

**Item 286 :** Troubles de la personnalité : argumenter l'attitude thérapeutique et le suivi des patients.

**Objectifs:****Pour le lithium**

- Connaître les effets cliniques et les indications
- Connaître la pharmacocinétique du lithium et savoir en expliquer les conséquences
- Connaître les effets indésirables
- Connaître les contre-indications (par interactions médicamenteuses ou de prescription)
- Connaître les règles de maniement du lithium et en particulier le suivi thérapeutique

**Pour la carbamazépine**

- Connaître les effets cliniques et les indications
- Connaître l'effet inducteur et savoir en expliquer les conséquences
- Connaître les effets indésirables
- Connaître les contre-indications (par interactions médicamenteuses ou de prescription)
- Connaître les règles de maniement et en particulier le suivi thérapeutique

**Plan****Introduction****1. Le lithium**

- 1.1 Les sels de lithium
- 1.2 Effets pharmacologiques – mécanisme d'action
- 1.3 Pharmacocinétique
- 1.4 Effets thérapeutiques – indications
- 1.5 Effets indésirables – contre-indications
- 1.6 Interactions médicamenteuses
- 1.7 Maniement

**2 La carbamazépine**

- 2.1 Effets pharmacologiques – mécanisme d'action
- 2.2 Pharmacocinétique
- 2.3 Effets thérapeutiques - indications
- 2.4 Effets indésirables – contre-indications
- 2.5 Interactions médicamenteuses
- 2.6 Maniement

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- *Information importante*

## Introduction

Les Thymorégulateurs (ou normothymiques) sont des médicaments qui ne modifient pas directement le comportement psychique de base, ils en « écrètent » simplement les variations. Le lithium et la carbamazépine sont utilisés comme thymorégulateurs.

### 1. Le lithium

C'est en 1954, que Schou, un psychiatre danois montre que les patients sous lithium ont moins de rechute de leur maladie maniaco dépressive. Dans cette indication, le lithium est le médicament le plus actif dont on dispose, il est capable de corriger une maladie mentale bien décrite et de permettre une activité professionnelle ou familiale normale. Cette pathologie n'est pas exceptionnelle : le traitement par le lithium est généralement démarré en milieu spécialisé, mais le suivi au long cours peut-être du domaine du généraliste qui doit connaître les règles du maniement de ce médicament.

#### 1.1. Les sels de lithium

Deux sels de lithium sont utilisés en France. La quantité de lithium varie selon le sel utilisé et la forme galénique *comme l'illustre le tableau suivant* :

Sel	Spécialité	Galénique	mEq ou mmol
Carbonate	Téralithe®	comprimé 250 mg	Environ 7
Carbonate	Téralithe® LP	comprimé 400 mg	10
Gluconate	Neurolithium®	ampoule buvable 5 ml 10 ml	Environ 5 Environ 10

#### 1.2. Effets pharmacologiques – Mécanismes d'action

Il n'y a pas vraiment de modèle animal reproduisant la maladie maniaco-dépressive. Par ailleurs à doses « normales », il n'y a pas d'effet pharmacologique chez l'animal. A doses plus élevées on observe un effet sédatif chez le cobaye. Sur les modèles expérimentaux d'agressivité ou d'hyper excitabilité, le lithium a un effet tranquillisant.

*Le mécanisme d'action du lithium reste un sujet de recherche. Il a été montré que le lithium prend la place du Na<sup>+</sup> dans plusieurs mécanismes de transport du Na<sup>+</sup> au niveau des membranes cellulaires. Toutefois au niveau de la pompe Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase, on observe un effet inhibiteur du à la lente dissociation du lithium.*

*Différents effets ont été décrits au niveau du SNC aussi bien au niveau des neurotransmetteurs que des récepteurs :*

Turn over de la noradrénaline et de la sérotonine	↗
Récepteurs 5 HT	0 ou ↘
Récepteurs Ach	0
Récepteurs GABA	0 ou ↘
Récepteurs Dopamine	0 ou ↘
Récepteurs alpha	0 ou ↗
Récepteurs bêta	0 ou ↘

*Une inhibition de la voie des inositols phosphates a également été démontrée. Elle empêche la reconstitution du stock membranaire d'IP3 avec comme conséquence des modifications du comportement électrophysiologique des membranes cellulaires.*

### 1.3. Pharmacocinétique

Il est important de connaître la pharmacocinétique du lithium pour comprendre les principes de maniement de ce médicament. Elle est généralement en cause dans les interactions et certains effets indésirables.

