

Traitements basés sur la substitution (TBS)

Atelier 1 : Comorbidité troubles affectifs et addictions
Les traitements médicamenteux

Alexandre Dupont-Willemin

Médecin spécialiste en psychiatrie et psychothérapie / Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie
Membre de la fédération des médecins suisses FMH / Mitglied der Verbindung der Ärztinnen und Ärzte FMH

Comorbidités psychiatriques la règle plutôt que l'exception

	Prévalence de comorbidité(s) psychiatrique(s) sur la vie en pour cent			
	Pas d'autre trouble	Un autre trouble	Deux autres troubles	Trois autres troubles ou plus
Trouble des conduites	28,5	32,3	20,0	19,2
Trouble dépressif majeur	25	29,8	20,9	24,3
Trouble panique	15,0	19,3	18,4	47,3
Phobie sociale	11,7	19,1	19,8	49,4
Trouble bipolaire I	0	5,4	16,9	77,7
Troubles de l'usage de l'alcool	47,7	25,2	12,7	14,4
Troubles de l'usage de drogue illicite	5,9	30,1	24,6	39,4
Trouble de la personnalité	19,5	28,7	19,9	31,9

Prévalence des troubles de l'humeur dans la population générale

	Prévalence sur la vie	Prévalence à 12 mois
Troubles du spectre bipolaire	4,4%	2,8%
Trouble bipolaire I	1%	0,6%
Trouble bipolaire II	1,1%	0,8%
Trouble bipolaire non spécifié	2,4%	1,4%
Trouble dépressif majeur	13,2% - 16,6%	5,28%

	Estimation du risque sur la vie projeté à l'âge de 75 ans
Troubles bipolaires I et II	5,1%
Trouble dépressif majeur	23%

Prévalence d'un trouble de l'usage de substance dans des populations souffrant de troubles de l'humeur.

Comorbidités	Prévalence sur la vie	Prévalence sur 12 mois
Trouble bipolaire (BP I, BP II ou BP non spécifié) et trouble de l'usage (abus ou dépendance) d'une substance (alcool ou drogue).	42,3%	-
Trouble bipolaire I et trouble de l'usage (abus ou dépendance) d'une substance (alcool ou drogue).	60,3%	-
Trouble dépressif et dépendance à l'alcool.	21%	8,2%
Trouble dépressif et trouble de l'usage de l'alcool (abus ou dépendance).	40,3%	14,1%
Trouble dépressif et trouble de l'usage de drogue (abus ou dépendance).	17,2%	4,6%

Diagnostiques associés aux classes de substances (exceptés les troubles du sommeil, les dysfonctions sexuelles, les états confusionnels et les troubles neurocognitifs). DSM-5

	Tr. psychotiques	Tr. bipolaires	Tr. dépressifs	Tr. anxieux	T.O.C	Tr. de l'usage d'une substance	Intoxication par une substance	Sevrage d'une substance
Alcool	I/S	I/S	I/S	I/S		X	X	X
Caféine				I			X	X
Cannabis	I			I		X	X	X
Hallucinogènes								
- Phencyclidine	I	I	I	I		X	X	
- Autres hallucinogènes	I	I	I	I		X	X	
Substances inhalées	I		I	I		X	X	
Opiacés			I/S	S		X	X	X
Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques	I/S	I/S	I/S	S		X	X	X
Stimulants	I	I/S	I/S	I/S	I/S	X	X	X
Tabac						X		X
Autres (ou inconnues)	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	X	X	X

Difficultés diagnostiques lors de cooccurrence de troubles de l'humeur et d'addiction

Selon le DSM, le trouble de l'humeur peut être considéré comme primaire si :

- il a débuté avant l'abus de substances
- il persiste lors des périodes d'abstinence (plus d'un mois)
- il y a eu d'autres épisodes dépressifs antérieur à l'addiction

Une anamnèse soigneuse est nécessaire pour faire la différence.

