps d'équilibre de son traitement thymorégulateur
- Tout patient bipolaire non coopérant ayant refusé de se faire prélever
- Tout patient dont le prélèvement n'a pas pu se faire du fait d'une mauvaise accessibilité des veines ou dont l'échantillon s'est coagulé

II.2.3 Taille de l'échantillon

En absence de données épidémiologiques officielles sur le TB en Algérie, l'effectif représentatif n'a pas pu être calculé. Le recueil s'est fait de façon aléatoire sur une période de quatre mois. Cependant un minimum de 30 patients était nécessaire pour utiliser le logiciel IBM SPSS 25.

II.3 Matériel utilisé

II.3.1 Petit matériel et consommable

Pour le prélèvement de l'échantillon de sang veineux par l'infirmier(e), le matériel suivant était nécessaire :

- Seringue de 5ml
- Aiguilles épicrotâniennes
- Garrot en caoutchouc
- Alcool
- Coton
- Sparadrap
- Tubes EDTA au nom du patient
- Portoir à tubes

Une fois acheminé au niveau du Service de Toxicologie, l'échantillon doit être préparé pour l'analyse et éventuellement pour la conservation. Le matériel nécessaire est le suivant :

- Micropipettes de 1000 µl
- Embouts de prélèvement de pipette à usage unique
- Godets de conservation des échantillons
- Etiquettes au nom du patient

- Godets de dosage
- Centrifugeuse
- Réfrigérateur ou congélateur

II.3.2 Appareil de mesure : Viva E (Siemens)



Figure 20.Appareil de mesure : Viva E (Siemens)

Le Viva E est un automate d'immuno-analyse (Figure 20). Il utilise la technologie EMIT qui est utilisée pour l'analyse quantitative de l'AV et de la CBZ (libre et lié aux protéines) dans le plasma ou le sérum humain. La méthode EMIT 2000[®] utilise deux réactifs :

- Réactif 1 : un anticorps spécifique du médicament à doser, le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD⁺) coenzyme de la réaction et le substrat de la réaction le glucose-6-phosphate (G-6-P)
- Réactif 2 : une forme marquée du médicament à doser par la G-6-PDH

L'AV ou la CBZ contenus dans le réactif 2 sont marqués par la G-6-PDH. Une fois que l'anticorps du réactif 1 se fixe à ce complexe, l'enzyme est masquée, donc inactive.

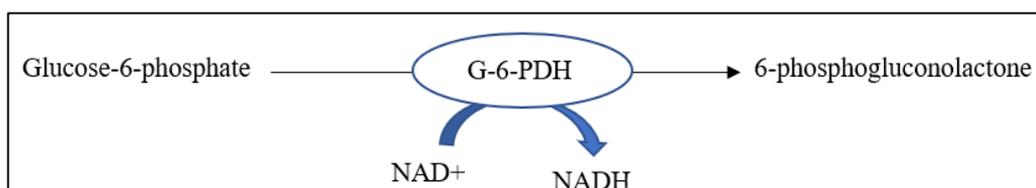


Figure 21. Réduction du NAD⁺ lors de l'hydrolyse du substrat

L'introduction d'une molécule non marquée (le médicament à doser) libère une partie des médicaments marquée, activant ainsi l'enzyme qui peut désormais réagir avec le substrat (G-6-P). Cette réaction provoque la réduction du cofacteur qui se transforme en NADH (Figure 21). L'intensité de la réaction enzymatique est proportionnelle à la quantité de médicament contenu dans l'échantillon. La quantification de cette réaction est réalisée par lecture optique dans l'ultraviolet (340nm) en mesurant la quantité de NAD⁺ consommé (Figure 22)

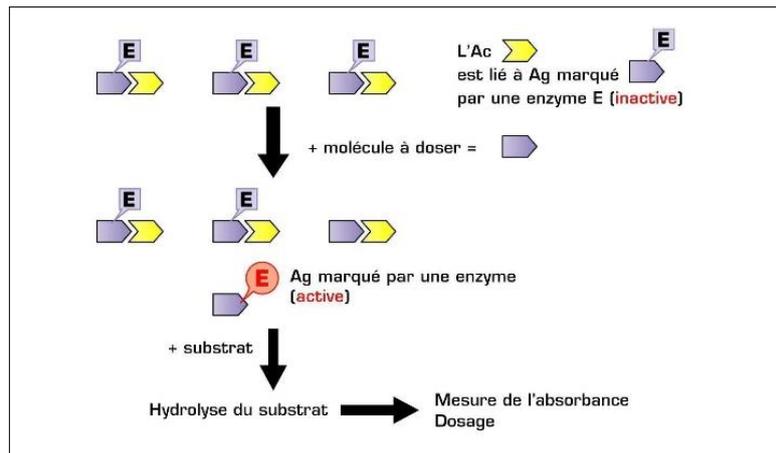


Figure 22. Schéma de la réaction enzymatique de la méthode EMIT

II.3.3 Les réactifs

Pour chaque thymorégulateur le kit d'analyse comprend : 2 réactifs nécessaires au dosage, 3 réactifs de contrôles à réaliser chaque jour et 6 réactifs de calibration à utiliser à chaque fois que les contrôles ne sont pas dans les normes fixées par l'appareil. Tous les réactifs, contrôles et calibreurs sont fournis prêts à l'emploi. Ils peuvent être utilisés directement dès leur sortie du réfrigérateur. En dehors de leur utilisation, ils sont conservés en position verticale entre +2 et +8°C jusqu'à la date de péremption. Ils ne doivent pas être congelés ni exposés à des températures supérieures à 32°C (cf. notice du kit EMIT ®2000).

II.3.4 Les réactifs de dosage

Les Réactifs du kit Emit®2000 sont les suivants :

- Réactifs 1 anticorps/substrat (28ml) : anticorps monoclonaux de souris anti AV ou anti CBZ, G6P, NAD, sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants.
- Réactif 2 enzyme (14ml) : AV ou CBZ marqué au G-6-PDH bactérien, tampon Tris, sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants.

II.3.4.1 Les contrôles

Les contrôles aussi appelés TDM sont constitués de 3 solutions nécessaires aux contrôles des valeurs faibles, moyennes et élevées (TDM C1, TDM C2, TDM C3). Ces solutions sont constituées de sérum humain additionné de molécules de médicaments à des concentrations données dans les Tableaux VIII et IX (cf. notice du kit EMIT®2000). Si le résultat des contrôles est hors plage, l'appareil doit être calibré.

Tableau VIII. Valeur cible des contrôles de CBZ Emit®2000 et leur plage tolérée

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible (µg/ml)	3.15	7.8	15.3
Plage de contrôle	2.7-3.6	7.7-7.9	13.3-17.3

Tableau IX. Valeur cible des contrôles d'AV Emit®2000 et leur plage.

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible (µg/ml)	36.5	66.5	137.5
Plage de contrôle	32-41	58-75	120-150

II.3.4.2 Les calibrateurs

Le kit contient des Calibrateurs Emit®2000 constitué de 6 flacons contenant diverses solutions calibrées dont les concentrations de CBZ et AV représentées dans les Tableaux X et XI suivants (cf. notice du kit EMIT®2000).

Tableau X. Les calibrateurs EmitR2000 CBZ.

Calibrateur	0	2	4	8	12	20
CBZ (µg /ml)	0	2	4	8	12	20
CBZ (µmol/l)	0	8,5	17	34	51	85

Tableau XI. Les calibrateurs EmitR2000 AV.

Calibrateur	0	10	25	50	100	150
AV ($\mu\text{g/ml}$)	0	10	25	50	100	150
AV ($\mu\text{mol/l}$)	0	69	173	347	693	1040

La calibration fournit une courbe d'étalonnage. Si celle-ci est acceptable, un contrôle est effectué avant de démarrer l'analyse des échantillons.

III. Protocole expérimental

III.1 Intégration au sein de l'équipe médicale

La première étape avant d'entreprendre notre travail a été de s'assurer de sa faisabilité au sein du service de Toxicologie. Nous avons d'abord obtenu l'accord de la cheffe du service de Toxicologie, Dr. N. Abouridjel pour mener notre étude puis nous avons pris connaissance des informations relatives à la phase pré-analytique afin de réaliser nos futurs prélèvements selon les normes du laboratoire.

Nous avons ensuite soumis notre projet d'étude au chef de Service de Psychiatrie, Pr. Boucif qui a donné son accord pour l'étude (cf. Annexe X).

Avant de commencer le recueil des patients, il nous a paru important de sensibiliser l'équipe médicale au STP. Nous avons été conviées par le chef de service à le faire lors d'un des rapports de gardes. Nous avons pu exposer les raisons qui nous ont poussé à vouloir mener ce travail et l'intérêt que le STP pourrait apporter en présentant quelques cas cliniques issus de l'expérience d'autres CHU. Cette présentation nous a permis de rencontrer l'équipe médicale du service et de discuter ensemble de la meilleure façon d'intégrer le STP au sein de leur pratique quotidienne sans en perturber l'organisation.

Enfin, nous avons été accueillies au niveau du Service de Pharmacologie où nous avons travaillé sur l'étape post-analytique en explorant les adaptations posologiques ainsi que leur impact sur la pharmacocinétique des deux molécules étudiées

L'ensemble de notre travail a été grandement facilitée par l'accueil que nous a réservé l'équipe médicale du service de Psychiatrie et des laboratoires de Toxicologie et de Pharmacologie, sans qui cette étude n'aurait pu aboutir.

III.2 Recueil des patients

Le recueil s'est fait en assistant aux consultations des patients en externe ou ceux hospitalisés auprès des psychiatres, qui nous ont aidés à sélectionner les patients en fonction des critères d'inclusion de notre étude. Afin de faciliter cette sélection nous avons tout d'abord élaboré une liste exhaustive des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration de l'AV ou la CBZ en se basant sur les différentes sources documentaires suivantes :

-Les données des Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments du Dictionnaire Vidal® (36)

-Le Stockley's Drug Interactions 2006, 10^{ème} édition, base de données de référence au Royaume Uni(79)

-Les interactions médicamenteuses de la Revue Prescrire 2019(80)

-Drugs.com : base de données américaine d'information sur les médicaments (81)

Au total, nous avons relevé 50 interactions médicamenteuses pouvant influencer sur la concentration plasmatique de l'AV est ou de la CBZ, 48% d'entre elles (24 IAM) ont été identifiées à partir du dictionnaire VIDAL contre 52% (26 IAM) identifiées à partir d'autres sources documentaires. Ceci met en lumière les insuffisances des résumés des caractéristiques des produits tels qu'ils sont présentés dans le dictionnaire Vidal®. L'ensemble de ces IAM est répertorié sur une fiche, mise à la disposition du personnel soignant et des internes en stage (Annexe VI à IX).

Une fois la sélection faite, nous avons exposé aux patients retenus l'intérêt du STP tout en leur demandant s'ils souhaitaient bénéficier ou non d'un dosage. A l'exception de deux malades ayant refusé de participer à notre étude, les patients se sont montrés coopérants et semblaient avoir saisi l'utilité de connaître leur concentration sanguine en AV ou en CBZ. Dans le cadre des patients hospitalisés, le recueil des patients se faisait après étude des dossiers et l'accord du prélèvement était donné par leur médecin traitant.

III.3 Etape pré analytique

Après l'accord du patient à être prélevé, nous nous sommes assurés du respect des conditions de prélèvement décrite ci-dessous pour un résultat fiable et interprétable. Si le temps d'équilibre était atteint et que le patient n'avait pas pris son traitement il pouvait être prélevé immédiatement, le cas échéant, un rendez-vous était donné à une date ultérieure afin qu'il puisse

remplir ces conditions. Le prélèvement était effectué par le personnel infirmier du service de psychiatrie, nous avons veillé à remplir la fiche de renseignement par nous-même. Nous avons travaillé sur la fiche de renseignement du service de Toxicologie dédiée aux deux molécules, en l'adaptant à la problématique des thymorégulateurs. De plus, nous avons ajouté des informations sur le niveau d'étude et le statut marital ainsi que les normes spécifiques aux patients bipolaires pour l'AV et la CBZ (Annexe XI).

III.3.1 Le moment du prélèvement

Avant de prélever le patient il faut s'assurer que le temps d'équilibre a été atteint depuis l'instauration du traitement ou le dernier changement de posologie (**tableau XVI**). Notons que la CBZ subit une auto-induction non négligeable à l'instauration du traitement, il faut donc attendre 20 jours avant un premier dosage. Cette durée pourra être réduite à 5 jours pour un dosage à la suite d'une adaptation posologique (82).

De plus, l'analyse se fait au moment de la concentration résiduelle, il faut donc s'assurer que le prélèvement a été fait juste avant la prochaine prise du traitement. On conseillera aux patients de venir réaliser le prélèvement 30 minutes avant l'heure de la prise habituelle de leur traitement.

Tableau XII. Le temps d'équilibre des thymorégulateurs.

Molécule	Temps d'équilibre après instauration du traitement	Temps d'équilibre après changement de posologie	Moment du prélèvement
Acide Valproïque	2 à 4 jours		Temps résiduel
Carbamazépine	2 à 3 semaines	2 à 5 jours	

III.3.2 Conditionnement du prélèvement

Le tube approprié au dosage de l'AV et de la CBZ par la méthode EMIT est le tube EDTA. Il ne faut pas omettre d'étiqueter le tube en mentionnant le nom et prénom du patient ainsi que le médicament à doser. Le dosage s'effectuant sur plasma, l'échantillon est centrifugé avant le dosage. Si le dosage n'a pas pu se faire le jour même, on peut conserver le prélèvement au réfrigérateur à une température entre +2 et +8°C ou jusqu'à un an au congélateur à -20°C (cf. notice du kit EMIT®2000). L'acheminement au laboratoire de Toxicologie se faisait le jour même du prélèvement où il était centrifugé et éventuellement congelé, l'analyse des concentrations de l'AV et de la CBZ s'effectuant uniquement le mardi.

III.4 Etape analytique

Nous avons veillé à acheminer les prélèvements au service de Toxicologie et assisté aux procédures de calibration et de dosage décrites plus bas. Nous avons vérifié leurs performances en nous assurant que tous les niveaux de contrôles se situaient dans les limites acceptables.

III.4.1 Calibration

Le dosage de la CBZ et l'AV doit être précédé par une calibration qui est mise en évidence par une courbe d'étalonnage complète (à 6 points). Pour effectuer cette calibration, on dispose dans chaque cupule 6 gouttes de chaque flacon des six calibreurs afin de les doser. Un message d'erreur apparaît lorsque la calibration ne répond pas aux normes. La courbe d'étalonnage doit être répétée chaque fois qu'un nouveau lot est utilisé ou lorsque les résultats du contrôle l'exigent.

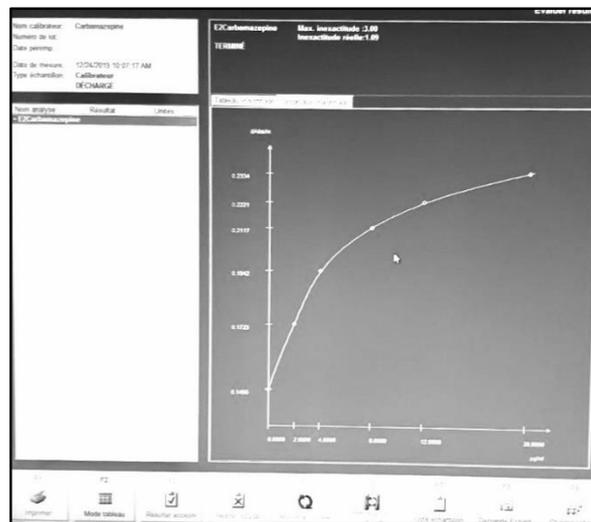


Figure 23. Courbe d'étalonnage

III.4.2 Procédure de dosage

Le dosage de chaque échantillon a été effectuée selon la procédure suivante :

1. Après le démarrage de l'appareil, un blanc échantillon est lancé.
2. L'étalonnage est validé en dosant les contrôles à concentrations multiples (les 3 TDM) de l'AV et la CBZ. Si le résultat de la mesure est conforme aux normes de l'appareil, le contrôle est validé et les échantillons peuvent être lancés.
3. Les identifiants du patient sont introduits dans l'appareil ainsi que le médicament à doser.

4. Si le prélèvement est congelé, attendre qu'il revienne à température ambiante. Si le prélèvement est frais, il est centrifugé à 1500 tours/mn pendant 7 minutes, puis 200 µL sont prélevés et disposés dans une cupule de dosage.
5. La cupule est disposée dans l'emplacement correspondant à la position attribuée lors de l'enregistrement du patient.
6. Le dosage est lancé.

Si les concentrations de l'AV et de la CBZ des échantillons sanguins sont supérieures à la plage d'analyse (c'est-à-dire contenant plus de 150µg/ml d'AV ou plus de 20 µg/ml de CBZ), on peut les diluer avec une ou deux mesures d'eau distillée ou de calibreur 0 Emit®2000, les doser puis multiplier les résultats par le facteur de dilution.

III.5 Etape post-analytique

Une fiche de résultat était remplie (annexe XII), en rappelant la date du prélèvement, la date de la dernière prise du traitement et la concentration plasmatique mesurée. L'interprétation des résultats a été faite après :

- Analyse de la prescription médicamenteuse afin de déceler d'éventuelles IAM
- Comparaison avec les fourchettes thérapeutiques
- Evaluation de l'état clinique du patient.

Pour une meilleure organisation, nous avons choisi de déposer les résultats directement dans le dossier médical du patient. Ainsi le psychiatre pouvait disposer des résultats directement lors de sa future consultation auprès du malade. Dans la mesure du possible, le résultat était d'abord communiqué oralement au médecin, notamment pour les patients hospitalisés qui sont des cas relativement urgents à traiter.

Une adaptation posologique pouvait être proposée si besoin, grâce aux normes fixées par les recommandations internationales et en fonction de l'état clinique du patient. Nous avons réalisé une revue de la littérature des fourchettes dédiées aux patients bipolaires et avons retenu les concentrations figurant dans le tableau XIII.

