

## **Le traitement pharmacologique du trouble bipolaire et ses interactions : le rôle du pharmacien clinicien**

Aux côtés des autres membres de l'équipe pluridisciplinaire et du patient, le pharmacien peut apporter un éclairage complémentaire dans le traitement du trouble bipolaire. Il prend en compte toute la médication du patient, tant psychiatrique que celle de ses autres éventuelles pathologies.

C'est ainsi qu'à l'écoute du patient, il détermine si les éventuels effets indésirables sont tolérables ou non. Il peut ensuite tenter de découvrir l'origine de ceux-ci. Il essaye de comprendre pourquoi un traitement est parfois inefficace.

L'efficacité des médicaments dépend de plusieurs facteurs dont la dose, l'indication, le moment d'administration, les interactions médicamenteuses, la compréhension du traitement par le patient pour ne citer que les principaux.

Schématiquement, les médicaments pris par voie orale passent d'abord par le tube digestif. De là, ils pénètrent soit de manière autonome, soit à l'aide d'un transporteur, dans la circulation sanguine qui les emmène à peu près dans tout l'organisme.

Ils sont alors en mesure de rencontrer un récepteur avec lequel ils peuvent interagir. Le système pourrait être comparé à une clé que serait le médicament et une serrure, le récepteur. Dans cette combinaison, plusieurs possibilités peuvent se présenter. Le médicament peut se fixer sur un récepteur et produire une action intéressante, recherchée. Il peut entrer en concurrence avec d'autres substances qui ont elles aussi une affinité pour ce récepteur. L'occupation de ce récepteur dépend non seulement de l'affinité, mais aussi des concentrations de médicaments dans le sang, ou de la durée de la liaison au récepteur. Un médicament peut se fixer sur plusieurs types de récepteurs, avec des activités différentes, qui ne sont pas toujours souhaitées, produisant ainsi des effets indésirables. On entrevoit ici déjà des possibilités d'interactions médicamenteuses.

Par la suite, les médicaments finissent par être éliminés. Pour ce faire, le foie intervient souvent, suivi par les reins. Au niveau du foie, les médicaments sont transformés en substances qui pourront ultérieurement être éliminées par la voie rénale. Ces transformations sont des réactions chimiques qui sont souvent facilitées par des enzymes. Et certains médicaments stimulent ces enzymes, tandis que d'autres les inhibent. La transformation de tous les médicaments passant par ces enzymes en est alors soit accélérée, soit ralentie. Et le médicament transformé disparaît trop vite ou au contraire n'est pas éliminé et s'accumule. Il en résulte une inefficacité ou une toxicité. Il y a donc là encore une possibilité d'interaction.

Ces voies d'élimination expliquent que la posologie des médicaments doit être adaptée en fonction du patient. Lorsqu'un patient est insuffisant rénal, certaines substances nécessitent une réduction de la dose. Il en va de même pour les insuffisants hépatiques, bien que dans ce cas, les données soient moins claires.

Par ailleurs, certains patients possèdent des enzymes facilitant les réactions de transformation génétiquement différentes. 5 à 10 % de la population détiennent des enzymes ultra rapides ou très lentes. Ceci ne représente qu'une petite part de la population mais permet parfois d'expliquer l'inaction ou la nocivité d'un traitement.

Ce ne sont là que les principales sources d'interaction. D'autres moins fréquentes existent aussi.

Finalement, les probabilités d'interactions entre médicaments sont passablement élevées et augmentent avec leur nombre. Voici une rapide description des interactions des principaux traitements médicamenteux du trouble bipolaire.

## **Lithium**

Fréquemment utilisé dans le trouble bipolaire, le lithium requiert une attention particulière.

D'abord, les quantités inactive, efficace ou toxique diffèrent assez peu entre elles. Ensuite, la dose adéquate peut varier très fort d'un patient à l'autre. Ce sont les raisons pour lesquelles des contrôles sanguins réguliers sont nécessaires.