Complexité de la question de la causalité (probables différences entre tr. BP et dépression)

Opposition de deux hypothèses exclusives :

- Soit l'addiction provoque le trouble de l'humeur
- Soit le trouble de l'humeur provoque l'addiction

Les troubles de l'humeur et les addictions pourraient aussi avoir des facteurs de risques communs tels que :

- Des événements stressants
- Des traumatismes psychiques
- Une vulnérabilité génétique (BP I et addiction : 60,3% PV)

Marche à suivre pour la formulation diagnostique

1. Antécédents d'abus de substance
2. Antécédents familiaux
3. Anamnèse prémorbide
4. Chronologie des troubles psychiatriques et des dépendances
5. Contrôle des variables (p. ex. périodes d'abstinence)
6. Typologie des symptômes
7. Sévérité des symptômes

Marche à suivre pour la formulation diagnostique

8. Anamnèse collatérale
9. Examen physique
10. Monitoring toxicologique
11. Synthèse des multiples sources d'informations
12. Répétition des évaluations dans le temps
13. Se garder de faire des diagnostics psychiatriques lors des périodes d'intoxication ou de sevrage

Principes généraux des interventions médicamenteuses en cas de double diagnostic.

1. Garder à l'esprit ces buts généraux :
 1. Stabilisation des symptômes aigus.
 2. Obtention d'une rémission.
2. Prendre en compte le stade motivationnel (approche orientée vers l'abstinence vs approche orientée vers la réduction des risques).
3. Traiter les deux troubles (trouble mental et addiction) simultanément, précocement et agressivement.
4. Eviter de sur-diagnostiquer et de sur-traiter (prendre en compte le diagnostic de trouble mental induit par une substance).

Principes généraux des interventions médicamenteuses en cas de double diagnostic.

5. Favoriser les traitements qui sont efficace à la fois pour le trouble psychiatrique et pour l'abus de substance (p. ex. : clozapine, cave indications).
6. Favoriser les traitements ayant un large spectre d'efficacité sur les troubles mentaux. (p. ex. : SSRI, bupropion).
7. Commencer avec les traitements ayant le plus faible potentiel addictif.
8. Attention à la toxicité et aux interactions potentielles avec les autres traitements et avec les substances d'abus.
9. Monitoring de l'adhésion au traitement, implication des membres de la famille et du réseau de soins.

Recommandations cliniques suisses

- Dépression (traitement aigu et d'entretien)
- Troubles anxieux
- Trouble bipolaire

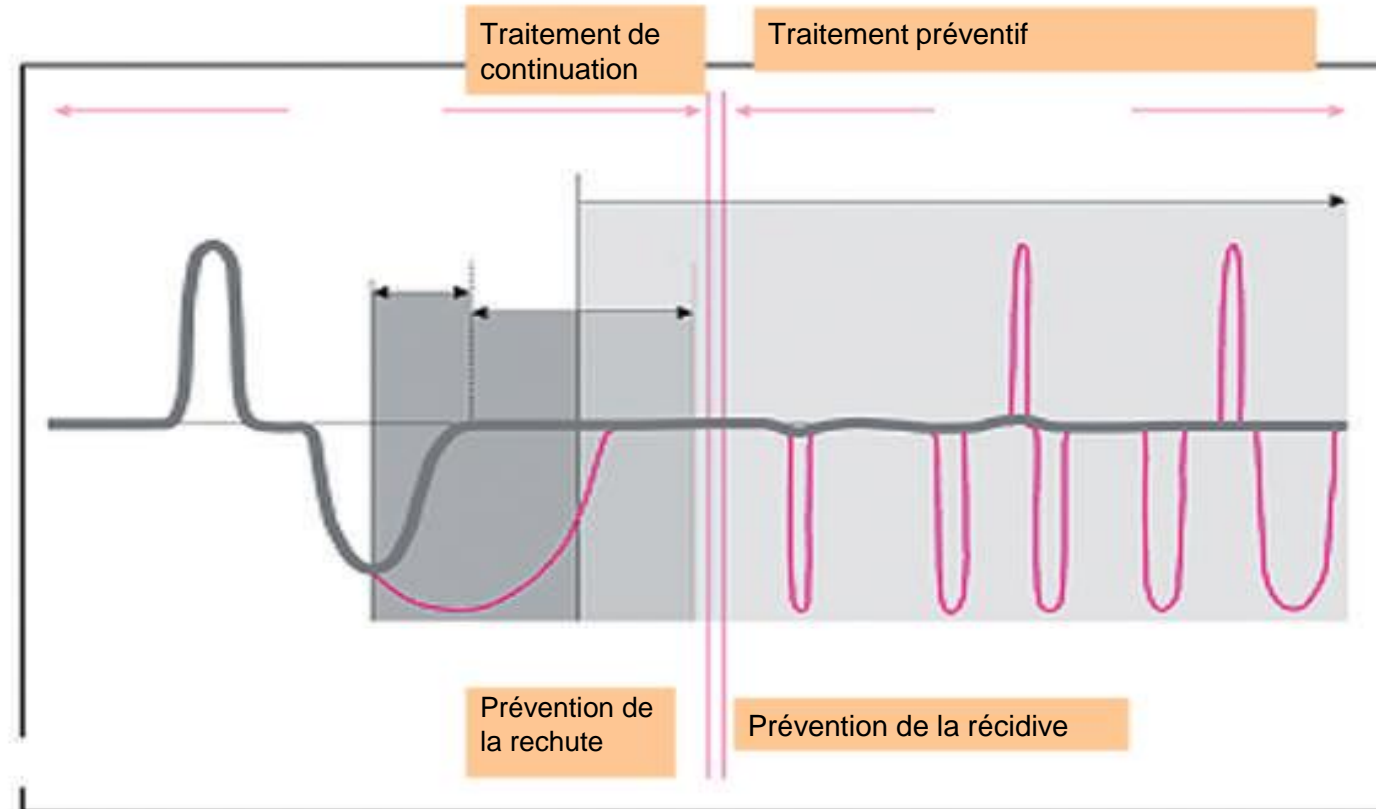
En français :