Tableau XIII. Fourchette thérapeutique de l'AV et de la CBZ pour les patients bipolaires

	<i>Concentrations cibles lors de l'accès maniaque</i>	<i>Concentrations cibles pour traitement au long cours</i>
<i>Acide Valproïque</i>	85 - 125	50-125
<i>Carbamazépine</i>	6-12	5-10

L'interprétation des résultats se faisait en comparaison avec les valeurs limites. Cependant la notion de fourchette thérapeutique - c'est-à-dire une zone de concentration pour laquelle la majorité des malades est cliniquement stable - est une notion statistique qui peut servir d'indice de prédiction d'activité, mais en aucun cas de critère d'efficacité. Il faut toujours restituer le résultat dans son contexte clinique. Ainsi, seuls les patients dont les concentrations n'étaient pas dans l'intervalle recommandés et qui présentaient un état clinique insatisfaisant ont fait l'objet de proposition d'adaptation posologique. Ces adaptations posologiques ont été effectuées par les formules suivantes (82) :

Clairance estimée (Cl) :

$$Cl = \frac{S \times F \times D}{\text{Intervalle} \times C_{\text{mesurée}}}$$

Posologie proposée pour atteindre la concentration cible (P)

$$P = \frac{Cl \times \text{Intervalle} \times C_{\text{cible}}}{S \times F}$$

Avec :

- Cl en L/heure
- S : salt indice, qui vaut 1 pour la CBZ et l'AV
- F : la biodisponibilité qui vaut 80% pour la CBZ et 100% pour l'AV
- $C_{\text{mesurée}}$: la concentration mesurée en $\mu\text{g/mL}$
- Intervalle : l'intervalle entre deux prises médicamenteuses (soit 24h si administration une fois par jour et 12h si administration 2 fois par jour)
- P : la posologie en mg
- C_{cible} : la concentration cible en $\mu\text{g/mL}$

Le calcul des adaptations posologiques a été grandement facilité par l'existence de l'application TDM Calculator, disponible sur le playstore Android (Figure 23). Développée en utilisant les formules ci-dessus elle permet d'obtenir directement la posologie permettant d'atteindre la concentration cible de manière fiable et rapide.

Figure 24. Interface de l'application TDM Calculator

L'interprétation du résultat des patients ayant un rythme de prise le soir une fois par jour nous a posé problème. En effet, la concentration résiduelle est atteinte juste avant la prochaine prise médicamenteuse du soir. Le personnel infirmier n'étant pas de service le soir, nous avons été contraints de les prélever le matin. Le résultat dans une telle situation doit donc être interprété en connaissance de cause (la concentration retrouvée sera supérieure à la concentration résiduelle réelle). Une formule existe afin de corriger la concentration de l'AV dans ce cas (83).

$$C_{\text{résiduelle estimée}} = \frac{C_{\text{mesurée}}}{1,3}$$

Nous n'avons pas trouvé de formule similaire pour la carbamazépine mais les études semblent suggérer qu'il n'existe pas de différence significative lorsque le patient prélevé 10h après la prise (84).

Afin de faciliter l'interprétation et la remise des résultats nous avons réalisé des arbres décisionnels en fonction du résultat obtenu. (Annexe XIII à XVI)

III.6 Analyse des données

III.6.1 Analyse descriptive

Nous avons réalisé dans un premier temps une analyse descriptive. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type. Pour ce faire nous avons utilisé le logiciel IBM SPSS version 25 ainsi que Microsoft Excel 2019.

III.6.2 Analyse statistique

Une analyse de corrélation a été effectuée afin d'identifier les variables pouvant influencer sur le fait de retrouver des concentrations dans cibles ou non. La corrélation entre deux variables

qualitatives a été étudiée par le test de χ^2 de Pearson et la corrélation entre les variables quantitatives par le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson. Ces tests ont été réalisés par le logiciel IBM SPSS version 25.

Chapitre II : Résultats

I. Description de la population

Notre population se composait de 53 patients dont 8 ont été dosés deux fois, soit un total de 61 dosages effectués.

I.1 Répartition des patients selon le genre

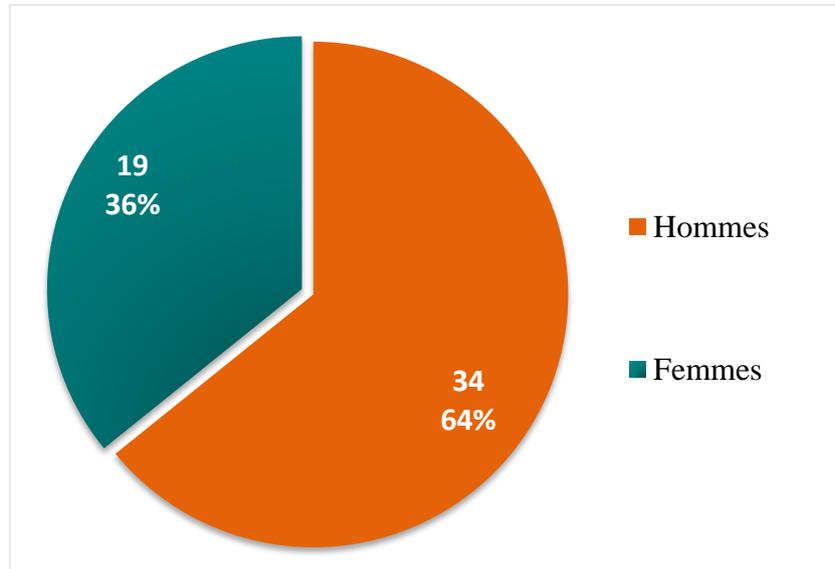


Figure 25. Répartition des patients selon le genre

Dans notre population, 64% des patients étaient des hommes, soit un sexe ratio H/F de 1,79.

I.2 Répartition des patients selon l'âge

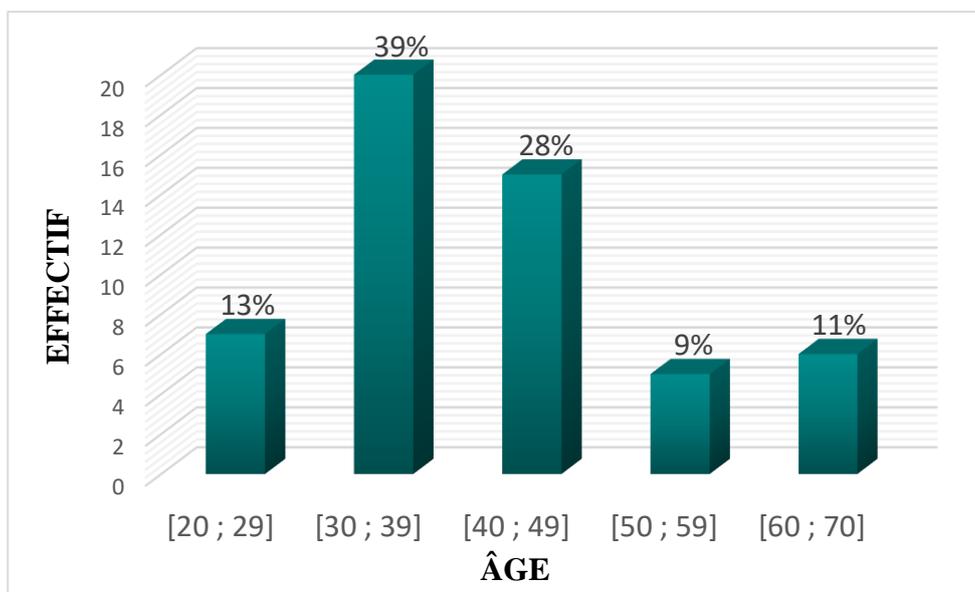


Figure 26. Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge

La moyenne d'âge était de $41,55 \pm 11,0$ ans. Plus des deux tiers de la population avait entre 30 et 49 ans.

I.3 Répartition des patients selon l'état civil

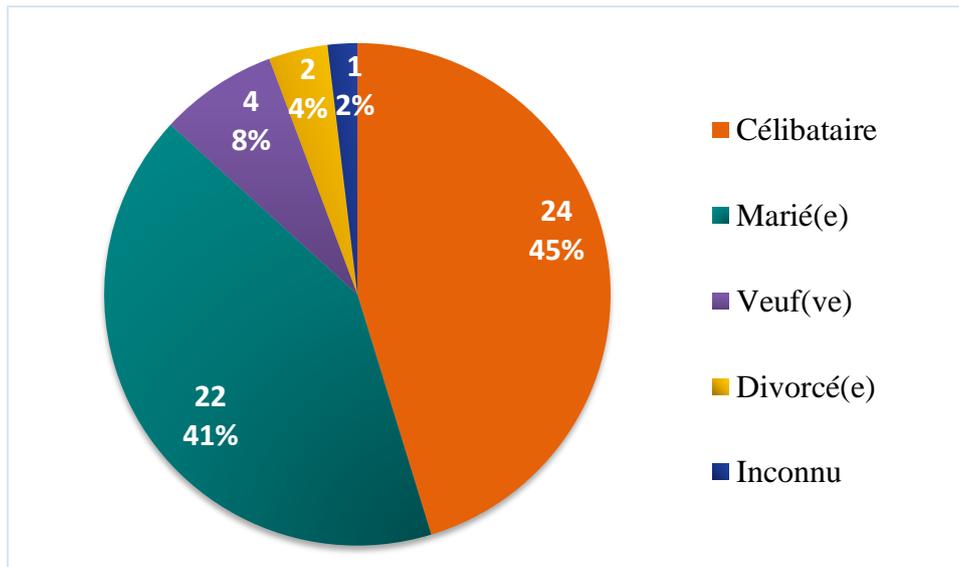


Figure 27. Répartition des patients selon l'état civil

Les deux classes prédominantes étaient celles des patients célibataires avec un taux de 45% suivis des patients mariés avec un taux de 41%.

I.4 Répartition des patients selon le niveau d'instruction

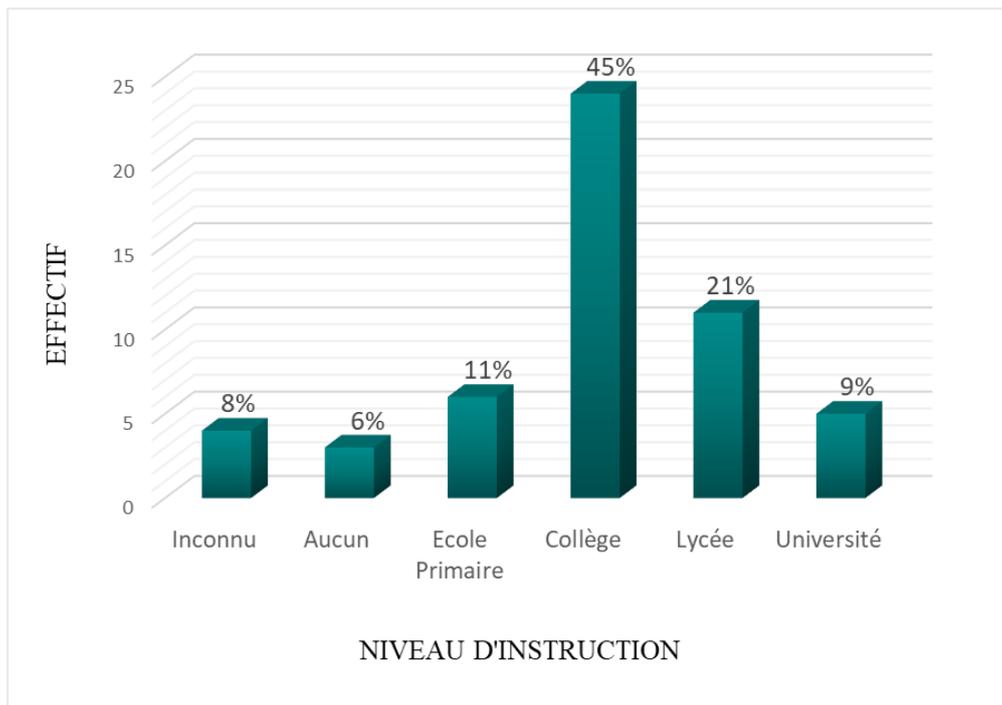


Figure 28. Répartition des patients selon leur niveau d'instruction

Près des deux tiers des patients n'ont pas pu atteindre le Lycée (62%), parmi eux 6% n'ont eu aucune instruction.

I.5 Répartition des patients en fonction du poids

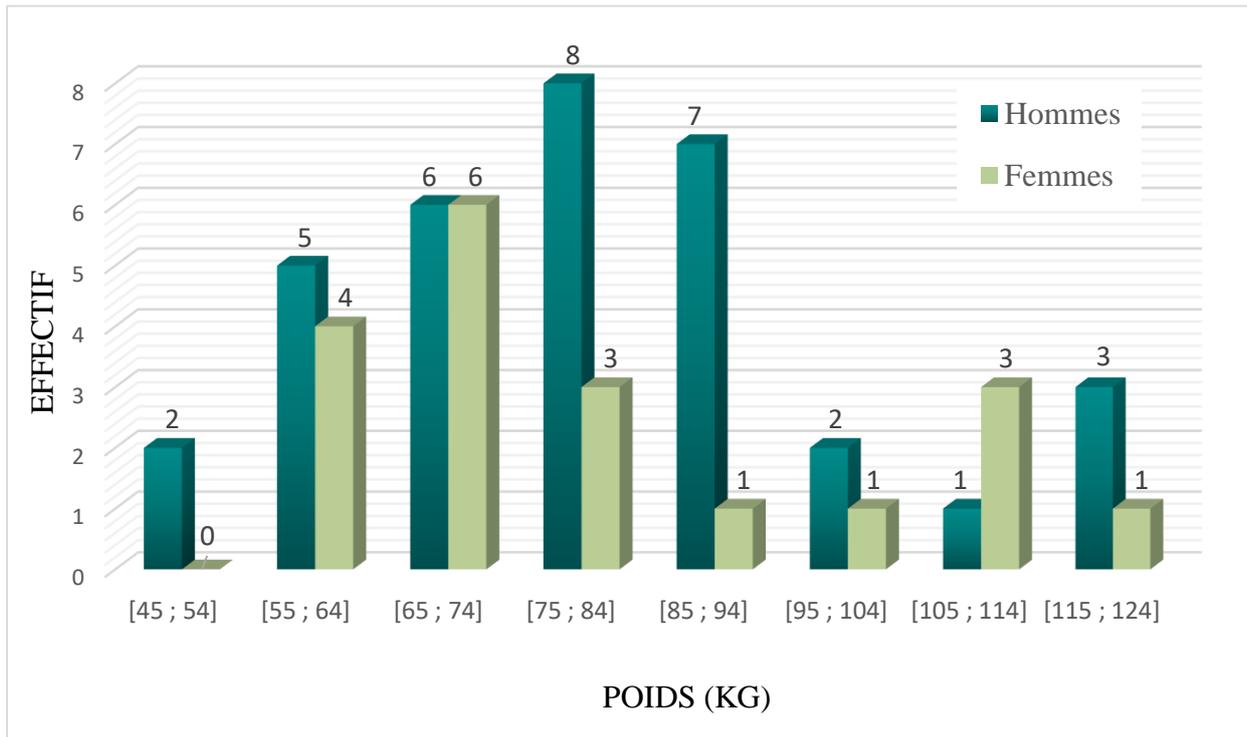


Figure 29. Répartition des patients en fonction du poids

Le poids moyen chez les hommes était de $80 \pm 17,8$ kg et celui des femmes était $80 \pm 19,4$ kg.

I.6 Répartition des patients selon la nature du traitement thymorégulateur

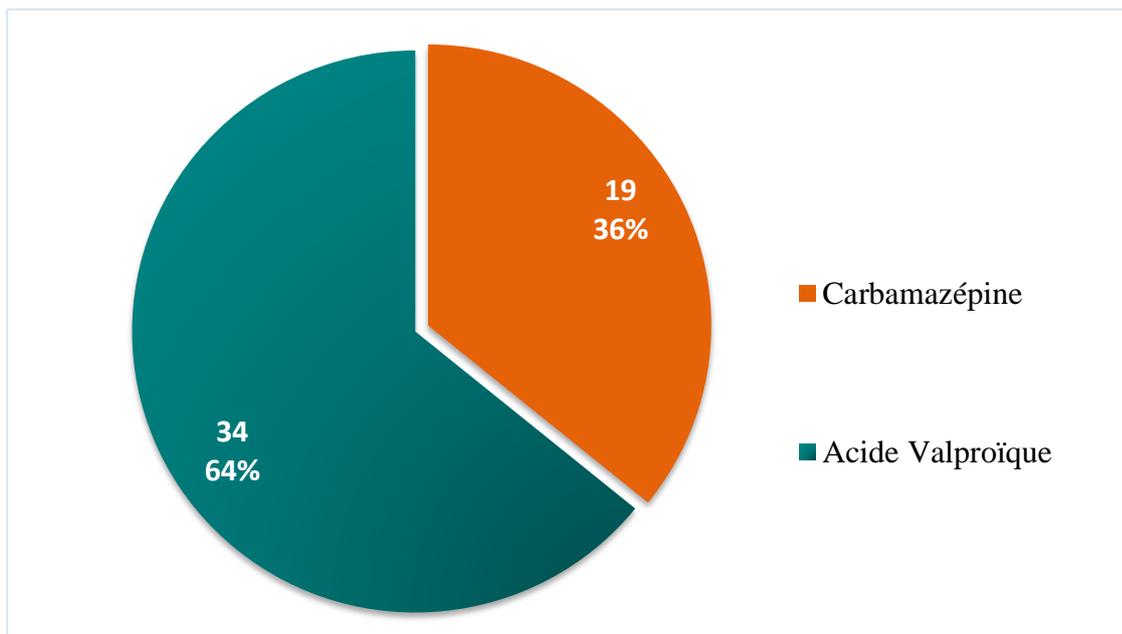


Figure 30. Répartition des patients selon la nature du traitement thymorégulateur

Près des deux tiers des patients étaient sous AV (64%), le tiers restant sous CBZ.

