

Introduction

- Le trouble bipolaire est caractérisé par des troubles chroniques de l'humeur avec alternance de phases maniaques ou hypomaniaques et de phases dépressives
- La prise en charge repose, en première intention, sur l'utilisation d'un régulateur de l'humeur (lithium, antiépileptiques, antipsychotique de 2^{ème} génération)
- Lors d'épisodes dépressifs sévères avec idées suicidaires :
 - L'introduction d'un antidépresseur est possible en privilégiant les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
 - Le risque principal d'un tel traitement est un virage maniaque.

Matériel et Méthode

- Mise en place en 2013 d'une activité de pharmacie clinique dans notre établissement psychiatrique, suite à l'informatisation des prescriptions
- Participation active du pharmacien à la visite hebdomadaire d'un service de psychiatrie adulte
- Analyse pharmaceutique des prescriptions de ce service donnant lieu à des échanges hebdomadaires avec les praticiens de ce service
- Discussion sur les problèmes liés à la thérapeutique

Nous présentons le cas de M. X souffrant d'une dépression bipolaire en échec thérapeutique

Présentation du cas

▶ Homme de 56 ans ayant comme antécédent principal un trouble bipolaire à dominante dépressive, à cycle rapide, très difficile à équilibrer	• Multiples lignes de traitement thymorégulateur (lithium, acide valproïque, lamotrigine, oxcarbazépine, rispéridone et olanzapine) et antidépresseurs (ISRS, IRSNA, IMAO et imipraminiques) sans réelle efficacité
▶ Evolution en 2015	• Séances de SMTr (Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée) entraînant un virage hypomaniaque lors du 1 ^{er} traitement et s'avérant inefficace
	• Plusieurs séances de sismothérapie sans efficacité
	• Episode dépressif d'intensité sévère en octobre avec instauration d'un traitement par pramipexole permettant une amélioration de la thymie et un retour à domicile
	• En novembre, dégradation de l'humeur avec tristesse majeure, idées suicidaires et ruminations anxieuses nécessitant à nouveau une hospitalisation en psychiatrie

Plusieurs hypothèses aux échecs thérapeutiques

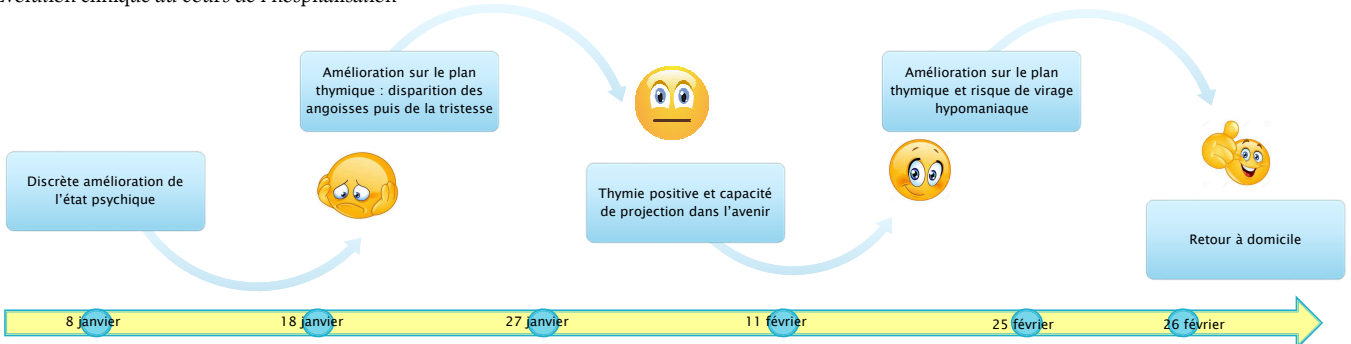
- Problème d'observance au traitement :** l'hospitalisation et la vigilance des infirmiers ont permis de s'assurer de la bonne prise du traitement
- Interactions médicamenteuses (IAM) :** l'analyse pharmaceutique des traitements associés a permis d'écartier une IAM expliquant l'inefficacité du traitement
- Dose non adaptée :** Les différents antidépresseurs, précédemment utilisés pour traiter les épisodes dépressifs n'ont pas permis d'améliorer le syndrome dépressif de ce patient malgré l'utilisation de doses considérées comme efficaces. L'ensemble de ces traitements est métabolisé par le cytochrome P450 2D6 ce qui nous a conduit à évoquer l'hypothèse d'un profil métaboliseur rapide.

- ▶ Hospitalisation en janvier 2016
 - Fenêtre thérapeutique : arrêt de la lamotrigine, de l'oxcarbazépine et de l'imipramine
 - Instauration d'un traitement par clomipramine avec suivi des taux plasmatiques
 - Potentialisation du traitement antidépresseur par la lyothyronine (Cynomel®) 25µg/j

Clomipramine

- Antidépresseur imipraminique
- Posologie usuelle : 75 à 150 mg/j
- Dosage biologique possible
- Métabolisée par le cytochrome P450 2D6

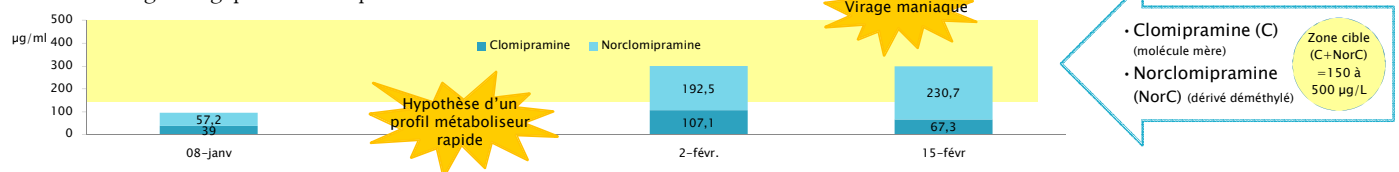
- ▶ Evolution clinique au cours de l'hospitalisation



- ▶ Augmentation progressive de la posologie de la clomipramine



- ▶ Suivi du dosage biologique de la clomipramine



- Clomipramine (C) (molécule mère)
- Norclomipramine (NorC) (dérivé déméthylé)

Zone cible (C+NorC) = 150 à 500 µg/L

Discussion/Conclusion

- Face à une situation d'échecs thérapeutiques multiples, nous avons mis en évidence l'intérêt de réaliser un dosage des taux plasmatiques de clomipramine. Il s'agit d'une approche insuffisamment utilisée en psychiatrie mais qui s'est avérée déterminante pour la prise en charge de ce patient.
- Bien que les valeurs biologiques restent dans la zone cible, l'apparition d'un virage maniaque impose une diminution de la posologie soulignant que la surveillance clinique reste prépondérante.
- Dans la littérature, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 représentent 1-2% des patients Caucasiens. Chez ces derniers, il est recommandé de ne pas utiliser les médicaments substrats de ce cytochrome car il y a un risque d'inefficacité. Si le traitement est nécessaire, l'augmentation des doses habituellement utilisées ainsi qu'un suivi thérapeutique pharmacologique sont préconisés. Un génotypage du CYP450 2D6 de ce patient est en cours.