<http://www.psychiatrie.ch/sspp/specialistes-et-commissions/recommandations-therapeutiques/>

En allemand :

<http://www.psychiatrie.ch/sgpp/fachleute-und-kommissionen/behandlungsempfehlungen/>

Phases du traitement des troubles bipolaires



Traitement aigu de la manie

- Monothérapies

- Lithium (1)^a, valproate / valproate ER (1)^b, olanzapine (1)^c, rispéridone (1)^c;
- quétiapine / quétiapine X R (1)^c, aripiprazole (1), asénapine (1), palipéridone ER (1)

- Traitements combinés

- Lithium ou valproate + quétiapine (1)
- Lithium ou valproate + rispéridone (1)
- Lithium ou valproate + olanzapine (2)
- Lithium ou valproate + aripiprazole (2)
- Lithium ou valproate + asénapine (2)

- a principalement favorable en termes de traitement de longue durée
- b déconseillé chez les femmes en âge de procréer
- c déconseillé en cas de risques de troubles métaboliques

Traitement aigu de la dépression bipolaire

- **Monothérapies** (plutôt exceptionnelles)
 - Quétiapine / quétiapine XR (1), lithium (1), lamotrigine^a (2)
- **Traitements combinés**
 - Association avec la lamotrigine^a (2) ou un antidépresseur(2), dont les plus recommandés sont :
ISRS (sauf paroxétine)(2) et bupropion (2)
- a Limitation: en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves, la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement.

Prévention médicamenteuse des récurrences

- **Monothérapies**

- Lithium (1)
- Quétiapine (1)
- Lamotrigine (1^a, 2^b, efficacité limitée pour la prévention de manies)
- Aripiprazole (1, principalement pour la prévention de manies)
- Olanzapine^c (2)
- Valproate (2)
- Risperidone en injection à effet retard (1)

- **Traitements combinés**

- Lithium + valproate
- Lithium + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine
- Valproate + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine

- a concernant la prévention de la dépression
- b concernant la prévention de la manie
- c les effets métaboliques indésirables doivent être pris en considération et surveillés en cas d'indication

Current Status of Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders: A New Therapeutic Target

Helen M. Pettinati, Ph.D.

Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D.

William D. Dundon, Ph.D.

Dans cette revue de la littérature parue en 2013, les auteurs font le point sur les études en double aveugle étudiant l'efficacité des traitements pharmacologiques pour les patients souffrant à la fois de troubles de l'usage de substances et de trouble de l'humeur (trouble dépressif majeur et trouble du spectre bipolaire).