I.7 Répartition des dosages en fonction de la visée du traitement

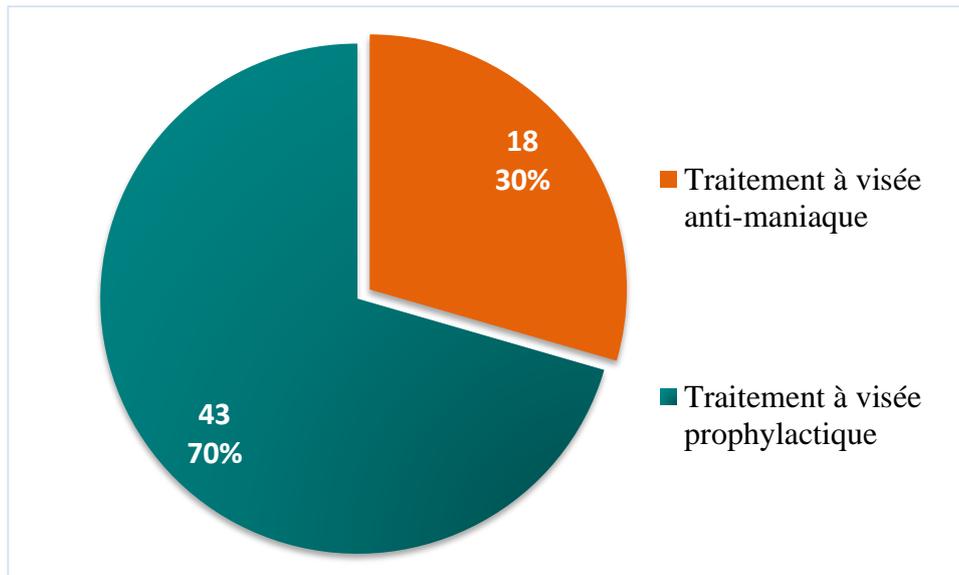


Figure 31. Répartition des dosages en fonction de la visée du traitement

Parmi les 61 dosages plasmatiques réalisés, 70% concernaient un traitement thymorégulateur à visée prophylactique et donc des patients suivis en consultation externe. Le reste des dosages a été réalisé pour des patients hospitalisés pour un accès maniaque.

I.8 Répartition des patients selon la durée de traitement

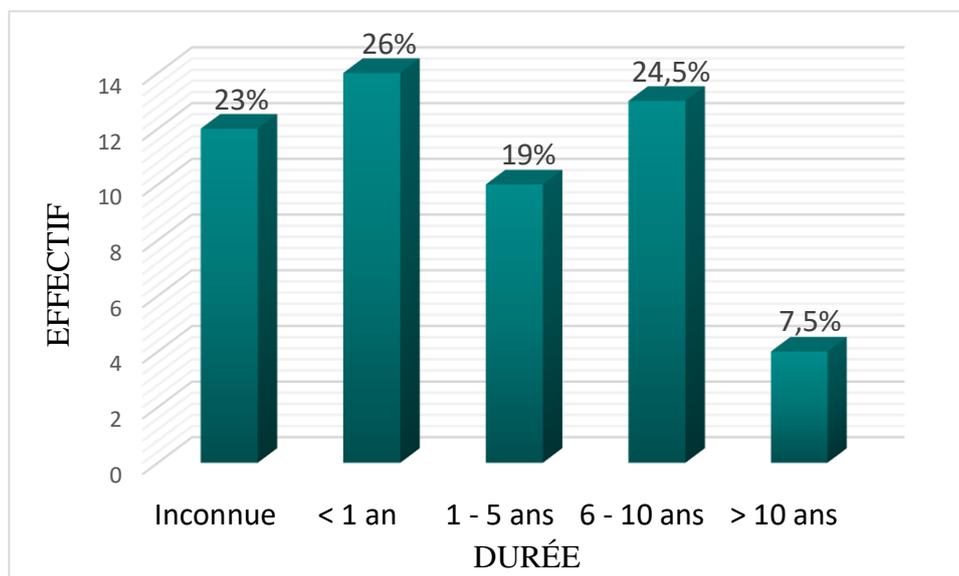


Figure 32. Répartition des patients selon la durée de traitement

Dans notre population, 26% des patients avaient commencé leur traitement thymorégulateur actuel depuis moins d'un an. La durée du traitement de 23% des patients n'a pas pu être déterminée en raison d'un manque de traçabilité dans les dossiers médicaux.

I.9 Répartition des dosages selon la posologie du traitement thymorégulateur

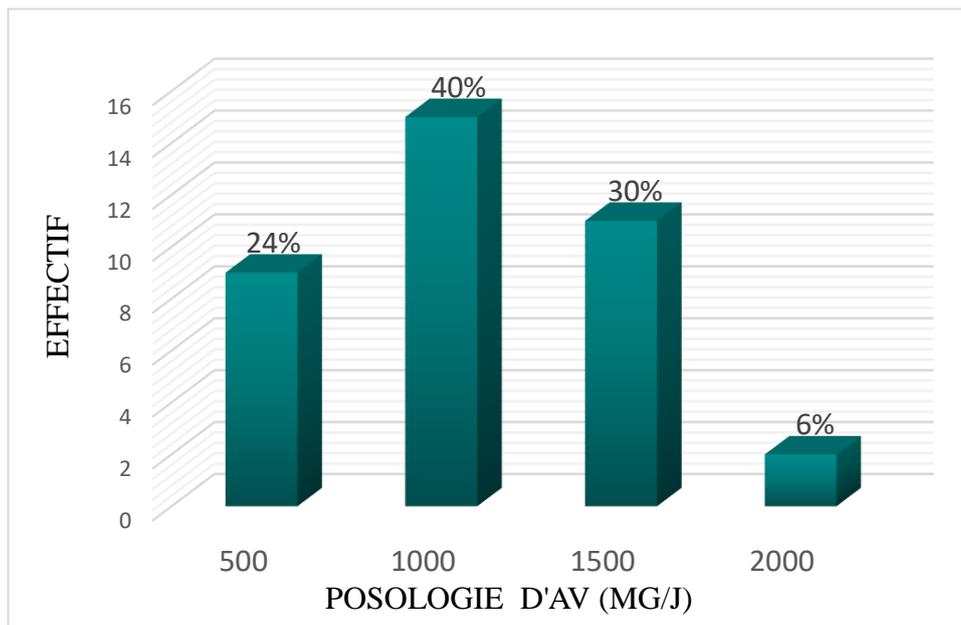


Figure 33. Répartition des dosages d'AV selon la posologie (mg/j)

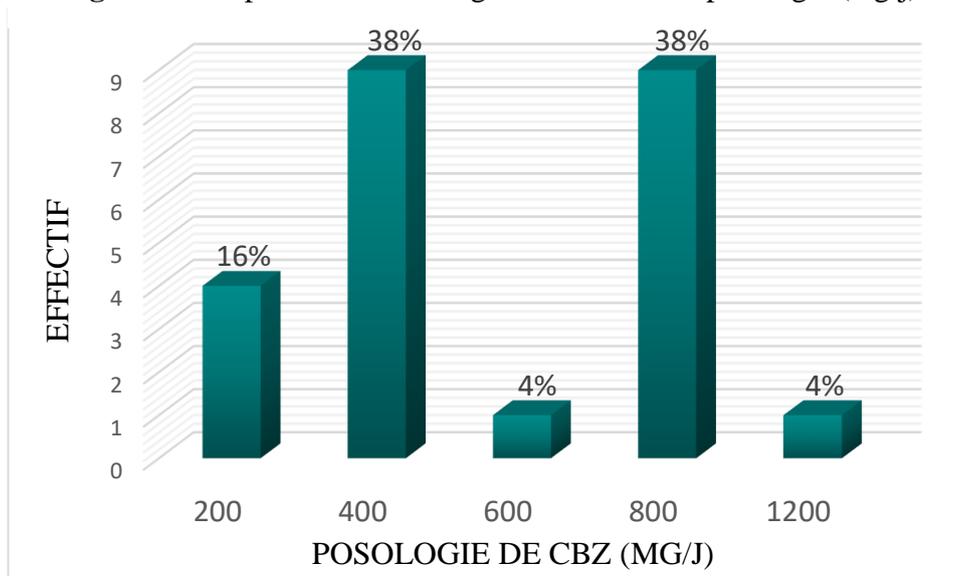


Figure 34. Répartition des dosages de CBZ selon la posologie (mg/j)

Parmi les 61 dosages effectués, la posologie prédominante était 1000 mg/j (40%) suivie de 1500 mg/j (30%) pour l'AV. Pour la CBZ, des posologies de 400 et 800 mg/j (38%) étaient les plus fréquemment administrées.

I.10 Répartition des dosages en fonction de la raison motivant le STP

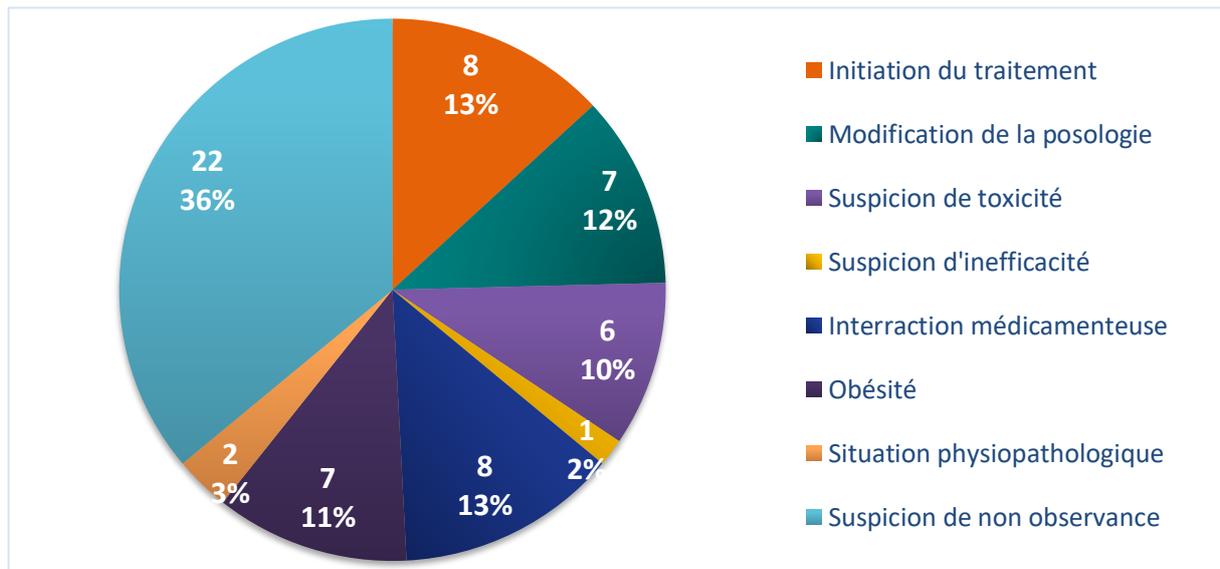


Figure 35. Répartition des dosages en fonction de la raison motivant le STP

Les trois principales raisons motivant un dosage pour un STP étaient une suspicion de non observance (36%), suivie de suspicion d'interaction médicamenteuse et l'initiation du traitement à un pourcentage égal de 13%.

I.11 Répartition des dosages en fonction de l'état clinique du patient

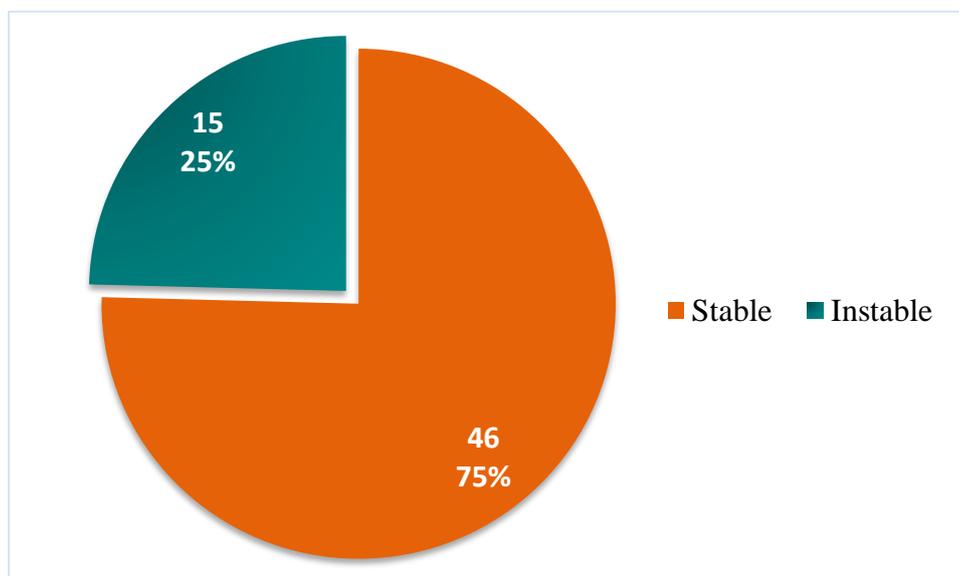


Figure 36. Répartition des dosages en fonction de l'état clinique du patient

Les trois quarts des dosages correspondaient à des patients considérés comme stable cliniquement au moment du prélèvement.

II. Concentrations sanguines observées

II.1 Répartition des concentrations en fonction de l'intervalle thérapeutique

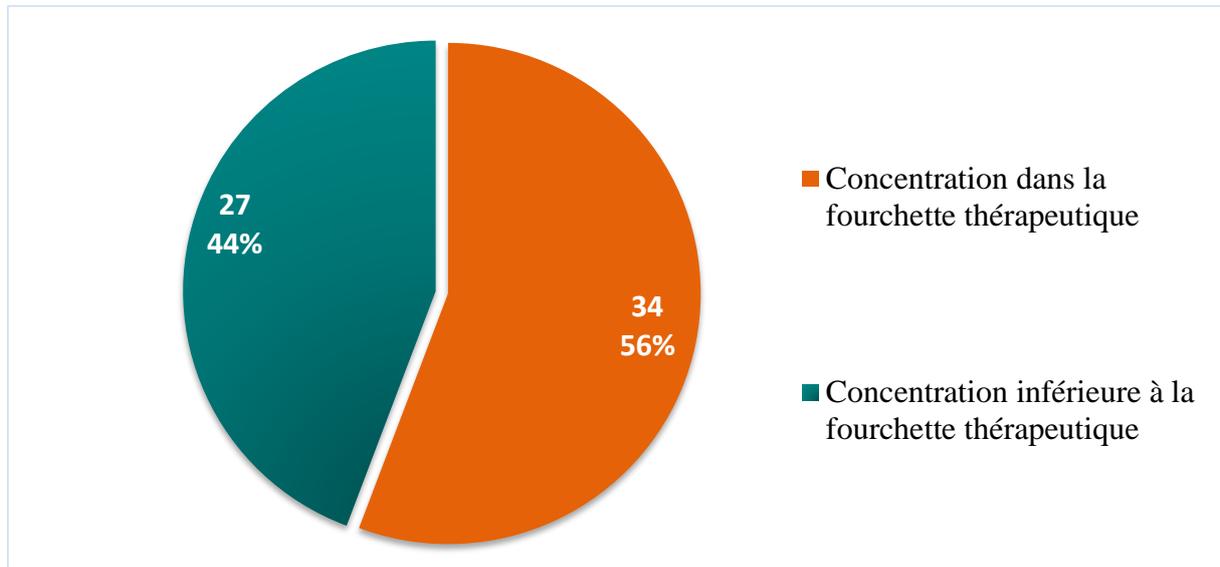


Figure 37. Répartition des concentrations en fonction de l'intervalle thérapeutique

Sur l'ensemble des dosages effectués, 56% se trouvaient dans l'intervalle thérapeutique, les autres dosages correspondaient à des concentrations inférieures à celui-ci. Aucun dosage n'a présenté de concentrations supra-thérapeutiques.

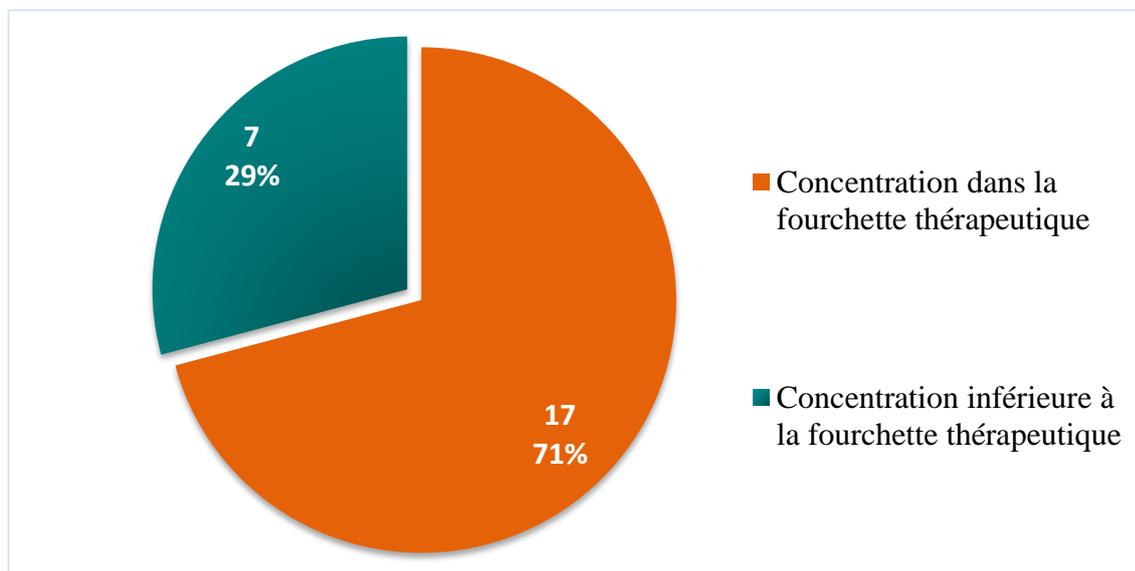


Figure 38. Répartition des concentrations de CBZ en fonction de l'intervalle thérapeutique