#### Absorption

La résorption digestive est rapide et excellente, proche de 100%.

Avec Téralithe 250 mg, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures après l'administration orale.

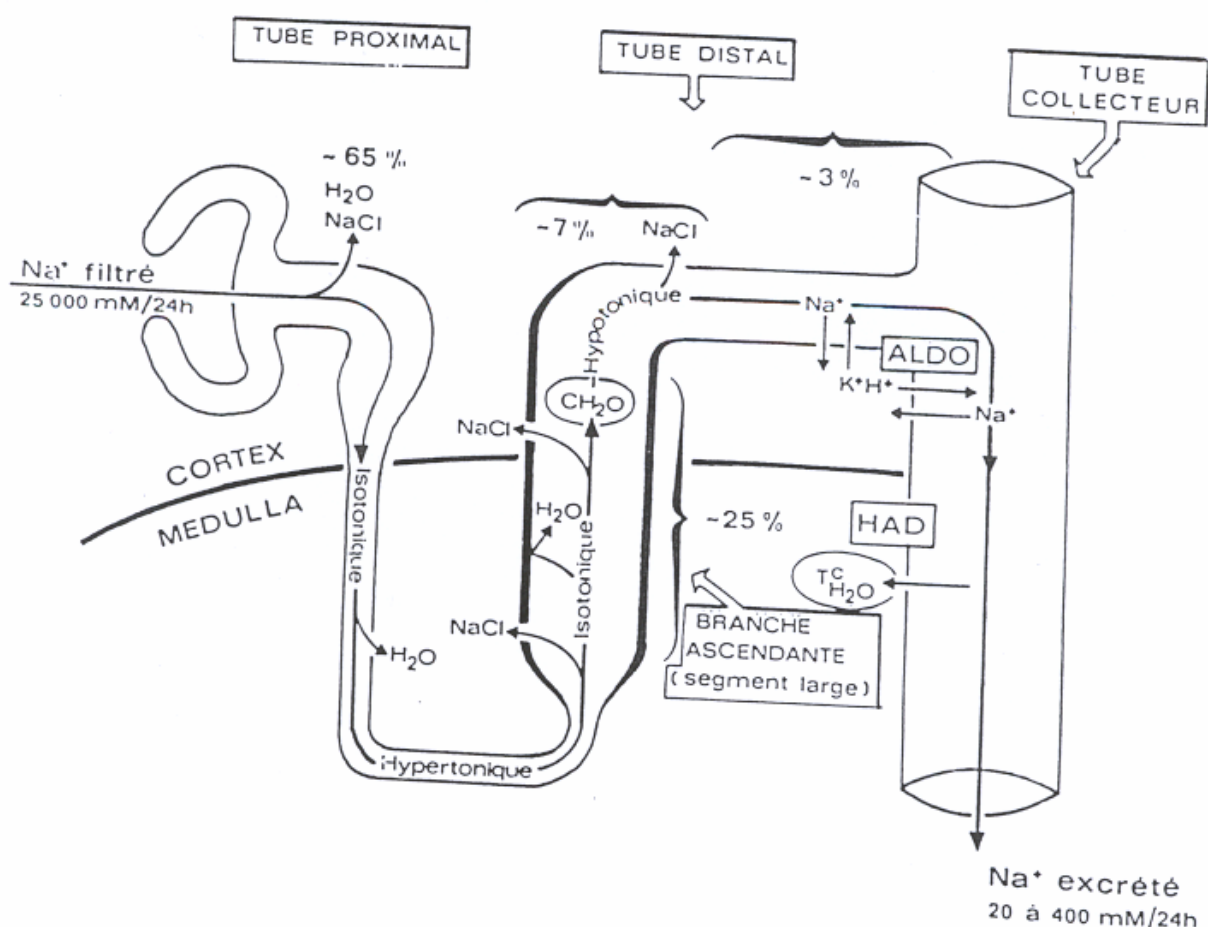
Avec Téralithe LP 400 mg, un écrêtement du pic de concentration plasmatique maximal est observé. Une concentration plasmatique d'environ 0,35 mmol/l est atteinte entre 2,5 et 6 heures après administration orale. En prise unique, la biodisponibilité de la forme à libération immédiate est plus élevée de 20 à 30 % par rapport à celle de la forme à libération prolongée. En prises réitérées à l'état d'équilibre, la biodisponibilité des 2 formes est équivalente.