Clinical Guidance: Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders

- Une approche émergente du traitement des troubles de l'humeur et du trouble de l'usage de substance consiste en une combinaison de médicaments de chacun des troubles utilisés simultanément.
- Les patients souffrants de troubles cooccurrents ont souvent des troubles plus sévères et sont plus difficiles à prendre en charge que ceux qui n'ont pas de comorbidité.
- Les médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur améliorent souvent la symptomatologie thymique, mais pas l'utilisation d'alcool ou de drogue.

Clinical Guidance: Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders

- Pettinati et collaborateurs se sont intéressés aux médicaments dont l'indication est approuvée par la FDA spécifiquement pour les troubles de l'usage de l'alcool et des opiacés.
- Leur étude sur l'utilisation de sertraline et naloxone en complément d'une psychothérapie cognitivo-comportementale a montré une meilleure efficacité à la fois sur la dépression et la dépendance à l'alcool d'une combinaison de ces médicaments comparativement à l'utilisation séparée de chacun de ces traitements.

Clinical Guidance: Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders

- Le trouble bipolaire et la dépendance aux substances cooccurrents sont difficiles à traiter.
- L'ajout d'une substance utilisée pour le traitement de la dépendance au traitement du trouble bipolaire ne favorise pas toujours la diminution de la consommation de substance.
- Toutefois, le traitement du trouble de l'usage d'une substance est spécialement indiqué chez les patients bipolaires dont la maladie a débuté précocement.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

- Les substances d'abus et les médicaments dépresseurs du système nerveux se potentialisent les uns les autres (alcool, opiacés, BZD, etc.).
- Les antagonistes opioïdes (naloxone, nalméfène) utilisés dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont contre-indiqués en cas de dépendance aux opiacés et lors d'un traitement de substitution : risque de sevrage aigu.
- L'utilisation de la naltrexone dans le cadre d'un traitement d'une dépendance aux opiacés requiert un test à la naloxone de manière à éviter un sevrage aigu potentiellement mortel.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

- L'association d'opiacés et d'un antidépresseur augmente le risque de syndrome sérotoninergique.
- La consommation d'alcool et de cocaïne concomitante provoque la synthèse de coca-éthylène un métabolite actif dont le surdosage comporte un potentiel létal plus important que la cocaïne ou l'alcool consommés séparément.
- Le disulfiram est un inhibiteur de la dopamine β -hydroxylase. Cette enzyme influence le rapport NE/DA. Ce mécanisme pourrait expliquer l'efficacité du disulfiram dans la dépendance à la cocaïne (pas d'indication officielle).

Interactions médicamenteuses toxiques

- La méthadone comme de nombreux psychotropes peut augmenter le segment QT. L'association de plusieurs médicaments pouvant augmenter le QTc nécessite des contrôles cliniques et ECG.
- La naltrexone est potentiellement hépatotoxique et doit être utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments comportant un risque hépatotoxique (p. ex. valproate).

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

- Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool :
 - L'action du disulfiram sur la consommation d'alcool repose sur l'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase. Le disulfiram pourrait influencer les taux plasmatiques de la cocaïne. Le disulfiram est susceptible de diminuer la clearance du diazépam de 41% avec un risque de dépression du système respiratoire. De même, la clearance du chlordiazépoxide est diminuée de 50% : Librax®, Libricol® et Limbitrol®. **Lorsque la prescription d'une BZD est indispensable il faut plutôt recourir au lorazépam (p. ex. Temesta®) ou à l'oxazépam (p. ex. Seresta®).** Enfin, le disulfiram est un inhibiteur moyen à fort du CYP 2E1 et probablement un inhibiteur du CYP 1A2.

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés :
 - La méthadone est transportée par la P-glycoprotéine et est métabolisée principalement par le CYP2B6 et le CYP3A4.
 - La buprénorphine est métabolisée par le CYP3A4.

La **carbamazépine** et le **millepertuis** sont des inducteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine et réduisent la concentration plasmatique et la biodisponibilité de la méthadone. Le millepertuis est également un inducteur du CYP 2B6. Lors de l'association du millepertuis avec la méthadone on peut s'attendre à une baisse du taux plasmatique de la méthadone d'environ 50%.