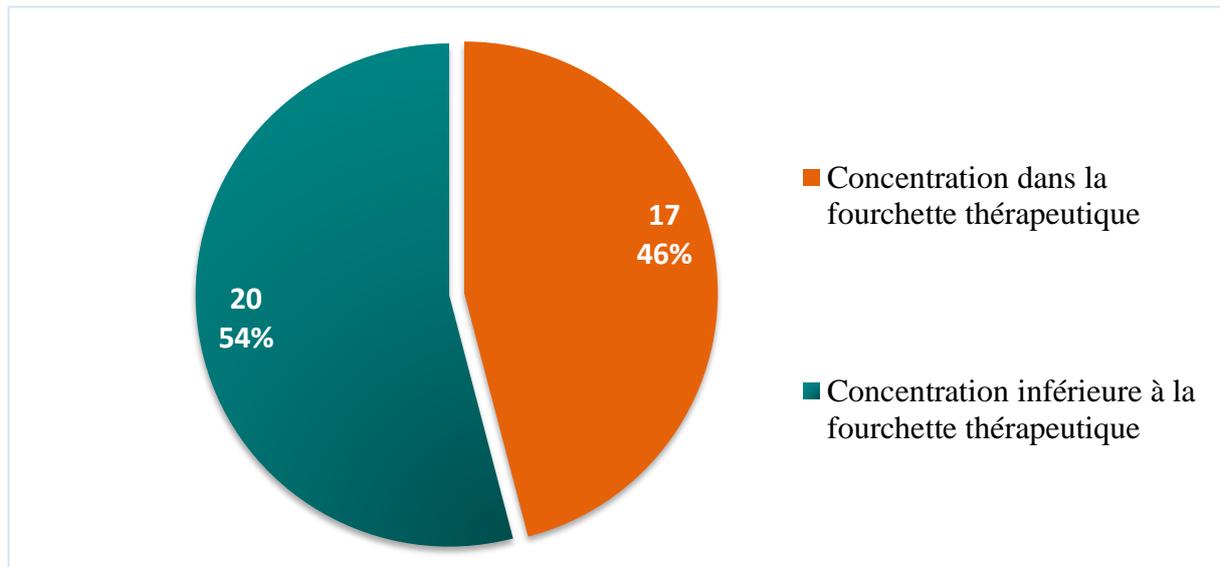


Figure 39. Répartition des concentrations d'AV en fonction de l'intervalle thérapeutique

Pour la CBZ, les concentrations étaient dans la fourchette thérapeutique pour près des trois quarts des dosages (71%) tandis que 46% des dosages d'AV présentaient des concentrations dans l'intervalle thérapeutique. Les concentrations plasmatiques retrouvées pour chaque thymorégulateurs ont été décrites plus en détail dans le Tableau XIV

Tableau XIV. Description des concentrations obtenues lors des dosages de l'AV et de la CBZ

Nature du traitement	AV		CBZ	
	Anti -maniaque	Prophylactique	Anti -maniaque	Prophylactique
Concentrations médianes	78	45	7,2	7,2
Rang	[11,00 ; 120,00]	[<1 ; 117,00]	[5,00 ; 10,10]	[<0,5 ; 10,00]
Concentrations cibles	[85 ; 125]	[50 ; 125]	[6 ; 12]	[5 ; 10]
Concentrations dans les valeurs cibles	6/11 54,55%	11/26 42,31%	4/7 57,14%	13/17 76,47%
Total des concentrations dans les valeurs cibles	17/61		17/61	

II.2 Répartition des concentrations en fonction de la posologie

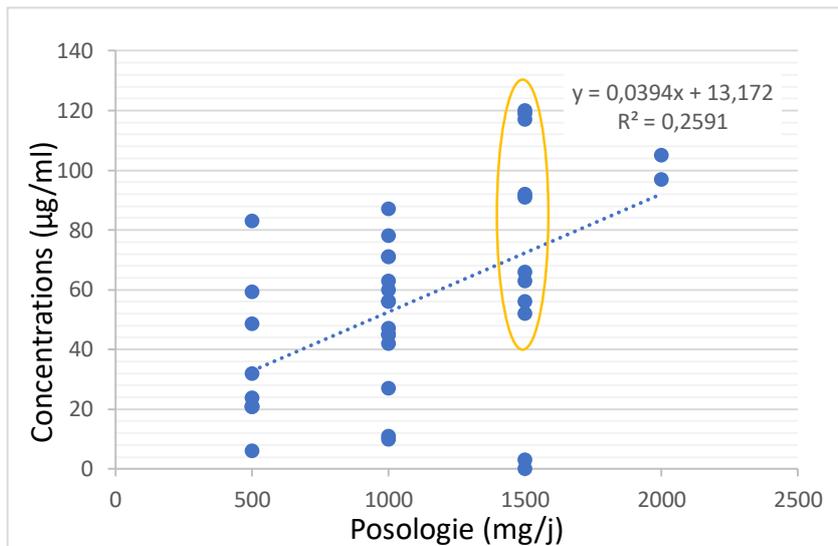


Figure 40. Répartition des concentrations de l'AV en fonction de la posologie

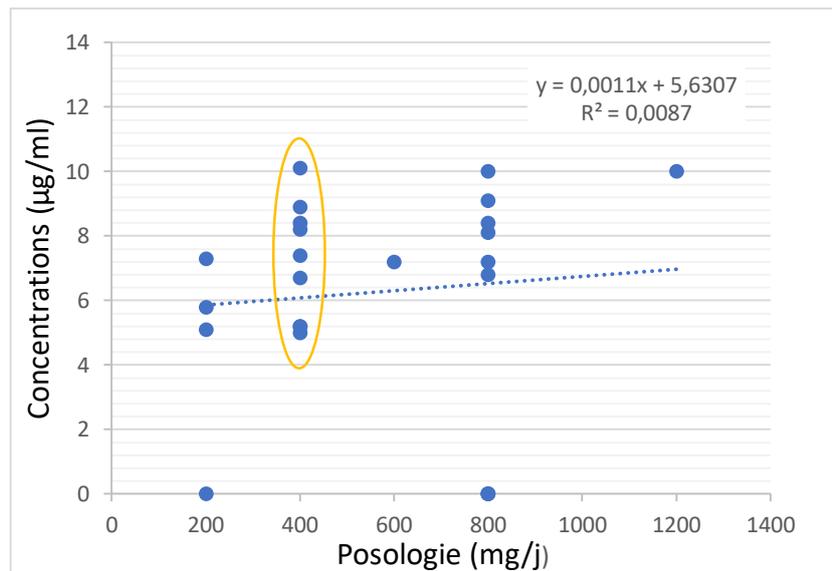


Figure 41. Répartition des concentrations de la CBZ en fonction de la posologie

Il n'existe pas de corrélation linéaire entre les concentrations mesurées et les doses administrées d'AV et de CBZ comme en témoignent les carrés des coefficients de corrélation retrouvés ($R^2_{AV} = 0,2591 < 1$ et $R^2_{CBZ} = 0,0087 < 1$). On note que pour une même dose journalière, les concentrations retrouvées variaient grandement selon les patients. Ainsi pour la même posologie de 1500 mg d'AV, les concentrations variaient de 52 µg/mL à 120 µg/mL et pour une posologie de 400 mg/j de CBZ, les concentrations variaient de 5 µg/mL à 10,1 g/mL selon les individus.

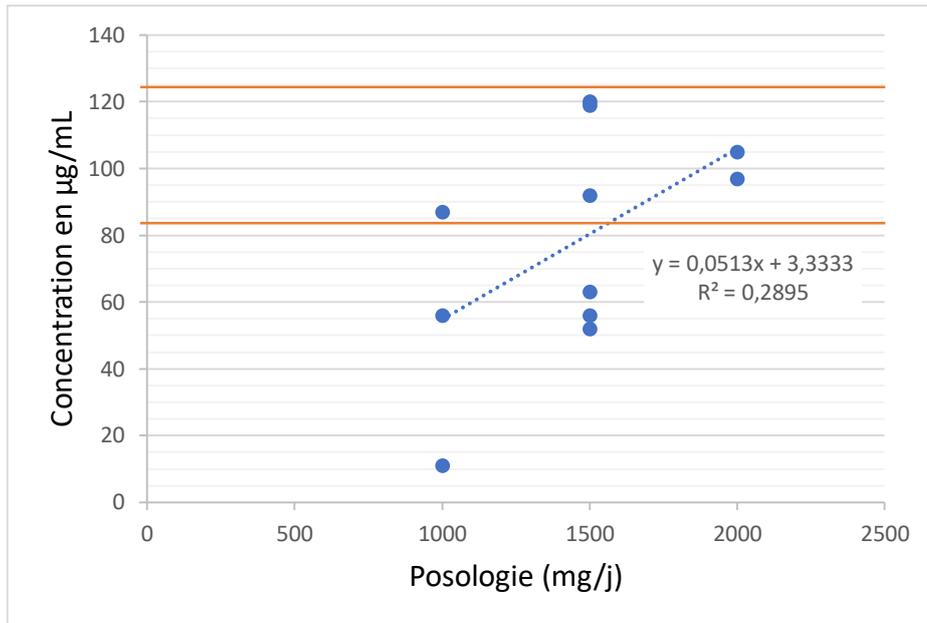


Figure 42. Répartition des concentrations en AV en fonction de la posologie lors d'un traitement anti-maniaque

Pour maintenir un patient dans une fourchette thérapeutique anti-maniaque de 85 à 125 µg/mL les doses d'AV variaient de 1000 à 2000 mg/j.

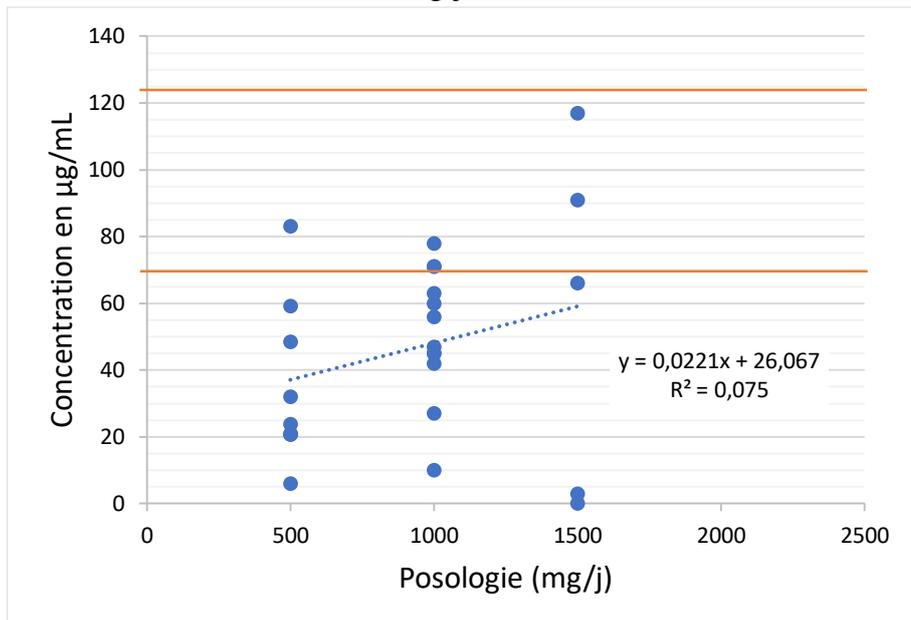


Figure 43. Répartition des concentrations en AV en fonction de la posologie lors d'un traitement prophylactique

Pour maintenir un patient dans une fourchette thérapeutique prophylactique de 50 à 125 µg/mL les doses d'AV variaient de 500 à 1500 mg/j.

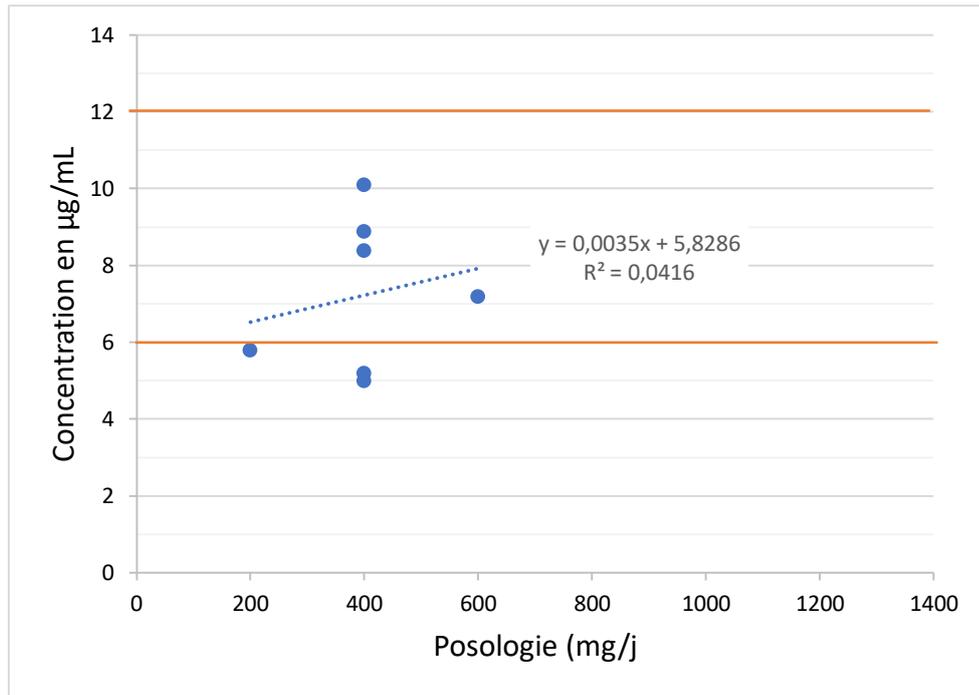


Figure 44. Répartition des concentrations en CBZ en fonction de la posologie lors d'un traitement anti-maniaque

Pour maintenir un patient dans une fourchette thérapeutique anti-maniaque de 6 à 12 µg/mL les doses de CBZ varient de 400 à 600 mg/j.

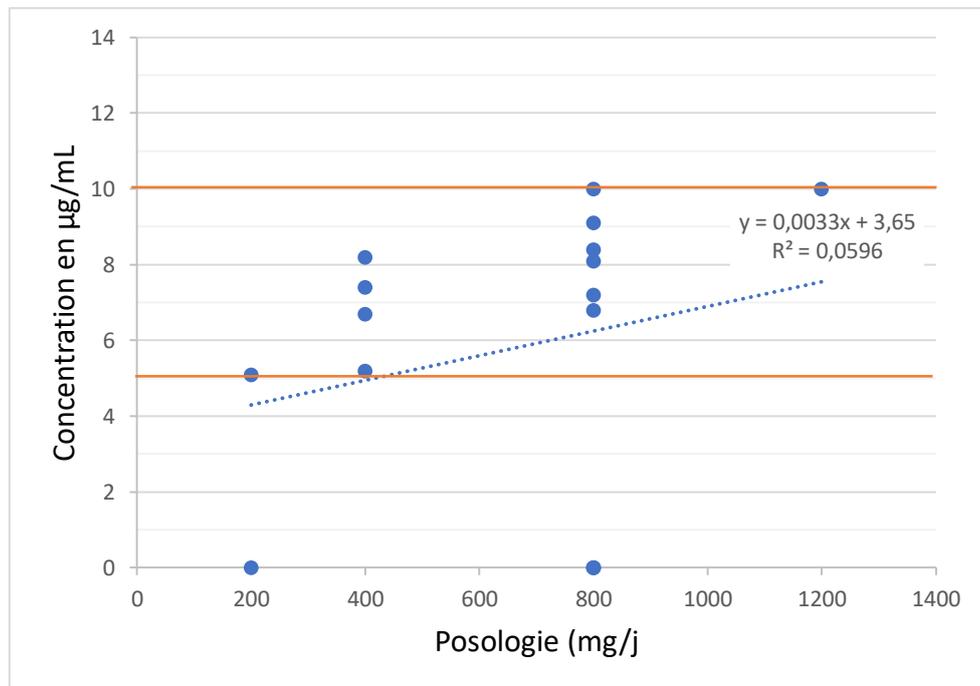


Figure 45. Répartition des concentrations en CBZ en fonction de la posologie lors d'un traitement prophylactique

Pour maintenir un patient dans une fourchette thérapeutique prophylactique de 5 à 10 µg/mL les doses de CBZ varient de 200 à 1200 mg/j.

II.3 Facteurs corrélés aux concentrations dans la fourchette thérapeutique

II.3.1 Corrélation avec l'AV

Une corrélation significative a été retrouvée entre l'obtention d'une concentration d'AV dans la fourchette thérapeutique et le niveau d'instruction ($p=0,035<0,05$), ainsi qu'avec l'état clinique du patient ($p=0,032<0,05$). Les autres variables ne semblent pas influencer l'obtention de concentrations d'AV dans la fourchette thérapeutique ($p > 0,05$), cf. Tableau XV.

Tableau XV. Facteurs corrélés aux concentrations de l'AV dans la fourchette thérapeutique

Variable	Concentration dans la fourchette thérapeutique		Valeur de Khi ²	Valeur de P
	Oui	Non		
Sexe				
Homme	13	18	1,238	0,266
Femme	4	2		
Âge				
20 - 29	1	3	3,301	0,509
30 - 39	8	10		
40 - 49	3	5		
50 - 59	4	1		
60-70	1	1		
Niveau d'instruction				
Aucun	1	0	10,379	0,035
Ecole primaire	3	1		
Collège	7	11		
Lycée	1	6		
Université	4	0		
Inconnu	1	2		
Etat civil				
Célibataire	7	13	3,606	0,307
Marié	8	5		
Divorcé	1	2		
Veuf	1	0		
Inconnu	0	0		
Poids				
< 60 kg	2	2	4,355	0,226
61 - 80 kg	9	6		
81 - 100 kg	3	10		
101 – 120 kg	3	2		

Variable	Concentration dans la fourchette thérapeutique		Valeur de Khi ²	Valeur de P
	Oui	Non		
Durée de traitement				
< 1 an	6	3	5,536	0,237
1 - 5 ans	4	3		
6 - 10 ans	5	5		
> 10 ans	0	1		
Inconnue	2	8		
Etat clinique				
Stable	16	13	4,597	0,032
Instable	1	7		
Rythme de prise				
Matin	0	1	5,536	0,338
Soir	2	6		
Matin et soir	15	13		
Visée du traitement				
Anti-maniaque	11	15	0,466	0,495
Prophylactique	6	5		

II.3.2 Corrélation avec la CBZ

Pour la CBZ seul l'état clinique du patient était corrélé à l'obtention de concentrations dans la fourchette thérapeutique ($p=0,001<0,05$). Les autres variables ne semblent pas influencer la présence des concentrations de CBZ dans la fourchette thérapeutique ($p > 0,05$), cf. Tableau XVI.