De plus, le lithium interfère avec beaucoup de substances. Il ressemble chimiquement au sodium. Ce dernier joue un rôle important dans l'organisme, notamment au niveau rénal et gestion des quantités de liquide. Les facteurs qui influencent le taux de sodium comme des modifications de l'activité rénale, des variations de sodium ingérées ou les quantités de liquide influencent aussi celui du lithium. Le lithium interagit également par d'autres processus sur un plan psychiatrique.

Le sodium est un des constituants du sel de cuisine. Une certaine constance dans la consommation de sel alimentaire doit donc être observée. Certains médicaments contiennent aussi du sodium : les antiacides, les comprimés effervescents, certains laxatifs.

Une vigilance spéciale doit aussi être portée sur toute circonstance susceptible d'amener une déshydratation : journée chaude, vomissement, diarrhée, fièvre par exemple. A l'inverse, un changement dans les habitudes de prise de boisson peut aussi modifier le taux de lithium.

Enfin, beaucoup de médicaments interfèrent avec le lithium. Il s'agit notamment pour les plus courants, des diurétiques, des anti-inflammatoires, de certains médicaments utilisés dans l'hypertension, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II, certains antidépresseurs, neuroleptiques ou la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>). Il convient dès lors de vérifier à chaque nouveau médicament introduit dans le traitement.

Ces produits ne sont pas nécessairement interdits, toutefois l'interaction doit être gérée. Elle reste constante si la prise est régulière et tout changement de traitement doit être pris en compte.

## **Carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>)**

La carbamazépine est un peu moins couramment employée. Elle engendre une quantité considérable d'interactions par un mécanisme d'induction de plusieurs enzymes hépatiques, en particulier le cytochrome 3A4. Celui-ci permet la dégradation de nombreux médicaments dont la carbamazépine elle-même. Par conséquent, la carbamazépine peut diminuer l'effet d'autres médicaments. Et elle-même peut subir des variations liées à des substances qui inhibent ou induisent ce cytochrome 3A4.

Par ce procédé la Carbamazépine diminue les concentrations de la lamotrigine de moitié et de l'acide valproïque également utilisés dans le trouble bipolaire, celles des contraceptifs oraux et des anticoagulants oraux pour ne citer que les problèmes les plus courants et importants.

Les taux de carbamazépine sont entre autres affectés à la hausse par l'acide valproïque et vers le bas par l'halopéridol et la sertraline ainsi que par certains antibiotiques.

Ce ne sont que quelques-unes des interactions liées à la carbamazépine. Pour elle aussi, un regard du pharmacien s'avère généralement utile.

## **Acide valproïque (Dépakine®)**

S'il ne se produit qu'un nombre limité d'interactions avec l'acide valproïque, il en est néanmoins une importante qui concerne la lamotrigine parfois utilisée concomitamment dans le trouble bipolaire. Cette dernière impose une diminution de moitié de la dose de lamotrigine puisque l'acide valproïque réduit son métabolisme.

En outre, comme mentionné ci-dessus, la carbamazépine abaisse le taux plasmatique d'acide valproïque.

## **Lamotrigine**

Les principales interactions de la lamotrigine ont déjà été évoquées, avec la carbamazépine et l'acide valproïque. La première impose un doublement de la dose de lamotrigine, tandis que la seconde une réduction de moitié.

La lamotrigine ne fait pas non plus bon ménage avec les contraceptifs oraux. Ils réduisent réciproquement leur taux plasmatique. En ce qui concerne la lamotrigine, la posologie pourrait être augmentée, mais pour les contraceptifs, la situation est plus floue et leur efficacité ne peut pas être assurée.

## **Antipsychotiques et antidépresseurs**

Très régulièrement employés, ces médicaments engendrent leur lot d'interactions. Leur élimination passe en effet souvent par les enzymes du foie, particulièrement le cytochrome 3A4 et le 2D6 et dans une moindre mesure le cytochrome 1A2.