#### Distribution :

Il n'y a pas de liaison aux protéines plasmatiques. Le lithium présente un volume de distribution peu élevé (0,8 l/kg en moyenne). Les concentrations dans le SNC restent inférieures à celle mesurée dans le plasma car le lithium passe assez mal la barrière hémocéphalique et l'on observe un décalage du Tmax. Le lithium passe dans le placenta et dans le lait maternel.

#### Métabolisme et excrétion :

Il n'y a pas de métabolisme. La voie prédominante d'excrétion est le rein (95 %) avec une réabsorption tubulaire de 75% qui suit celle du Na<sup>+</sup>. Par contre dans la partie distale du tubule, le lithium semble exercer un effet inhibiteur de la réabsorption du Na<sup>+</sup>. Le schéma ci-dessous replace les différents sites de réabsorption et d'élimination du sodium aux quels peuvent être superposés ceux du lithium :



Demi-vie plasmatique : La demi-vie plasmatique est d'environ 24 heures. L'équilibre est atteint entre le 5<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour. La clairance totale représente environ 20 % du débit de filtration glomérulaire. Les études cinétiques, après dose unique et traitement continu, permettent d'affirmer qu'il n'y a pas d'accumulation du produit.

La compétition entre les ions lithium et sodium lors de la réabsorption au niveau du tubule proximal explique que de grandes variations dans l'élimination du sodium perturbent la lithiémie : toute déplétion hydrosodée peut entraîner une intoxication en lithium par augmentation de sa réabsorption. (cf. Contre-indications). Le lithium est hémodialysable.

#### **1.4. Effets thérapeutiques – Indications**

- Pas d'effet chez le sujet normal
- Prévention des rechutes de psychoses maniacodépressives et des états schizo-affectifs intermittents : c'est l'indication principale du lithium. Il s'agit bien d'un traitement préventif qui, s'il est bien conduit, est efficace dans 70-80 % des cas.
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque : toutefois l'effet curatif n'est observé qu'après un délai d'environ 10 jours pendant lequel un neuroleptique est généralement utilisé et souvent préféré.

#### **1.5. Effets indésirables – contre-indications**

Effets indésirables : ils sont nombreux

Effets indésirables, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement :

- digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ;
- psychiques : sédation, léthargie, obnubilation ;
- neurologiques : tremblements des mains, états convulsifs, vertiges, rarement syndrome sérotoninergique ;
- musculaires : hypotonie musculaire ;
- prise de poids ;
- goitre isolé (euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie) ;
- accidents cardiaques : une dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire a été décrite ;
- accidents sanguins : hyperleucocytose avec hyperneutrophilie et lymphocytopenie ;
- soif et polyurie : possibilité de diabète insipide néphrogénique et de syndrome néphrotique ;
- manifestations cutanées : acnés ou éruptions acnéiformes, aggravation ou déclenchement de psoriasis et d'éruptions psoriasiformes.