Tableau XVI. Facteurs corrélés aux concentrations de la CBZ dans la fourchette thérapeutique

Variable	Concentration dans l'intervalle thérapeutique		Valeur de Khi ²	Valeur de P
	Oui	Non		
Sexe				
Homme	4	2	0,067	0,795
Femme	13	5		
Âge				
20 - 29	5	1	1,573	0,814
30 - 39	4	1		
40 - 49	6	3		
50 - 59	1	1		
60 - 70	1	1		

Variable	Concentration dans l'intervalle thérapeutique		Valeur de Khi ²	Valeur de P
	Oui	Non		
Niveau d'instruction				
Aucun	1	2	3,850	0,427
Ecole primaire	1	1		
Collège	6	2		
Lycée	5	1		
Université	2	0		
Inconnu	2	1		
Etat civil				
Célibataire	4	3	1,642	0,650
Marié	10	3		
Divorcé	1	0		
Veuf	1	1		
Inconnu	1	0		
Poids				
< 60 kg	5	3	0,403	0,940
61 - 80 kg	6	2		
81 - 100 kg	3	1		
> 100 kg	3	1		
Rythme de prise du traitement				
Soir	6	3	0,121	0,728
Matin et soir	11	4		
Durée de traitement				
< 1 an	8	4	4,639	0,326
1 - 5 ans	5	0		
6 - 10 ans	0	1		
> 10 ans	2	1		
Inconnue	2	1		
Etat clinique				
Stable	15	1	12,202	0,001
Instable	2	6		
Visée du traitement				
Anti-maniaque	4	3	0,897	0,344
Prophylactique	13	4		

III. Interventions pharmaceutiques

Consécutivement à la remise des résultats aux psychiatres, nous avons proposé 28 interventions pharmaceutiques détaillées dans le Tableau XVII :

Tableau XVII. Interventions pharmaceutiques

Molécule	Interventions pharmaceutiques	Interventions pharmaceutiques liées à un problème d'observance	2 nd dosage réalisé suite à un problème d'observance	Intervention pharmaceutique liée à une concentration infra-thérapeutique	2 nd dosage réalisé suite à une concentration infra-thérapeutique	Intervention pharmaceutique liée à l'initiation du traitement	2 nd dosage réalisé suite à l'initiation du traitement
AV	20/37	5/20	1/5	15/20	2/15	0	0
CBZ	8/24	4/8	2/4	3/8	2/3	1/8	1/1
Total	28/61	9/28	3/9	18/28	4/18	1/28	1/1

Dix-huit interventions pharmaceutiques étaient liées à une concentration infra-thérapeutique. Elles ont donné lieu à 18 propositions d'adaptations posologiques, parmi lesquelles 3 ont été entreprises. Ceci a donné lieu à un second dosage pour ces 3 patients, qui a révélé qu'ils ont tous pu atteindre la fourchette thérapeutique suite à l'adaptation posologique. Un second dosage a été entrepris chez un patient dont la posologie n'a pas été modifiée malgré une concentration infra-thérapeutique, la concentration est restée inférieure à l'intervalle (Tableau XVIII).

Tableau XVIII. Patients ayant bénéficié d'un second dosage en raison d'une concentration infra-thérapeutique

Numéro de Patient	Visée du traitement	Traitement	1 ^{ère} Posologie mg/j	1 ^{ère} Concentration µg/mL	2 ^e Posologie mg/j	2 ^e Concentration µg/mL	Motif du dosage
1	Anti-maniaque	AV	1500	56,00 (< [85 – 125])	2000	97,00	Evaluation de l'adaptation posologique
2	Anti-maniaque	CBZ	200	5,80 (< [6 – 12])	400	8,40	Evaluation de l'adaptation posologique
3	Anti-maniaque	CBZ	400	5,20 (< [6 – 12])	600	7,20	Evaluation de l'adaptation posologique
4	Anti-maniaque	AV	1500	52,00 (< [85 – 125])	1500	63,00 (< [85 – 125])	Suivi des concentrations

Neuf interventions pharmaceutiques étaient liées à un problème d'observance et ont donné lieu à des entretiens de sensibilisation. Parmi ces 9 patients, 3 ont pu être dosés une seconde fois faisant ressortir des concentrations supérieures aux premiers dosages suggérant un rétablissement de l'observance (Tableau XIX).

Tableau XIX. Patients ayant bénéficiés d'un second dosage lié à un problème d'observance

Numéro de Patient	Visée du traitement	Traitement	1 ^{ère}	1 ^{ère}	2 ^e	2 ^e	Motif du dosage
			Posologie mg/j	Concentration µg/mL	Posologie mg/j	Concentration µg/mL	
5	Prophylaxie	CBZ	800	0,00 ($< [5 - 10]$)	800	6,80	Contrôle de l'observance
6	Prophylaxie	CBZ	200	0,00 ($< [5 - 10]$)	200	7,30	Contrôle de l'observance
7	Anti-maniaque	AV	1000	11,00 ($< [85 - 125]$)	1000	56,00 ($< [85 - 125]$)	Contrôle de l'observance

Une intervention pharmaceutique liée à l'initiation du traitement a permis de maintenir la posologie minimale efficace dont la concentration était dans l'intervalle thérapeutique et a donné lieu à un dosage de confirmation (Tableau XX)

Tableau XX. Patients ayant bénéficiés d'un second dosage lié à l'initiation du traitement

Numéro de Patient	Visée du traitement	Traitement	1 ^{ère}	1 ^{ère}	2 ^e	2 ^e	Motif du dosage
			Posologie mg/j	Concentration µg/mL	Posologie mg/j	Concentration µg/mL	
8	Anti-maniaque	CBZ	400	10,10	400	8,90	Initiation du traitement

Toutes les interventions pharmaceutiques ayant donné lieu à un deuxième dosage sont détaillées ci-dessous.

III.1 Interventions pharmaceutiques liées à une concentration infra-thérapeutique

Les 3 patients dont les concentrations étaient inférieures aux fourchettes thérapeutiques ont atteint l'intervalle recommandé suite à une adaptation posologique :

➤ Le patient n°1 était hospitalisé pour un accès maniaque et traité par l'AV à une posologie de 1500 mg par jour (500 mg le matin et 1000 mg le soir), la concentration retrouvée était de 56 µg/mL. Nous avons proposé d'augmenter la posologie à 2000 mg par jour. Cette proposition a été acceptée par le psychiatre et la concentration retrouvée au second dosage était 97 µg/mL.

Bien que cette nouvelle concentration soit dans l'intervalle thérapeutique recommandé, le patient a présenté une amélioration faible sur le plan clinique. Le psychiatre l'a considéré comme résistant au traitement et a choisi une autre alternative thérapeutique : la sismothérapie.

➤ Le patient n°2 était suivi en externe en initiation de traitement sous CBZ à une posologie de 200 mg une fois par jour, la concentration retrouvée était de 5,8 µg/mL. En raison de l'état clinique instable du patient, nous avons proposé une augmentation de la posologie à 400 mg par jour. Cette proposition a été acceptée par le clinicien et la concentration lors du second dosage a atteint 8,4 µg/mL, ce qui est dans la cible pour un épisode maniaque. Le psychiatre a observé une bonne évolution du patient sur le plan clinique suite à l'adaptation posologique.

➤ Le patient n°3 était hospitalisé pour un accès maniaque traité par la CBZ à une posologie de 400 mg une fois par jour, la concentration retrouvée était de 5,2 µg/mL. Nous avons proposé au clinicien d'adapter la posologie à 600 mg une fois par jour. Cette proposition a été acceptée et suite à un second dosage la concentration a augmenté pour atteindre la cible à 7,2 µg/mL. Sur le plan clinique, le patient a présenté une bonne évolution après le second dosage et il a pu quitter l'hôpital.

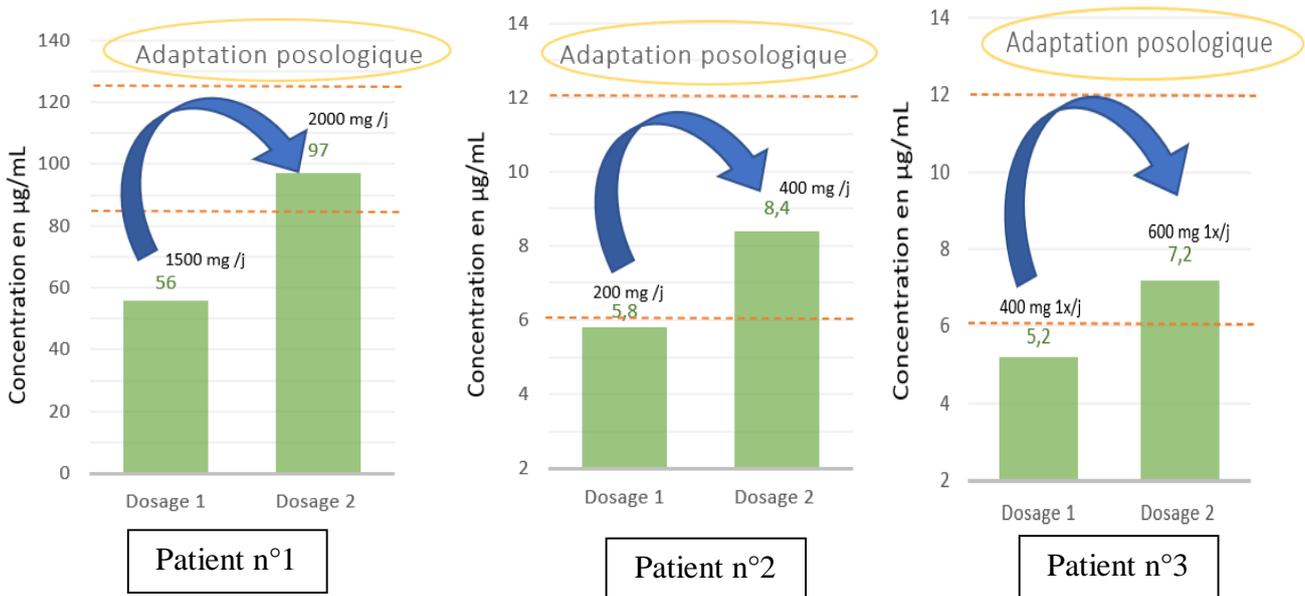


Figure 46. Impact des adaptations posologiques sur les concentrations

III.2 Interventions pharmaceutiques liées à un problème d'observance

Le STP s'est avéré être un outil particulièrement efficace de surveillance de l'observance médicamenteuse. Dans notre étude nous rapportons les trois cas suivants :

- Le patient n°5 était suivi en externe sous CBZ à visée prophylactique à une posologie de 800 mg par jour (400 mg matin et soir). Nous avons retrouvé une concentration en CBZ nulle. Après avoir communiqué ce résultat au psychiatre, celui-ci en a informé le patient qui a finalement avoué qu'il ne prenait pas son traitement. Un entretien avec le patient et sa famille nous a permis de lui transmettre les informations concernant l'intérêt de son traitement et des conseils permettant de limiter les oublis. Nous lui avons ensuite proposé un rendez-vous pour un second dosage. La concentration retrouvée de 6,8 µg/mL était bien dans les normes recommandées. L'intervention pharmaceutique a donc permis de garantir l'observance ce patient
- Le patient n°6 était suivi en externe pour une initiation de traitement sous CBZ à visée prophylactique à une posologie de 200 mg une fois par jour. Cependant nous avons retrouvé une concentration en CBZ nulle malgré que le patient nous ait affirmé prendre son médicament. Après avoir communiqué ce résultat au psychiatre, le patient a fini par avouer ne pas prendre son traitement. Après l'avoir sensibilisé à l'importance de son traitement, nous lui avons proposé un second dosage qu'il a accepté. Suite à cela nous avons retrouvé une concentration de 7,3 µg/mL. Encore une fois grâce au STP, l'observance de ce patient a pu être rétablie.
- Le patient n°7 était hospitalisé pour un accès maniaque traité par l'AV à une posologie de 1000 mg par jour (matin et soir), la concentration retrouvée était de 11 µg/mL. Nous avons suspecté une non observance ou une mauvaise administration médicamenteuse. Un second dosage a fait ressortir la concentration de 56 µg/mL, ce qui est plus proche des concentrations recommandées mais toujours inférieur aux cibles pour un accès maniaque. Nous avons proposé une adaptation posologique à 1500 mg par jour. Cette proposition a été refusée par le médecin. Cependant quelque temps après le second dosage, le patient a quitté l'hôpital car son état se serait stabilisé.

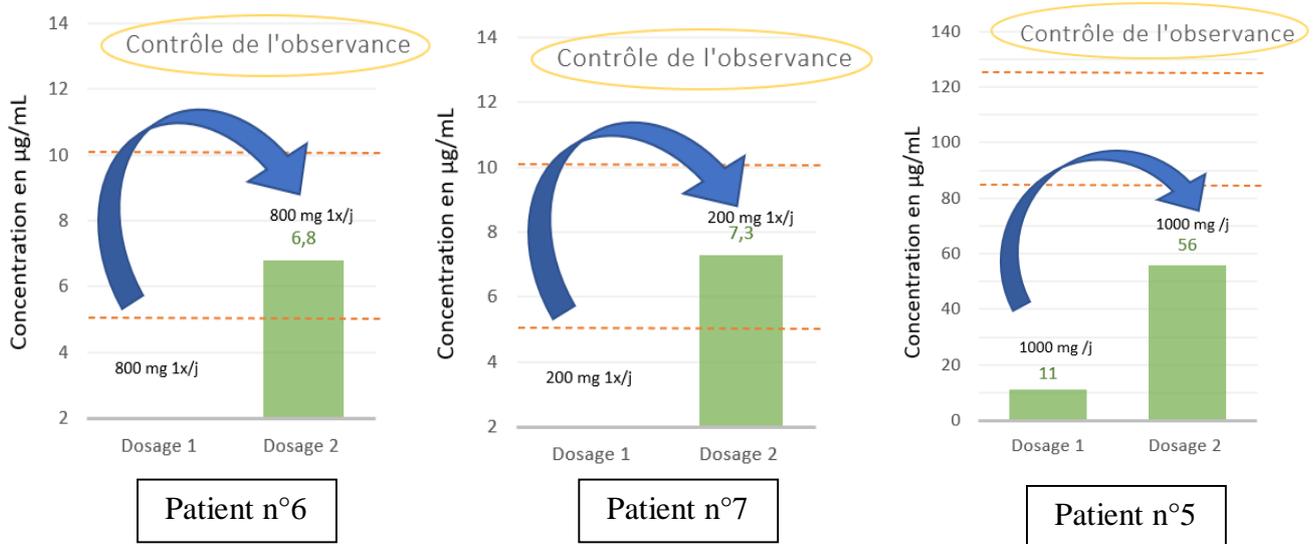


Figure 47. Impact du STP sur l'observance médicamenteuse

III.3 Cas particulier de l'initiation du traitement

➤ La patiente n°8 est un bon exemple de l'intérêt du STP lors de l'initiation du traitement. Hospitalisée pour une psychose puerpérale (manie post-partum) et traitée par la CBZ à une posologie de 400 mg par jour, le psychiatre souhaitait augmenter cette posologie pour suivre le schéma posologique de routine. Cependant après avoir effectué le dosage nous avons retrouvé une concentration de 10,1 µg/mL ce qui est dans les normes pour un accès maniaque. Après avoir transmis cette information au médecin, il a décidé de maintenir la posologie au lieu de l'augmenter. Cela fût bénéfique car peu après l'état de la patiente s'est amélioré et elle a pu sortir de l'hôpital. Le STP a donc permis ici de maintenir la dose minimale efficace, limitant ainsi le risque d'effets secondaires. La CBZ étant concernée par le phénomène d'auto-induction lors de l'introduction du traitement, nous avons donné rendez-vous à cette patiente après sa sortie de l'hôpital pour un contrôle. Lors de ce second dosage la concentration retrouvée était de 8,9 µg/mL et son état clinique était stable. Ce second dosage a mis en évidence l'auto-induction et nous a permis de nous assurer que sa concentration était toujours dans les normes afin de maintenir la posologie.

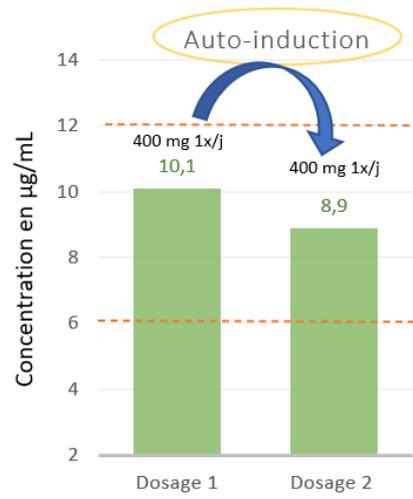


Figure 48. Impact du STP lors de l'initiation du traitement

CHAPITRE III : Discussion

L'importance de l'AV et de la CBZ est incontestable dans la gestion des patients bipolaires. Cependant, il y a peu de données dans la littérature scientifique relatives au suivi des concentrations plasmatiques de ces deux molécules dans le cadre des TB. Notre étude se proposait de le faire et a inclut 53 patients bipolaires, pour un ensemble de 61 prélèvements sanguins. Les concentrations plasmatiques observées chez les patients traités en psychiatrie ont été recueillies de manière prospective et comparées aux concentrations cibles.

En pratique, nous avons noté certaines limites à la réalisation de notre étude. En effet, la rupture de réactif de CBZ à partir du mois de février a diminué la taille de notre échantillon. De plus, la pandémie du Covid-19 nous a contraint à arrêter notre travail plus tôt que prévu, réduisant d'avantage la taille de l'échantillon. A ces limites s'ajoutent divers biais. Des biais de sélection lorsque certains patients n'ont pas pu être prélevés en raison d'un accès difficile aux veines, lorsqu'ils ont été perdus de vue parce qu'ils ne se sont pas présentés aux rendez-vous ou encore lorsqu'ils n'avaient pas atteint l'état d'équilibre au moment de notre étude. De plus, pour les patients dont l'administration des thymorégulateurs se faisait en une seule prise le soir, les prélèvements auraient idéalement dû être réalisé le soir avant la prise. Ceci étant difficile à mettre en place compte tenu des horaires de travail des infirmiers, ces patients ont été prélevés le matin. A ceci s'ajoute un biais de mesure lorsque certains échantillons se sont coagulés et ont empêché le dosage et un biais de confusion dû à la subjectivité des patients quant à fournir certaines informations, telles que les horaires de prise des médicaments ainsi que leur réserve à parler de leur souffrance psychiatrique.

Notre population était composée de 64% d'hommes et de 36% de femmes, soit un sexe ratio (H/F) de 1,78. Ainsi, dans notre échantillon, le TB touchait les deux sexes avec une légère prédominance masculine alors que dans la littérature le sexe ratio est voisin de 1 (13). Notons que la rupture de réactif de dosage de la CBZ, molécule d'avantage prescrite aux femmes en raison de la tératogénicité de l'AV, justifierait une présence masculine plus importante dans notre échantillon.