Ils sont donc sujets à des modifications lors de l'usage de médicaments influençant ces enzymes.

La carbamazépine, induisant le cytochrome 3A4 a déjà été évoquée. A l'inverse, ce dernier est inhibé principalement par un antiarythmique, l'amiodarone (Cordarone®), certains antimycosiques comme l'itraconazole (Sporanox®), le fluconazole (Diflucan®) et quelques antibiotiques.

Le cytochrome 2D6 quant à lui, est inhibé par plusieurs antidépresseurs comme le bupropion (Wellbutrin®), la fluoxétine (Prozac®) ou la paroxétine (Seroxat®).

Une surveillance accrue des interactions s'avère indispensable en cas de prise de ces différents médicaments associés aux antipsychotiques et aux antidépresseurs.

De façon plus anecdotique, le cytochrome 1A2 qui traite essentiellement la métabolisation de la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®) et l'halopéridol (Haldol®) voit son activité amplifiée par le tabagisme du patient.

## **Quelques cas particuliers**

### **Traitement du HIV**

Les antiviraux utilisés dans la thérapeutique du HIV donnent lieu à de multiples interactions principalement liées au cytochrome 3A4, mais pas seulement. L'association des traitements du HIV et du trouble bipolaire demande souvent des adaptations de dose.

Les plantes

Bien qu'elles soient naturelles, les plantes ne sont pas sans danger et interagissent aussi avec les médicaments. Le millepertuis utilisé comme antidépresseur est un puissant inducteur du cytochrome 3A4 qui réduit ou anéantit l'efficacité des produits qu'il transforme. Le gingko biloba qui notamment favorise la mémoire, possède une action inverse, augmentant les quantités de ces mêmes produits.

### **Le traitement du trouble bipolaire et la femme**

Les interactions des contraceptifs oraux avec de la carbamazépine et la lamotrigine ont déjà été décrites. Le risque d'une grossesse ne peut être écarté s'ils sont associés.

Lors d'une grossesse, il est recommandé d'utiliser le moins de médicaments possibles, de préférence un seul avec une posologie la plus faible. L'acide valproïque devrait être évité car il entraîne des malformations. La carbamazépine et le lithium, bien que moins nocifs ne sont pas conseillés, au moins en début de grossesse.

En cas d'allaitement, le lithium, la carbamazépine et la clozapine présentent le plus de risques pour le bébé mais les autres substances passent malgré tout dans le lait maternel.

### **Alimentation**

Quelques rares aliments ou boissons font varier les quantités de médicament présentes dans le sang. Le pamplemousse est certainement le plus actif, mais la caféine joue aussi un rôle, tous les deux produisant une élévation des taux plasmatiques des médicaments concernés par l'enzyme qu'ils inhibent.

### **Références**

- 2015 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults (2015)
- Bipolar disorder: assessment and management (CG185) Last updated February 2016
- Bipolar disorder. Guideline Summary NGC-9526, 2011 Nov
- ECHO Access Bipolar Disorder Treatment Guideline Last Modified 04.15.14
- Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-Glycoprotéine (Pgp) Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève, Octobre 2014
- Prise en charge médicamenteuse des troubles bipolaires ; Folia Pharmacotherapeutica 41, février 2014
- Treating bipolar disorder, A Quick Reference Guide Based on Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, originally published in April 2002; American Psychiatric Association
- Grunze H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154-219
- Mora F, Molina JD, Zubillaga E, López-Muñoz F, Álamo C (2015) CYP450 and Its Implications in the Clinical Use of Antipsychotic Drugs. Clin Exp Pharmacol 5: 176. doi:10.4172/2161-1459.1000176
- Spina, Edoardo and de Leon, Jose, "Clinically Relevant Interactions between Newer Antidepressants and Second-Generation Antipsychotics" (2014). Psychiatry Faculty Publications. Paper 42.
- Svein I. Johannessen, Cecilie Johannessen Landmark, Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications; Current Neuropharmacology, 2010, 8, 254-267