#### **Contre-indications**

##### **Absolues :**

- Comprimé à 250 mg : Hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten)
- Femme qui allaite (Cf. § maniement : Grossesse et Allaitement)

##### **Relatives :**

- Insuffisance rénale, à moins de pouvoir exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie.
- Au cours du traitement par les diurétiques, au cours des régimes désodés et, de façon générale, lors de toute déplétion hydrosodée, il est déconseillé de prescrire des sels de lithium en raison du risque de réabsorption tubulaire accrue, sauf cas particulier.
- AINS, carbamazépine, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II et neuroleptiques : cf. Interactions.

#### **1.6. Interactions médicamenteuses**

Elles sont nombreuses

Associations déconseillées :	- AINS (diclofénac, kétoprofène, indométacine, phénylburazone, piroxicam, et par extrapolation tous les AINS)
------------------------------	---

	<p>sauf les salicylés) ; voie générale : <u>augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) avec signes de surdosage en lithium.</u></p> <p><i>Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non-stéroïdien.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazépine : risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.</li> <li>- <u>Diurétiques</u> : augmentation de la lithiémie avec signes d'un surdosage en lithium comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.</li> <li>- <u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II</u> : <u>augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).</u> Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.</li> <li>- Neuroleptiques à fortes doses (halopéridol, chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine) : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation de la lithiémie. Pour l'halopéridol, ce risque n'est pas corrélé avec une augmentation de la lithiémie, contrairement aux autres neuroleptiques.</li> </ul>
Associations nécessitant des précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidépresseurs sérotoninergiques purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline (par extrapolation à partir de la fluoxétine et la fluvoxamine) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique régulière.</li> </ul> <p>* Syndrome sérotoninergique : certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.</p> <p>Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.</p> <p>Ces symptômes peuvent être d'ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- psychiques (agitation, confusion, hypomanie)</li> <li>- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité)</li> <li>- végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma) ;</li> <li>- digestifs (diarrhée).</li> </ul> <p>Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clozapine : risque de troubles neuropsychiques (myoclonies, désorientation, tremblements). Surveillance clinique régulière.</li> <li>- Méthyl dopa : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques avec signes de surdosage et lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.</li> </ul>

## **1.7. Maniement**

L'index thérapeutique du lithium est très étroit : 0,5 mmol/l à 0,80 mmol/l

La posologie doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines (Cf. suivi thérapeutique) et la réponse clinique. Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie active varient selon les individus. Il faut la stabiliser au plus faible taux efficace.

### **Surdosage**

Les signes les plus fréquents d'un surdosage sont les nausées, le tremblements, la soif et les troubles de l'équilibre. En cas d'apparition de ces signes, il est nécessaire de surveiller la lithiémie et d'adapter le traitement.

En cas d'intoxication grave, les principaux signes sont cardiovasculaires, avec perturbation de l'ECG et neurologiques : vertiges, troubles de la vigilance, hyperréflexie puis coma vigile.

L'apparition de ces symptômes nécessite :

- l'arrêt immédiat du traitement,
- le contrôle en urgence de la lithiémie,
- L'augmentation de l'excrétion du lithium par alcalinisation des urines, diurèse osmotique (mannitol) et adjonction de chlorure de sodium.

### **Suivi thérapeutique**

L'adaptation posologique se fait sur la base d'un suivi thérapeutique répondant à différentes règles :

La concentration minimale efficace doit être mesurée à un horaire qui diffère selon la forme pharmaceutique administrée :

- avec Téralithe 250 mg comprimé (forme à libération immédiate), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le matin, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise de la veille au soir, et juste avant la première prise du jour;
- avec Téralithe LP 400 mg comprimé (forme à libération prolongée), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le soir, c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise unique de la veille au soir, et juste avant la prise unique du soir.

En cas de taux sériques insuffisants, la dose est augmentée par palier. Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois.

Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.