L'âge de notre population d'étude variait de 23 à 66 ans, avec une moyenne d'âge de $41,55 \pm 11,0$ ans. La tranche d'âge [30 et 39 ans] prédominait avec un pourcentage de 39% et au total, 87% de la population avait plus de 30 ans. Ces résultats sont en concordance avec les données bibliographiques car bien que la majorité des sujets présentent des troubles avant l'âge de 18ans, il se passe en général une dizaine d'années entre les premiers symptômes et la mise en place d'un traitement adapté (37).

Ce retard de diagnostic à des conséquences socio-économique importantes pour les patients. En effet, notre étude a révélé que 45% des patients étaient célibataires et que 45% avaient arrêté leurs études au collège. Seulement 4 patients ont pu atteindre l'enseignement supérieur, soit un taux de 9%. Ces données concordent avec les résultats de l'OMS qui qualifie le TB comme l'une des dix maladies les plus invalidantes socio professionnellement(1).

La répartition des patients selon le type de traitement thymorégulateur (AV ou CBZ) montre que l'AV était la molécule la plus prescrite (64%). En l'absence du sel de Lithium et des dérivés de l'AV (Divalproate de sodium et Valpromide) qui possèdent l'AMM dans le TB ; l'AV est utilisé en première intention, alors que la CBZ reste un traitement de deuxième ligne (5). Ces chiffres peuvent aussi être expliqués par la rupture du réactif de dosage de la CBZ durant notre période d'étude.

Une suspicion de non observance était la raison la plus importante (36%) des demandes de STP. En effet la mauvaise observance des patients bipolaires constitue un obstacle majeur du traitement. Cela peut être dû à la difficulté de ces patients à accepter leur maladie et au fait qu'ils ne prennent leurs médicaments que dans les phases aiguës des épisodes thymiques et considèrent qu'entre les épisodes la rémission est totale, refusant un traitement de maintenance longitudinal (47). De plus, la majorité des patients prenaient leur traitement deux fois par jour et étaient souvent polymédiqués, alourdissant ainsi la charge du traitement médicamenteux pour eux.

Les résultats du dosage plasmatique de l'AV et de la CBZ ont montré que plus de la moitié (56%) des patients présentaient des concentrations dans l'intervalle thérapeutique mais que 44% avaient une concentration en dessous des valeurs cibles. Des concentrations dans les fourchettes thérapeutiques ont été retrouvées dans 46% et 71% des dosages pour l'AV et la CBZ respectivement. A titre de comparaison, une étude menée par le centre de pharmacovigilance de Tunis a montré que 48% des prélèvements d'AV et 52,32% des prélèvements de CBZ étaient dans l'intervalle thérapeutique (85). Ce résultat démontre la difficulté d'atteindre les concentrations cibles mais confirme l'intérêt de pratiquer le STP en routine afin d'orienter les cliniciens vers un traitement plus adapté aux patients.

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté des concentrations supra thérapeutiques. Ceci peut être expliqué par le fait que la posologie maximale administrée par les psychiatres était de 2000 mg/j et 1200 mg/j pour l'AV et la CBZ respectivement ; bien que les résumés de caractérisés du produit issus du Dictionnaire VIDAL citent des posologies pouvant aller jusqu'à

2500mg/j pour l'AV et 2000 mg/j pour la CBZ (36). Nous avons été confrontées à cela dans le cas du patient n°4, qui présentait des concentrations inférieures aux cibles et un état clinique insatisfaisant ; cependant le psychiatre n'a pas souhaité dépasser la posologie de 1500 mg/j par crainte d'apparition d'effets secondaires.

Nous avons relevé que pour une même posologie, les concentrations retrouvées étaient très variables selon les patients. L'étude de la linéarité de la corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques en AV et CBZ sont ressorties négative (le $R^2_{AV} = 0,259$ et $R^2_{CBZ} = 0,009$). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, indiquant qu'à des posologies similaires, des concentrations plasmatiques différentes seront observées selon les patients en raison de la forte variabilité pharmacocinétique de ces molécules (58, 71). Cette variabilité serait due à des facteurs liés à l'âge, au sexe, au poids, qui peuvent influencer la pharmacocinétique de ces médicaments, mais aussi à des facteurs biologiques et génétiques qui pourraient modifier leur métabolisme (71, 86). Ceci met en lumière l'importance d'une prise en charge individualisée par les thymorégulateur pour lequel le STP s'avère être un outil particulièrement adapté.

Dans notre population, 23% des patients suivis présentaient un état clinique instable au moment du dosage et l'étude de corrélation a démontré une relation positive entre une concentration dans les normes et un état clinique stable pour l'AV comme pour la CBZ ($p_{AV} = 0.032$ et $p_{CBZ} = 0.001$). Ainsi, une concentration dans l'intervalle thérapeutique recommandé permettrait d'améliorer significativement l'état clinique des patients. D'autres études menées sur le sujet ont retrouvé une linéarité entre la concentration et la réponse clinique pour l'AV mais pas pour la CBZ (71, 86). Une étude réalisée par le CHU de Sousse en Tunisie sur 13 patients bipolaire en utilisant la méthode HPLC pour le dosage ; suggère que l'amélioration de la réponse clinique des patients sous CBZ soit d'avantage corrélée à la concentration en métabolite 10,11-époxyde CBZ qu'en CBZ (71).

Nous avons étudié les corrélations entre les divers facteurs anthropologiques et le positionnement des concentrations dans la fourchette thérapeutique. La seule corrélation statistiquement significative retrouvée était entre les concentrations d'AV et le niveau d'instruction. Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'observance soit liée au niveau d'instruction, il va donc de soi de retrouver un lien reliant ces deux paramètres.

Le grand nombre de concentrations hors cibles (27) observées témoigne de l'importance du STP dans l'élaboration d'interventions pharmaceutiques. Le STP nous a permis de réaliser 9 entretiens pharmaceutiques dans le cadre de problèmes d'observance et 18 propositions d'adaptations posologiques. Notons que les fourchettes thérapeutiques ne sont pas des valeurs fixes à atteindre à tout prix ; l'état clinique du patient doit toujours être pris en considération en priorité. Ainsi, si le patient est stable, maintenir une posologie la plus faible permettant d'éviter des effets indésirables est plus judicieux qu'atteindre les concentrations cibles. Ceci explique que sur les 18 concentrations inférieures aux cibles, seulement 3 changements de posologie ont été réalisés car l'état clinique du patient le nécessitait. Un second dosage a été réalisé pour ces 3 patients et a permis de révéler que les concentrations cibles ont été atteinte ainsi qu'une amélioration l'état clinique

Les cas cliniques exposés démontrent que la détermination des concentrations sériques de l'AV et la CBZ s'est avérée particulièrement utile dans certain cas : lors de la suspicion de non observance, devant une inefficacité thérapeutique ou encore lors de l'initiation du traitement. Le STP est donc un parfait exemple de collaboration efficace entre pharmaciens et cliniciens pour une prise en charge personnalisée des patients.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Les maladies psychiatriques sont des pathologies complexes et variables selon les individus et le temps. Une coopération entre cliniciens et pharmaciens semble essentielle à la prise en charge de ces patients aux problématiques multifactorielles. La stabilisation des patients bipolaires est particulièrement difficile à obtenir du fait de la nature fluctuante de cette pathologie. A cela, s'ajoute éventuellement des problèmes d'observance, de résistance pharmacologique, ou encore d'interactions médicamenteuses, compliquant d'avantage la prise en charge.

Nos résultats ont confirmé la grande variabilité individuelle des concentrations plasmatiques d'AV et de CBZ en montrant une corrélation significative entre des concentrations dans les intervalles thérapeutiques recommandés et l'obtention d'un état clinique stable des patients. De plus, nous avons démontré l'importance du STP dans l'élaboration d'interventions pharmaceutiques en permettant de détecter les patients non observant et d'ajuster rapidement la posologie en cas d'inefficacité thérapeutique. Le pharmacien peut participer activement à l'amélioration de la prise en charge par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques sensibilisant les patients à la prise adéquate de leur traitement, ou en proposant des adaptations posologiques permettant d'atteindre un état clinique satisfaisant.

Le STP de l'AV et de la CBZ est donc excellent outil d'optimisation de la pharmacothérapie en fonction des caractéristiques individuelles et permet de mettre en place un traitement « sur-mesure ». Cependant, l'utilisation actuelle du STP en psychiatrie est rare, d'où l'importance d'informer les cliniciens sur cette pratique bénéfique pour leurs patients. Lorsqu'il est assuré dans le respect des conditions de prélèvement, le STP est une discipline prometteuse dans la prise en charge des patients hospitalisés et externes au profil difficile.

Lors de prochains travaux, il serait intéressant de prendre en compte l'aspect pharmaco-économique du STP en évaluant sa rentabilité et son éventuel impact sur la diminution des coûts d'hospitalisation chez les patients bipolaires.

A l'avenir, élargir la gamme des médicaments dosables en introduisant de nouvelles techniques d'analyse tel que le dosage via HPLC, permettrait d'étendre les bénéfices du STP à d'autres patients en suivant des molécules comme les antipsychotiques, notamment la Clozapine, dont la variabilité de la réponse engendre actuellement des difficultés de prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. The global burden of disease: 2004 update 2017.
2. Troubles schizophrènes et bipolaires : introduction de nouvelles techniques de soin en Algérie. Algérie 360 [en ligne]. 09/07/2017 [Consulté le 16/04/2020] [Available from: <https://www.algerie360.com/troubles-schizophrenes-et-bipolaires-introduction-de-nouvelles-techniques-de-soins-en-algerie/>].
3. Petitjean F. Trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale. Fiche mémo de la Haute Autorité de la santé (HAS). Annales Médico-psychologiques. 2016.
4. Samalin L, Llorca P-M. Avis critique sur la place du lithium dans les recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire. Annales Médico-psychologiques. 2014.
5. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. 2015;41(1):93-102.
6. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. Pharmacopsychiatry 51. 2018;51(01/02):9-62.
7. Chettaf A, Meriah S. Analyse pharmaceutique qualitative et quantitative au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen [Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en pharmacie]: Université Abou Beker Belkaid faculté de médecine Tlemcen; 2019.
8. Princet P. Historique des classifications: de la folie circulaire aux troubles bipolaires. Psy Cause. 2009;53:11-6.
9. Pignon B, Tebeka S, Leboyer M, Geoffroy P. De « Psychose maniaco-dépressive » à « Troubles bipolaires » : une histoire des représentations sociales et de la stigmatisation en rapport avec la nosographie. Annales Médico-psychologiques. 2017;175:514-21.
10. Guelfi J-D, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. 1ère ed. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2007.
11. Gay C. Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. L'Encéphale. 2008;34:130-S7.

12. Ernoult A. De la psychose maniaco-dépressive au spectre bipolaire: considération critique à propos de l'élargissement de la bipolarité [Thèse en vue d'obtenir le diplôme d'état en Médecine]: Faculté de Médecine Angers; 2012.
13. Lévy-Chavagnat D. Les troubles bipolaires, entre dépression et manie. *Actualités Pharmaceutiques* n°493. 2010:12-5.
14. Gasman I, Allilaire J-F. *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. MASSON, editor2003. 407 p.
15. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10)*. 10e rev., ed. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2009.
16. Association Américaine de Psychiatrie. *DSM-IV-TR - Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux*. 4e rev. ed. Washington DC.: Masson; 2004. 1176 p.
17. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Médico-psychologiques*,. 2009;167(10):1-3.
18. Sportiche S, Delavest M, Lépine J-P. *Les troubles bipolaires : Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire*. 1ère ed: Lavoisier; 2014. 251-6 p.
19. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder : findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders* 18. 2016;18(5):440-50.
20. Santos R, Charnay PJms. *Trouble bipolaire: nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques fondées sur la reprogrammation cellulaire*. 2017;33(12):1048-50.
21. Esan O, Esan A. *Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa*. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016;51(1):93-100.
22. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., et al. *Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire*. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(11):1873-5.
23. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. *Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania*. *Journal of Affective Disorders*. 2003;73(1-2):133-46.
24. Rouillon F. *Épidémiologie des troubles psychiatriques*. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2008;166(1):63-70.

25. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford: Oxford University Press; 2007.
26. Bourgeois M-L, Grey C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires. 1ère ed. Paris: Lavoisier; 2014. 620 p.
27. Kaid N, Ghari AH. Prévalence des conduites addictives chez les patients présentant un trouble bipolaire suivis au niveau du service de Psychiatrie du CHU Tlemcen [Mémoire de fin d'études en vue d'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie]: Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de Médecine; 2019.
28. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric Services*. 2009;60(2):147-56.
29. Hamdani N, Gorwood P. Les hypothèses étiopathogéniques des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2006;32(4):519-25.
30. Kapsambelis V. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. 1ère ed. Paris: Quadrige/puf; 2012.
31. Ellul P, Groc L, Leboyer M. Les rétrovirus endogènes humains, une implication dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. *Médecine/Sciences*. 2017;33(4):404-9.
32. Manel N, Manel MB, Wassim G, Slim EA, Khalil J, Omri S, et al. Vulnérabilité au Trouble Bipolaire: La Piste de la Vitamine D. 2019:0706743719870513.
33. Marconot D. Sujet âgé bipolaire hospitalisé en psychiatrie: quelles prises en charge et quels référentiels choisir? [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. Toulouse: Université Toulouse III - Paul Sabatier.; 2017.
34. Schulz P. Traitements des troubles psychiatriques selon le DSM-5 et la CIM-10. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2016.
35. Pull CB. 3. Classification des troubles bipolaires: de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5. *Les troubles bipolaires*. Paris: Lavoisier; 2014. p. 17-24.
36. Dictionnaire VIDAL [en ligne]. Issy Les Moulineaux: VIDAL; 2017 [consulté le 02/02/2020].
37. Lapuyade I. Troubles bipolaires chez l'adulte : Etats des lieux et perspectives diagnostiques et thérapeutiques [Thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2016.
38. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. 4e ed. Paris: Lavoisier; 2015. 608 p.

39. Lévy-Chavagnat D. Thymorégulateurs, une famille en mouvement. *Actualités Pharmaceutiques* n°493. 2010;49(493):16-21.
40. Geoffroy PA, Masson M, Henry C. Prise en charge médicamenteuse de la dépression bipolaire (recommandations internationales). *Les troubles bipolaires*. 1ère ed. Paris: Lavoisier; 2014. p. 402-6.
41. Vacheron-Trystram M-N, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipsychotiques et troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2004;30(5):417-24.
42. Rohmer G, Gassiot A. Place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles de l'humeur. *L'Encéphale*. 2008;34:S213-S8.
43. Courtet P, Samalin L, Olié E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 2011;37:S196-S202.
44. Valton A-C. Comprendre les troubles bipolaires [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. Lille: Université Lille 2; 2016.
45. Mirabel-Sarron C, Giachetti R. Les thérapies non-médicamenteuses dans les troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2012;38:160-6.
46. Centre for Addiction and Mental Health CAMH. *Le trouble bipolaire: guide d'information*. Canada: Clinique du trouble bipolaire de CAMH; 2014.
47. Guillaume S, Courtet P, Chabannes J-P, Meynard J-A, Moreau-Mallet V. Prises en charge, besoins et attentes de patients souffrant de troubles bipolaires I (Étude ECHO-France). *L'Encéphale*. 2011;37(4):332-8.
48. Hourmant M et al. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3ème ed. Issy-les-Moulineaux Masson; 2008.
49. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique Pharmacologique. *Actualités pharmaceutiques*. 2015;54(549):39-41.
50. Gervais R, Willoquet G. *Guide Pharmaco Clinique*. 5ème ed. Puteaux: Le Moniteur des pharmacies; 2017. 1752 p.
51. Widmer N, Csajka C, Werner D, Grouzmann E, Decosterd L, Eap C, et al. Suivi thérapeutique des médicaments. *Revue médicale suisse*. 2008;165:1644-8.
52. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(570):47-50.

53. Massarelli É. Évaluation de la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique par LCMS/MS de 5 antipsychotiques à l'AP-HM [Thèse en vue d'obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]: Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie; 2018.
54. Saint-Marcoux F, Libert F. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour quelques paramètres usuels de pharmacologie-toxicologie. *Therapies*. 2016;71(4):405-34.
55. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. 1ère ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2004. 539 p.
56. Aouidate H. Le dosage des médicaments pour suivi thérapeutique : l'expérience du service de Pharmaco-Toxicologie du CHU Mohammed VI Marrakech [Thèse en vue de l'obtention du doctorat en Médecine]: Université Cadi Ayyad Marrakech, faculté de Médecine et de Pharmacie 2018.
57. Boukhiar S, Boudghen-Stambouli F. Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement au long court chez des patients stabilisés cliniquement et électrophysiologiquement, au service de Neurophysiologie Clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux, du C.H.U. de Tlemcen. [Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en pharmacie]: Université Abou Beker Belkaid faculté de médecine Tlemcen; 2016.
58. Parant F. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des antiépileptiques dans l'indication des troubles bipolaires. Laboratoire de Pharmacologie –Toxicologie Hôpital Édouard Herriot Lyon 2007:33.
59. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. 2010;65(3):233-40.
60. Jackson J, McCollum B, Ognibene J, Diaz FJ, de Leon J. Three patients needing high doses of valproic acid to get therapeutic concentrations. *Case reports in psychiatry*. 2015;2015.
61. Pope HG, McElroy SL, Keck E, Hudson JI. Valproate treatment of Acute Mania: A Placebo-Controlled. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(1):62-8.
62. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *Jama*. 1994;271(12):918-24.

63. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153(6):765-70.
64. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology*. 2000;150(1):15-23.
65. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker PD, Jeffrey D, Bowden CLJAJoP. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. 2006;163(2):272-5.
66. The American Psychiatric Association. *Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Washington DC Laura Weiss Roberts; 2019.
67. Keck Jr PE, Bowden CL, Meinhold JM, Gyulai L, Prihoda TJ, Baker JD, et al. Relationship between serum valproate and lithium levels and efficacy and tolerability in bipolar maintenance therapy. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2005;9(4):271-7.
68. Machino A, Jitsuiki H, Okamoto Y, Izumitani S, Kimura Y, Suzuki K, et al. The valproate serum level in maintenance therapy for bipolar disorder in Japan. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*. 2013;62(1):7-12.
69. Chbili C, Hassine A, Ben Amor S, Nouira M, Ben Ammou S, Saguem S. Implications of metabolic parameters of carbamazepine in the therapeutic monitoring of Tunisian patients with epilepsy. *Revue Neurologique* 2016;172(4-5):313-7.
70. Fricke-Galindo I, Llerena A, Jung-Cook H, López-López M. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(7):705-18.
71. Chbili C, Amor MBEH, Salah LB, Khadra KB, Ali BBH, Saguem S. Relations entre les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et 10, 11-époxyde-carbamazépine, la dose carbamazépine, et la réponse clinique chez les patients bipolaires tunisiens. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2016;174(2):105-9.
72. Chanachev A, Conus P, Eap CB. La pharmacogénétique/pharmacogénomique en psychiatrie, perspectives théoriques et perspectives pour l'avenir. *L'information psychiatrique*. 2011;87(9):697-703.
73. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide. *Clinical pharmacokinetics*. 1986;11(3):177-98.

74. Cookson J, Elliott B. The use of anticonvulsants in the aftermath of mania. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20(2_suppl):23-30.
75. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: treatment of bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2002;3(3):115-24.
76. Panday D, Panday K, Basnet M, Kafle S, Shah B. Therapeutic drug monitoring of carbamazepine. *International Journal of Neurorehabilitation*. 2017;4(245):2376-0281.1000245.
77. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Research*. 1987;21(1):71-83.
78. Giovani M, Moreno DH, Demetrio FN, Marcio GS-d-S, Fernando dSF, Barros VB, et al. A randomized controlled trial comparing lithium plus valproic acid versus lithium plus carbamazepine in young patients with type 1 bipolar disorder: the LICAVAL study. *Trials*. 2019;20(1):608.
79. Baxter K, Preston CL. *Stockley's drug interactions*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press 2008.
80. Association Mieux Prescrire. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. *Revue Prescrire*. 2018:1056.
81. Drugs Interaction Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html [Consultée le 28/11/2019] [
82. Haq A. *Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook*. 2015:192.
83. Damegunta S. Time matters!: When is the right time to estimate serum valproic acid levels? *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;36(3):349.
84. Stefan H, Schäfer H, Kuhnen C, Schneider S. Clinical monitoring during carbamazepine slow-release, once-daily monotherapy. *Epilepsia*. 29(5):571-7.
85. Salouage I, Sassi B, Gaies E, Chafri R, Jebali N, Eljebari H, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments antiépileptiques prescrits en psychiatrie [Available from: https://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf_poster/hopi2016_poster-169.pdf.
86. Haymond J, Ensom MHJ. Does valproic acid warrant therapeutic drug monitoring in bipolar affective disorder? 2010;32(1):19-29.

Annexe

Annexe I: Critères diagnostiques d'un épisode maniaque selon le DSM-V

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque
<p>A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.</p>
<p>B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).</p> <ul style="list-style-type: none">• Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.• Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).• Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.• Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.• Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des <i>stimuli</i> extérieurs sans importance ou insignifiants).• Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.• Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).• Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
<p>C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.</p>
<p>D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).</p>
<p>Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.</p>

Annexe II : Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque selon le DSM-V

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des *stimuli* extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Annexe III : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-V

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou *épisode dépressif caractérisé*). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Annexe IV : Critères diagnostiques d'un épisode cyclothymique selon le DSM-V

Trouble cyclothymique

- A. Existence pendant au moins 2 ans (au moins 1 an chez les enfants et les adolescents) de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif caractérisé.
 - B. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus (1 an chez les enfants et les adolescents), les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans les symptômes.
 - C. Les critères pour un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque n'ont jamais été réunis.
 - D. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.
 - E. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament) ou à une autre affection médicale (p. ex. hyperthyroïdie).
 - F. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
-

Annexe V : Critères diagnostiques d'un Trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale selon le DSM-V

Trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale

- A. Une période avec au premier plan et de façon persistante une humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et une augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie qui domine le tableau clinique.
 - B. Les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires montrent clairement que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale.
 - C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental.
 - D. La perturbation ne survient pas uniquement au cours d'un état confusionnel (delirium).
 - E. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants, ou nécessitent une hospitalisation pour prévenir une auto ou hétéro-agression, ou il existe des symptômes psychotiques.
-

Annexe VI : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration de l'AV par le Dictionnaire Vidal

Médicament associé	Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
Millepertuis	Contre indiqué	Diminution des concentrations		
Pénems	Déconseillée	Diminution des concentrations	Inconnu, une induction enzymatique et une augmentation de l'excrétion rénale ont été suggérées. Une altération de la liaison protéique a été démontré chez l'animal.	Surveillance clinique, monitoring et adaptation éventuelle de la posologie.
Aztréonam	Précaution d'emploi	Diminution des concentrations	Inconnu	Surveillance clinique, monitoring et adaptation éventuelle de la posologie.
Carbamazépine	Précaution d'emploi	Diminution des concentrations de l'AV et augmentation du métabolite actif de la CBZ	Augmentation du métabolisme hépatique.	Surveillance clinique, monitoring et adaptation éventuelle de la posologie des deux anti convulsivants.
Felbamate	Précaution d'emploi	Augmentation	Inconnu. Une altération de la liaison protéique est évoquée ainsi qu'une inhibition du métabolisme hépatique.	Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie de l'AV pendant le traitement au Felbamate et après son arrêt. Certains auteurs suggèrent une réduction de 30% à 50% des doses d'AV.
Rifampicine	Précaution d'emploi	Diminution	Augmentation du métabolisme hépatique	Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie de l'AV pendant le traitement par Rifampicine et après son arrêt

Annexe VII : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration de l'AV non répertoriées par le Dictionnaire Vidal(79-81)

Médicament associé	Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
Antinéoplasiques, Cytotoxiques Doxorubicin Cisplatine Cyclophosphamide Altretamine Méthotrexate Cytarabine Nimustine Cisplatine Etoposide Bleomycine	Drugs.com modérée	Diminution des concentrations	Pas complètement élucidé, il semblerait que la diminution de l'AV soit due à une altération de la paroi intestinale qui diminuerait l'absorption du médicament.	Surveillance clinique, monitoring et adaptation éventuelle de la posologie.
Méfloquine	Drugs.com modérée	Diminution des concentrations	Non mis en évidence.	La méfloquine est à éviter, elle est à utiliser seulement si la situation l'impose.
macrolides	Drugs.com modérée	Augmentation des concentrations	Inhibition enzymatique	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement
Aspirine & AINS	Drugs.com modérée	Augmentation des concentrations si doses élevées et répétées d'aspirine.	L'aspirine semble déplacer l'AV de son site de liaison aux protéines entraînant une augmentation de la fraction libre.	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement. La fraction libre de valproate peut être particulièrement utile
Isoniazide	Drugs.com modérée	Augmentation des concentrations	Le mécanisme, bien qu'il ne soit pas établi, est probablement l'inhibition par l'isoniazide du métabolisme	Il peut être nécessaire de réduire la dose d'acide valproïque si de l'isoniazide est ajouté au

			hépatique de l'acide valproïque. Les rapports de cas suggèrent que le risque de cette interaction peut être plus élevé pour les acétylateurs lents d'isoniazide.	traitement. Les taux sériques de valproate doivent être surveillés lorsque le traitement à l'isoniazide est démarré ou arrêté
Risperidone	Drugs.com, modérée	Augmentation des concentrations	Inconnu. Une altération de la liaison protéique est évoquée	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement
Topiramate	Drugs.com	Diminution des concentrations 11%	inconnu	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement
Fluoxétine	Drugs.com mineure	Cas rapportés de diminution des concentrations. Un cas rapporté de hausse des concentrations.	Inconnu.	Surveillance nécessaire. Eviter l'usage des deux médicaments si possible.
Acarbose	Stockleys Drug Interactions	Diminution des concentrations	Pas complètement élucidé, il semblerait que l'acarbose diminue l'absorption intestinale de l'AV.	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires
Colestyramine	Stockleys Drug Interactions	Légère diminution des concentrations	Inconnu, mais la vitesse de l'interaction serait incompatible avec une induction enzymatique et une excrétion rénale accélérée ont été suggérées. ² Une altération de la liaison aux protéines a été mise en évidence dans des études animales et in vitro.	Espacer la prise des deux médicaments de 3h.

Chlorpromazine	Stockleys Drug Interactions	Concentrations légèrement augmentées mais importance clinique minime.	Inconnu	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés de plus près pendant le traitement
Guanfacine	Revue Prescrire, édition 2018	Augmentation des concentrations	Le mécanisme n'a pas été défini ; cependant, il a été suggéré qu'il pourrait impliquer une inhibition compétitive de la voie métabolique de glucuronidation. L'acide valproïque et la guanfacine sont métabolisés par glucuronidation	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés
Éthinylestradiol	Revue Prescrire, édition 2018	Diminution des concentrations	Le mécanisme proposé est l'induction de la glucuronidation hépatique par les hormones sexuelles	Les taux sériques de valproate doivent être surveillés

Annexe VIII : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration de la CBZ répertoriées dans le Dictionnaire Vidal.

Médicament associé	Source/Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
Isoniazide	déconseillée	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring
Millepertuis	déconseillée	Diminution	Induction enzymatique	Les patients prenant La carbamazépine, ne doivent pas prendre le Millepertuis
Acétazolamide	précaution d'emploi	Augmentation	Inconnu	Monitoring, avertir le patient des signes de toxicité a la carbamazépine (maux de têtes, nausées, vertiges, tremblement)
Acide Valproïque	précaution d'emploi	Augmentation du métabolite époxyde actif	Inhibition de la transformation de l'époxyde en 10,11-diol	Monitoring des deux molécules
Macrolides	précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring, préférer l'azitromycine
Clonazepam	précaution d'emploi	Augmentation		Monitoring des deux molécules
Danazol	Précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition de la transformation de l'époxyde en 10,11-diol inconnu	Surveillance clinique, Monitoring
Digoxine	Précaution d'emploi	Augmentation du métabolite époxyde actif et diminution de la carbamazépine		Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques

Médicament associé	Source/Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
Felbamate	Vidal, précaution d'emploi	Augmentation du métabolite époxyde actif et diminution de la carbamazépine	Inconnu	Surveillance clinique, Monitoring des deux molécules
Fluconazole	Vidal, précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring, pendant et après l'arrêt du traitement antifongique
Fluoxétine	précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring, pendant et après l'arrêt du traitement
Paroxétine	précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring, pendant et après l'arrêt du traitement
Fluvoxamine	précaution d'emploi	Augmentation	Inhibition enzymatique	Monitoring, pendant et après l'arrêt du traitement
Rifampicine	précaution d'emploi	Diminution	Induction enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
Phénobarbital	précaution d'emploi	Diminution	Induction enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
Phénytoïne	précaution d'emploi	Diminution	Induction enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
Laxatifs	précaution d'emploi	Diminution	Diminution de l'absorption	Intervalle de 2h après la prise du médicament
Résines chelatrices	précaution d'emploi	Diminution	Diminution de l'absorption	Intervalle de plus de 2h après la prise du médicament

Annexe IX : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration de la CBZ non répertoriées dans le Dictionnaire Vidal.(79, 81)

Médicament associé	Source/Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
Bosentan	Drugs, modéré	Diminution	Induction enzymatique	
Efavirenz	Drugs, modéré	Diminution	Induction enzymatique	Monitoring des deux molécules
Theophylline	Drugs, modéré	Diminution	Induction enzymatique	Monitoring des deux molécules
Primidone	Drugs, modéré	Diminution	Induction enzymatique	Monitoring des deux molécules
Allopurinol (≥600mg/j)	stockley	Augmentation	Inconnu	Surveillance clinique, Monitoring
Loxapine, Quétiapine	stockley	Augmentation du métabolite actif	Inconnu	Surveillance clinique, Monitoring
Rispérodone, Halopéridol	stockley	Augmentation	Inconnu	Surveillance clinique, Monitoring
Ketoconazole	stockley	Augmentation	Inhibition enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
Gemfibrozil	stockley	Augmentation	Inconnu	Surveillance clinique, Monitoring
Oxybutynine Dantrolène.	stockley	Augmentation	Inhibition enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
jus de pamplemousse	stockley	Augmentation	Inhibition enzymatique	Eviter le jus de pamplemousse
Vaccin contre la grippe	stockley	Augmentation	Inhibition enzymatique	Surveillance clinique, Monitoring
l'isotrétinoïne	stockley	Diminution		Une surveillance clinique des concentrations sériques de carbamazépine et de la réponse des patients est recommandée lorsque

Médicament associé	Source/Niveau de gravité	Conséquences	Mécanisme	CAT
				l'isotrétinoïne est ajoutée ou interrompue à un régime existant, ou lorsque la posologie est modifiée.

Annexe X : Lettre au chef du Service de Psychiatrie

Dr BENABED Fatima Zohra

Tlemcen le 05/10/2019

Pharmacienne - Maitre assistante en pharmacologie

Tel :

e-mail : f_benabed@live.fr

A monsieur le chef de service de Psychiatrie

Objet : encadrement d'un mémoire de fin d'étude « *Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des thymorégulateurs dans la prise en charge des patients bipolaires du service de Psychiatrie du CHU-Tlemcen* »

Monsieur,

Dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, nous sollicitons votre autorisation de mener une étude sur l'intérêt de l'adaptation posologique via le suivi thérapeutique de deux médicaments fréquemment sujets aux interactions médicamenteuses : acide valproïque et carbamazépine.

Nous aspirons à démontrer que ce suivi constituera un excellent outil pour optimiser la pharmacothérapie individuelle des patients bipolaires afin d'adapter la posologie en fonction des caractéristiques individuelles et permettre la mise en place d'un traitement « sur mesure » pour ces cas précis.

Dans l'attente d'une réponse, qu'on espère favorable, on vous prie de croire, Monsieur a

L'expression de nos sincères salutations

Annexe XI : Fiche de renseignements pour STP des thymorégulateurs

N° de fiche :

**Fiche de Renseignements pour le Suivi Thérapeutique
Des Thymorégulateurs**

Acide valproïque

Carbamazépine

Etablissement de soin

- Médecin traitant :
- Numéro de dossier :INTERNE EXTERNE

Identification du patient

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- Poids :Taille : Sexe : F M
- Traité pour :
- Numéro de téléphone :
- Profession :
- Niveau scolaire : Sans instruction Brevet Bac Universitaire
- TABAC ALCOOL DROGUE

Motivation du dosage :

- Initiation du traitement
- Changement de posologie
- Suspicion de toxicité :
- Suspicion d'inefficacité :
- Interaction médicamenteuse
- Situation physiopathologique (IH, IR, hypo albuminémie)
- Suspicion de non observance
- Obésité
- Autre :

Examens biologiques

- Bilan rénal

Urée :
Créatine :
Uricémie :

- Bilan hépatique

TGO/TGP :
TG/Cholestérol :
Bilirubine :

- FNS :

-Ionogramme :
- Glycémie :
- Albumine :

Traitement

Médicament à doser :

- Voie d'administration :
- Début de traitement : Le /..... /.....
- Posologie :
- Dernière modification de la posologie : Le /..... /.....
- Dernière prise du traitement : Le /..... /..... Heure :

Traitement associé :

Médicament :	Posologie :	Date de début de traitement

Interactions médicamenteuses :

Médicaments associés	Source	Conséquences	Mécanisme	CAT
-------------------------	--------	--------------	-----------	-----

Date du prélèvement : Le / /

Heure :

Annexe XII : Fiche de résultat pour le STP des thymorégulateurs

Fiche de résultats pour le Suivi Thérapeutique

Acide valproïque

Carbamazépine

Identification du patient

- Nom et Prénom :
- Age :

Traitement

- Thymorégulateurs :

- Début de traitement : Le /..... /.....
- Posologie :
- Dernière prise du traitement : Le /..... /..... Heure :

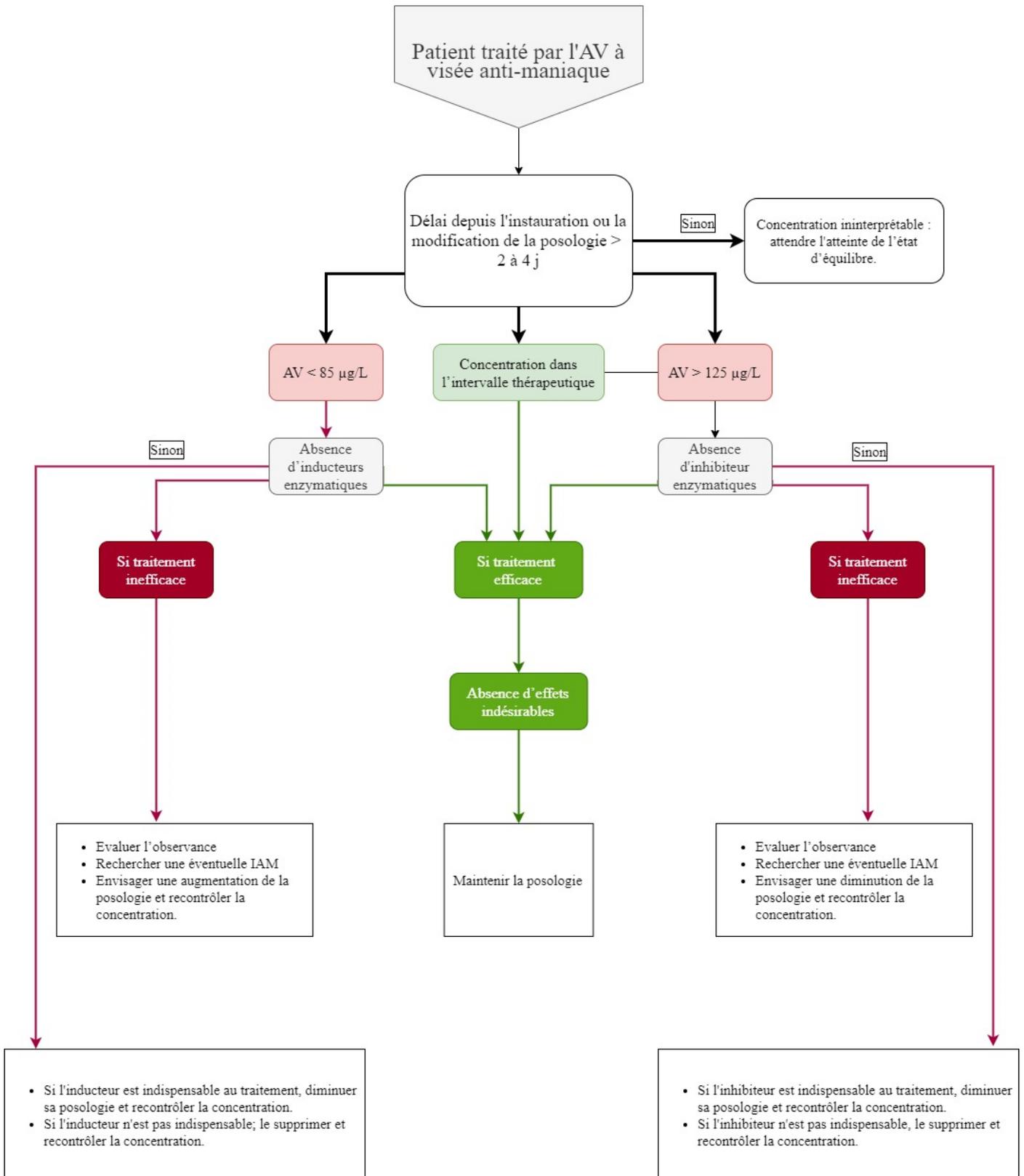
Prélèvement et résultat analytique

Date du prélèvement : Le /..... /..... Heure :