### **Examens à pratiquer avant le traitement :**

- Examens de la fonction rénale et recherche d'une protéinurie. Il est recommandé de mesurer la clairance rénale de la créatinine.
- Test de grossesse : on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception avant la mise sous traitement (Cf. Grossesse et Allaitement).
- Ionogramme sanguin, numération et formule sanguine
- Examen cardiaque : le lithium entraîne des modifications de repolarisation, surtout aux fortes doses ou en cas de surdosage. Il doit être utilisé avec prudence et après avis spécialisé chez les sujets ayant des troubles du rythme paroxystiques ou permanents chroniques. A éviter en cas d'altération de la fonction ventriculaire.
- Thyroïde : dosage des hormones thyroïdiennes T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, de la TSH plasmatique, de l'iodémie protéique (PBI) et/ou de l'index de thyroxine libre (en cas d'hypothyroïdie, elle devra être corrigée avant le début du traitement).
- Vérification de la glycémie à jeun : en cas de prise de poids, un autre contrôle devra être effectué en cours de traitement.
- -EEG : risque de perturbation en cas d'atteinte du seuil épileptique ou d'antécédents comitiaux.

### **Au cours du traitement :**

- Assurer le maintien du taux sérique de lithium comme indiqué pour chacune des 2 formes pharmaceutiques
- Ne pas modifier les apports sodés
- Il est indispensable d'expliquer le principe du traitement au malade car l'équilibration de la lithiémie est impossible sans la régularité des prises et la rigueur des contrôles
- Eviter les boissons alcoolisées.

#### **Grossesse et allaitement:**

- *Chez l'animal le lithium possède un potentiel tératogène (malformations cardio-vasculaires).*
- *Sa prescription chez la femme en âge de procréer doit obéir à des règles de sécurité : Plusieurs études confirment la possibilité d'un effet malformatif, réel mais faible, du lithium, touchant essentiellement le cœur et les gros vaisseaux.*
- Il existe un risque de déséquilibre du traitement au 3<sup>e</sup> trimestre et après l'accouchement.
- Chez le nouveau-né de mère traitée, on rapporte des cas d'hypotonie, de difficulté de succion et d'hypothermie on s'assurera, par un test de grossesse que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte.

Par conséquent, chez une femme en âge de procréer des moyens efficaces de contraception seront instaurés. Cependant, chez une femme souhaitant un enfant et par ailleurs, bien équilibrée par le lithium, une conception n'est pas formellement à proscrire dans la mesure où un diagnostic anténatal par échographie cardiaque fœtale est possible. Il est souhaitable de contrôler plus fréquemment la lithiémie maternelle tout au long de la grossesse et en particulier au 3<sup>e</sup> trimestre de gestation.

D'autre part, il est indispensable de ne pas modifier les apports sodés au cours de cette période et d'éviter tout traitement diurétique associé. Dans la mesure du possible, il est souhaitable de diminuer les posologies, voire d'arrêter momentanément le traitement dans la semaine qui précède l'accouchement pour éviter l'imprégnation du nouveau-né.

- Chez ce dernier, il est justifié de pratiquer une lithiémie à la naissance et une surveillance de la fonction cardiaque.

**Allaitement** : Contre-indiqué en raison d'un passage variable du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez le nouveau-né (hypotonie, hypothermie, cyanoses).

## **2. La carbamazépine**

La carbamazépine est également utilisée comme anticonvulsivant (Cf. Chapitre « Les anticonvulsivants »).

*Tégrétol® comp. à 200 mg*

*Tégrétol® LP à 200 et 400 mg*

### **2.1. Effet pharmacologique**

*Le mécanisme d'action de ses effets thérapeutiques reste mal connu ; in vitro, la carbamazépine bloque l'influx de Ca<sup>2+</sup> induit par l'AMPc ; c'est aussi un antagoniste des récepteurs à l'adénosine.*

*En pharmacologie expérimentale, les effets observés sont :*

- *sédation*
- *effet anticonvulsivant dans les modèles de convulsion par choc électrique; moindre efficacité dans les modèles de convulsion chronique.*

### **2.2. Pharmacocinétique**

La carbamazépine est un inducteur enzymatique faible (auto et co-inducteur).

Sa pharmacocinétique est dominée par l'absence totale de relation entre la posologie et les concentrations plasmatiques avec une variabilité individuelle due à l'auto-induction.

- *Résorption orale : 72 à 96%.*
- *Tmax atteint en 4-24 heures après administration unique sous forme de comprimés.*
- *Liaison aux protéines plasmatiques : 70-80 %*
- *Volume de distribution : 0,8 à 2 l/kg.*

- ½ vie plasmatique : 30 – 40 h en dose unique, 10 h en administration réitérée en raison de l'effet inducteur.
- Métabolisme essentiellement hépatique (97-98 %) avec élimination urinaire des métabolites (un métabolite actif).
- La carbamazépine passe dans le lait

### 2.3. Effets thérapeutiques – indications

- Prévention des rechutes de psychose maniaco-dépressive, notamment dans les cas rebelles ou lorsque l'utilisation des sels de lithium est contre-indiquée.
- Effet anticonvulsivant (efficacité comparable à celle de la phénytoïne, Cf. Chapitre des anticonvulsivants).
- Sédatif.
- Effet antinévralgique. ( traitement des névralgies faciales)
- Effet antidiurétique.

### 2.4. Effets indésirables – contre-indications

#### Effets indésirables fréquents

*Au début du traitement : somnolence, vertiges, troubles digestifs, sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, diplopie. Ces troubles disparaissent soit spontanément, soit après réduction de la dose.*

#### Effets indésirables rares :

- Rash cutané, chute de cheveux (alopécie), leucopénies, thrombocytopénies, agranulocytose ;
- Hépatite ;
- Accidents sanguins : neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose et rarement anémie aplastique (parfois mortelle) qui justifient un suivi hématologique au cours du traitement
- Syndrome de Stevens-Johnson ;
- Troubles de la conduction cardiaque ;
- Protéinurie.

<b>Contre-indications :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bloc auriculo-ventriculaire</li> <li>- hypersensibilité à la carbamazépine</li> <li>- antécédents d'hypoplasie médullaire</li> </ul>
-----------------------------	---

### 2.5. Interactions médicamenteuses

<b>Contre-indication</b>	+ inhibiteurs de la monoamino oxydase (IMAO). Il est nécessaire de laisser un intervalle de deux semaines entre une cure par un IMAO et un traitement par la carbamazépine.
Associations déconseillées	Erythromycine : augmentation des taux de carbamazépine Alcool : majoration des effets sédatifs Oestroprogestatifs : diminution de l'efficacité des oestroprogestatifs Lithium : augmentation de la lithémie Valpromide : augmentation des taux du métabolite actif de la carbamazépine avec signe de surdosage -

### 2.6. Maniement

#### Suivi thérapeutique

L'adaptation posologique se fait sur la base d'un suivi thérapeutique (concentration minimale efficace mesurée juste avant la prise). Fourchette thérapeutique : l'activité thérapeutique est généralement observée pour des concentrations plasmatiques de 4 à 10mg/l. Les réactions toxiques sont observées au dessus de 15 mg/l.

### **Surdosage**

Les premiers signes se manifestent généralement 1 à 3 heures après la prise du médicament par des symptômes neuromusculaires, modifications de l'électroencéphalogramme, troubles de la conscience, troubles cardio-vasculaires.

### **Précautions d'emploi**

Elles sont nécessaires dans certains terrains particuliers :

- Affections hépatiques : bilan hépatique préalable puis surveillance hépatique
- Insuffisance cardiaque
- Personne âgée

Un bilan hématologique préalable doit être fait puis une surveillance régulière est poursuivie.

### **Grossesse et allaitement (Cf § 6 Les anticonvulsivants)**

La tératogénicité observée chez l'animal n'a pas été confirmée chez la femme, d'où la nécessité de peser le bénéfice/risque. La survenue d'un syndrome hémorragique est possible dans les 24 premières heures de la vie. Ce syndrome pouvant être prévenu par un apport de vitamine K1 chez la mère puis chez le nouveau-né.

L'allaitement est contre-indiqué.

-----

Pour en savoir plus :

- Voir § « Les Anticonvulsivants » de ce polycopié,