Dosage	Résultat	Valeurs normales	Concentration cible	Unités
---------------	-----------------	-------------------------	----------------------------	---------------

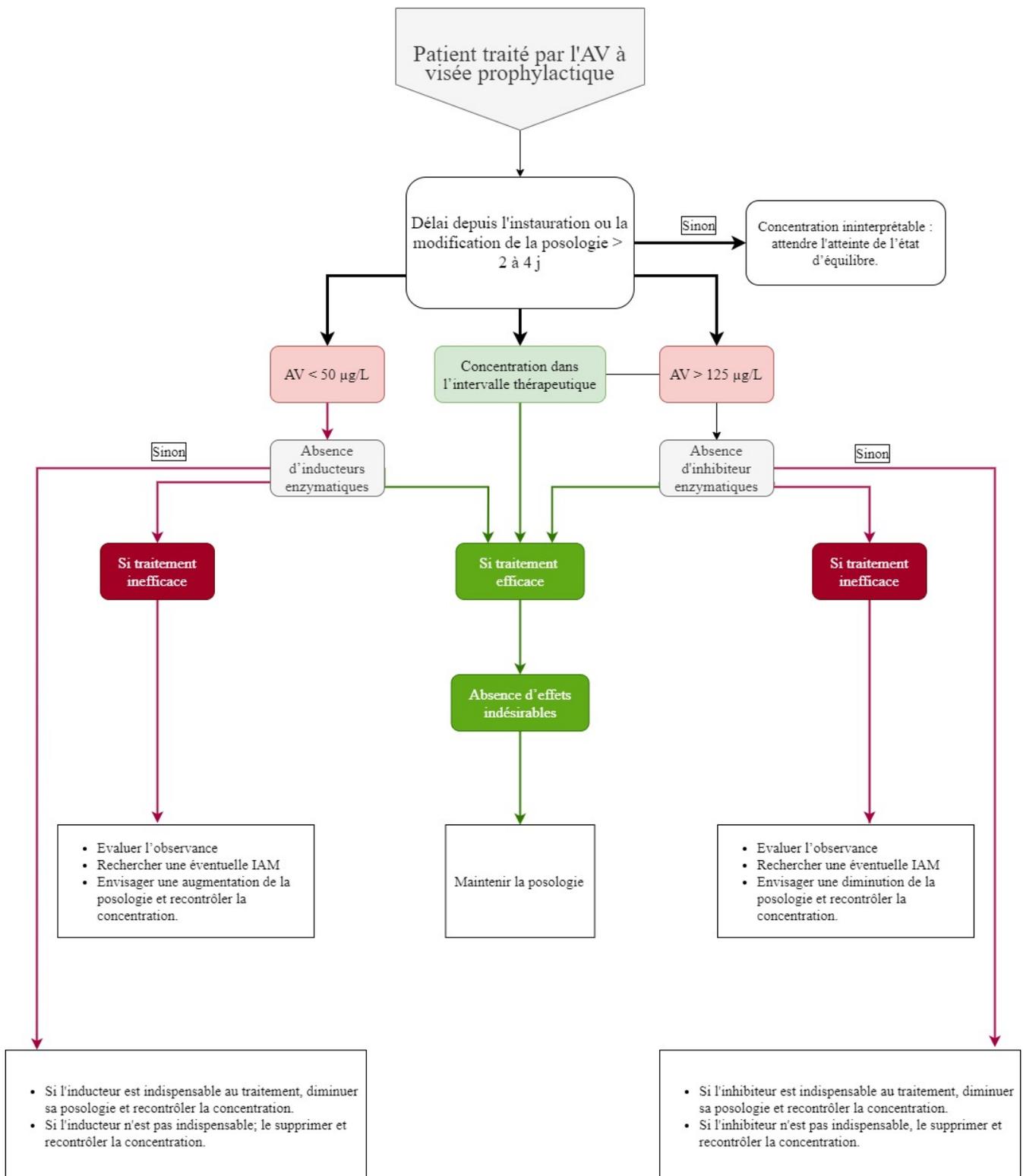
Adaptation posologique proposée

Annexe XIII : Arbre décisionnel des interventions pharmaceutique pour l'AV à visée anti-maniaque



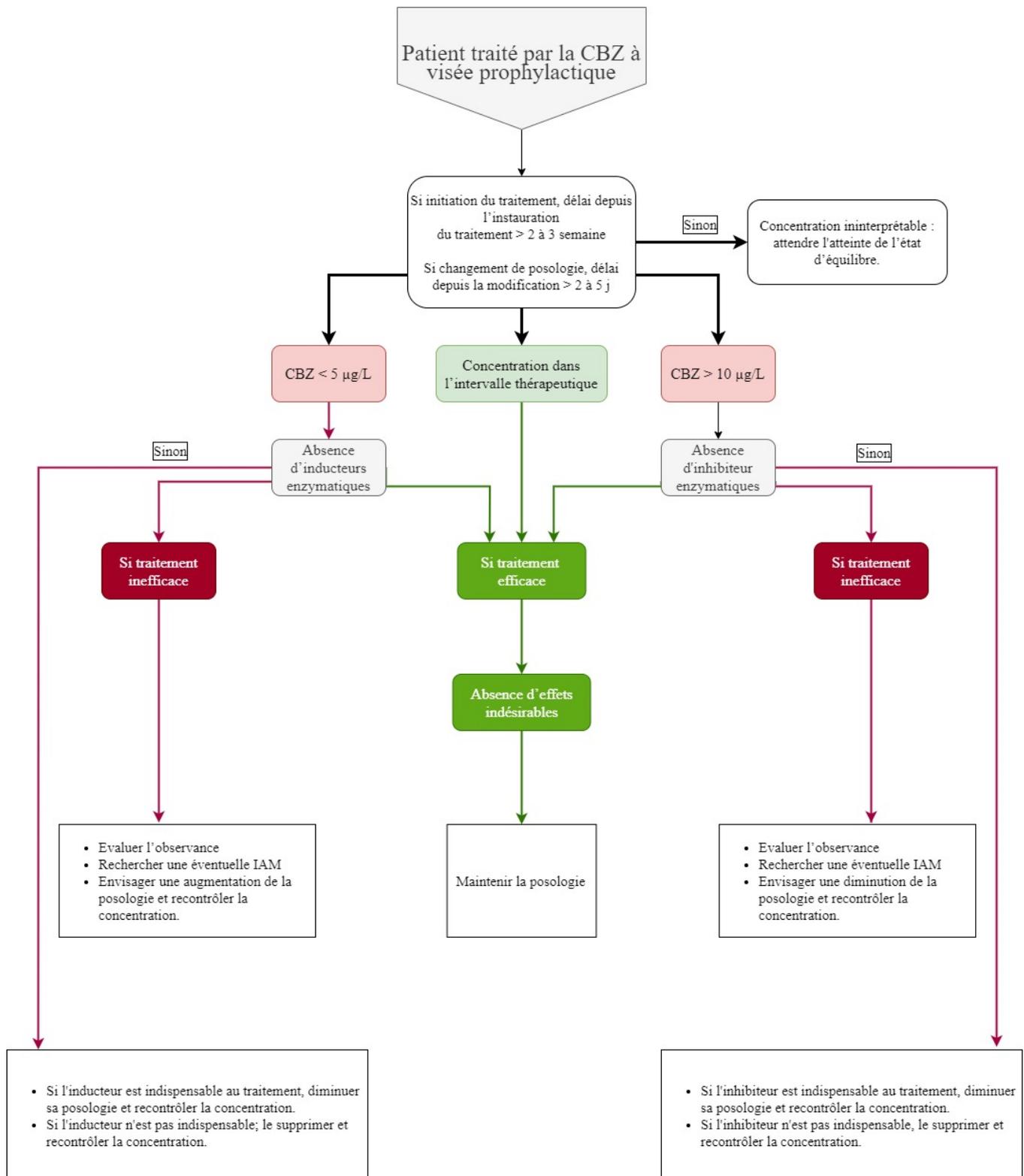
AV : Acide Valproïque
IAM : Interaction médicamenteuse

Annexe XIV : Arbre décisionnel des interventions pharmaceutique pour l'AV à visée prophylactique



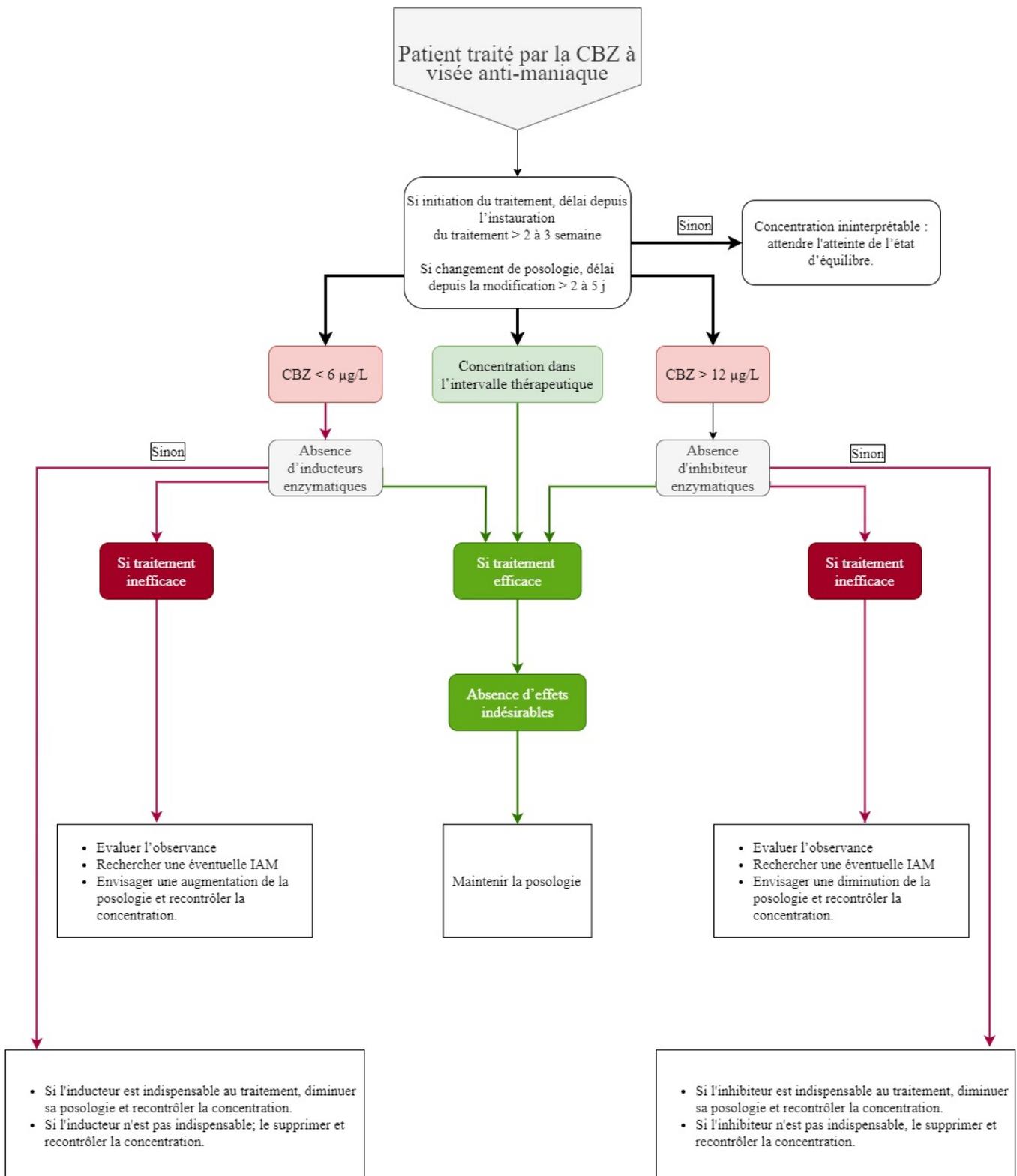
AV : Acide Valproïque
IAM : Interaction médicamenteuse

Annexe XVI : Arbre décisionnel des interventions pharmaceutique pour l'CBZ à visée prophylactique



CBZ: Carbamazépine
IAM : Interaction médicamenteuse

Annexe XVII : Arbre décisionnel des interventions pharmaceutique pour La CBZ à visée anti-maniaque



CBZ: Carbamazépine
IAM : Interaction médicamenteuse

Résumé :

En l'absence des sels de Lithium sur le marché algérien, l'Acide Valproïque et la Carbamazépine font partie des thymorégulateurs de référence pour le traitement des troubles bipolaires. Leur forte variabilité intra et interindividuelle justifient l'intérêt de la mise en place d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique. L'**objectif** de cette étude prospective interventionnelle évaluative, menée du 14 novembre 2019 au 12 mars 2020, était de décrire les concentrations plasmatiques d'Acide Valproïque ou de Carbamazépine des patients bipolaires suivis au Service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen et de proposer des adaptations posologiques si besoin. **Résultat** : 53 patients étaient inclus dans cette étude et 61 dosages des concentrations plasmatiques ont été réalisés par la méthode EMIT. La moyenne d'âge était de $41,55 \pm 11,0$ ans, le sexe masculin était prédominant (64%) avec un sexe ratio H/F de 1,73. Des concentrations inférieures aux normes recommandées ont été retrouvées dans 44% des dosages. Nos résultats confirment l'absence de corrélation entre la posologie administrée et la concentration retrouvée pour les deux médicaments. Cependant, nous avons retrouvés une corrélation entre l'état clinique et la concentration pour les deux molécules. 28 patients ont bénéficié d'interventions pharmaceutiques, dont 9 étaient dues à un problème d'observance et 19 à une adaptation posologique. **Conclusion** : Cette étude confirme l'intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs pour améliorer la sécurité et la qualité de prise en charge des patients bipolaires

Mots clés : Acide Valproïque, Carbamazépine, Psychiatrie, Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Thymorégulateur.

Abstract:

With the lack of Lithium salts on the Algerian market, Valproic Acid and Carbamazepine are now the mood stabilisers of choice to treat bipolar disorders. Their important intra and interindividual variability justify for the establishment of a Therapeutic Drug Monitoring. The **aim** of this prospective interventional evaluative study that took place from 14th November 2019 to 12th March 2020, was to describe the plasmatic concentration of Valproic Acid or Carbamazepine of bipolar patients followed in the Psychiatry Service of Tlemcen's University Hospital and to propose dosage adaptation if needed. **Results**: 53 patients were included and 61 evaluations of plasmatic concentrations were realised with the EMIT method. The average age was $41,55 \pm 11,0$ and the male sex was predominant (64%) with a sex ratio M/F of 1,73. Concentrations lower than the recommended rates were found in 44% of cases. Our results confirm the absence of correlation between dosages and concentrations for both drugs. However, we found a correlation between clinical state and concentrations for the two molecules. 28 patients benefited from pharmaceutical interventions from which 9 due to a lack of adherence to treatment and 19 due to a dosage adjustment necessity. **Conclusion**: This study confirms the benefit of Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid and Carbamazepine to improve the security and quality and care of bipolar patients.

Key words: Valproic Acid, Carbamazepine, Psychiatry, Therapeutic Drug Monitoring, Mood stabiliser

: الملخص

في ظل عدم توفر أملاح الليثيوم في السوق الجزائرية، يعتبر حمض الفالبرويك والكاربامازيبين من بين مثبتات المزاج المرجعية لعلاج اضطرابات ثنائي القطب. إن تباينها المرتفع على المستوى الفردي والجماعي وها مشها العلاجي المنخفض تبرر جدوى وضع مراقبة دوائية علاجية. تهدف هذه الدراسة التقييمية التدخلية الاستشرافية، التي أجريت في الفترة من 14 نوفمبر 2019 إلى 12 مارس 2020، إلى متابعة تركيزات حمض الفالبرويك أو الكاربامازيبين في البلازما عند مرضى الثنائية القطبية المتابعين في قسم الطب الأمراض العقلية في المركز الاستشفائي الجامعي بجامعة تلمسان، مع اقتراح تعديل الجرعات عند الضرورة. **النتيجة**: شملت الدراسة 53 مريضاً وتم إجراء 61 فحصاً لتركيزات البلازما بطريقة EMIT. بمتوسط عمر يقدر بـ: $41,55 \pm 11,0$ سنة، وكان الجنس الذكري هو السائد (64%) مع تناسب يقدر بـ 1,73 ذكور/إناث. تم العثور على تركيزات أقل من النطاقات العلاجية الموصى بها في 44% من الفحوصات. تؤكد نتائجنا عدم وجود ارتباط بين الجرعة المعطاة والتركيز المقاس للعقارين. استفاد 28 مريضاً من تدخلات صيدلانية، تتعلق 9 منها بمشكلة الامتثال و19 تتعلق بتعديل الجرعة. **الخلاصة**: تبرر هذه الدراسة جدوى المراقبة الدوائية العلاجية لمثبتات الحالة المزاجية من خلال تحسين سلامة وجودة رعاية مرضى الثنائية القطبية.

الكلمات المفتاحية: حمض الفالبرويك، الكاربامازيبين، الطب الأمراض العقلية، الرصد الدوائي العلاجي، مثبتات المزاج.

