

Le lithium et le divalproex pour le traitement du trouble bipolaire de la personne âgée : étude à répartition aléatoire contrôlée à double insu

Marie Loranger^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Mathieu Predan-Chauvin^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Marie Frédérique Rousseau^{1,5,6}, Pharm.D., M.Sc., Karolann Arvisais^{7,8}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire régional du centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

⁵Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁸Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 9 août 2018; Accepté après révision par les pairs le 22 avril 2019

Titre : *GERI-BD : A randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder.* Am J Psychiatry 2017;174:1086-93¹.

Auteurs : Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, Gildengers AG, Gyulai L, Al Jurdi RK et coll.

Commanditaires : Des subventions du National Institutes of Health (NIH) ont servi à financer l'étude. La compagnie Janssen Scientific Affairs a fourni les comprimés de rispéridone à certains sites ayant participé à l'étude. Par contre, les auteurs ne mentionnent pas le nom du fournisseur des comprimés de lithium et de divalproex. Finalement, certains auteurs ont déclaré avoir reçu du financement de compagnies pharmaceutiques pour des activités autres que cette étude.

Cadre de l'étude : Le traitement du trouble bipolaire pour la population gériatrique est peu étudié. La prévalence de ce trouble parmi les personnes de plus de 60 ans est difficile à évaluer, mais on l'estime entre 0,5-1 %²⁻⁴. Ce trouble affecterait plus de femmes que d'hommes⁴. Au moment du diagnostic d'un trouble bipolaire, l'âge moyen du patient est d'environ 20 ans. Avec le vieillissement de la population, nous pouvons malgré tout nous attendre à traiter de plus en plus de patients âgés atteints de cette maladie. Le lithium et le divalproex sont deux médicaments que la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada approuvent pour le traitement du trouble bipolaire⁵. Les lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) recommandent aussi ces agents en première intention de traitement⁶. En gériatrie, ils sont les stabilisateurs de l'humeur les plus prescrits, bien qu'il n'existe pas de consensus clair sur le stabilisateur de l'humeur qui devrait être privilégié en première ligne de traitement pour cette population⁷. La plupart des données portant sur leur utilisation proviennent d'extrapolations faites à partir d'études réalisées auprès d'adultes plus jeunes atteints du trouble bipolaire ou de quelques analyses rétrospectives. L'efficacité et l'innocuité réelles de ces agents sont donc peu connues pour la personne âgée.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude multicentrique à répartition aléatoire contrôlée en parallèle à double insu, d'une durée de neuf semaines. L'étude a été réalisée auprès de personnes d'âge égal ou supérieur à 60 ans, hospitalisées ou en traitement ambulatoire, atteintes d'un trouble bipolaire de type I en phase de manie, d'hypomanie ou mixte. Dans les six centres universitaires ayant participé à l'étude, dont les auteurs n'ont pas précisé la localisation, les patients ont été répartis aléatoirement entre les groupes lithium et divalproex, par blocs de quatre à huit dans un ratio 1:1 selon leur site. Les patients ont reçu le traitement au divalproex ou au lithium sous forme de médicaments surencapsulés. L'étude cherchait à comparer la tolérance et l'efficacité des deux traitements.

Patients : Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés au tableau I.

Pour toute correspondance : Marie Loranger, Centre hospitalier affilié universitaire régional du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, 991, boulevard du Carmel, Trois-Rivières (Québec) G8Z 3R9, CANADA; Téléphone : 819 697-3333 poste 63364; Télécopieur : 819 372-3590; Courriel : marie.loranger2@ssss.gouv.qc.ca

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients^a

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">● 60 ans et plus● Trouble bipolaire de type 1 selon The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), avec épisode maniaque, mixte ou hypomanique● Score \geq 18 sur l'échelle YMRS	<ul style="list-style-type: none">● Présence de schizophrénie, d'un trouble schizoaffectif, d'un trouble délirant, d'un trouble bipolaire à cycle rapide● Démence, délirium ou autre maladie neurodégénérative● Condition médicale instable● Trouble de l'humeur causé par une condition médicale ou une substance● Trouble de l'utilisation de substances illicites● Risque suicidaire élevé (patientèle ambulatoire seulement)● Contre-indication au lithium, au divalproex ou intolérance au lithium, divalproex, rispéridone ou lorazépam.● Absence de réponse après quatre semaines de traitement au lithium ou au divalproex pour épisode en question● Condition requérant une intervention pharmacologique immédiate● Handicaps sensoriels empêchant la participation aux évaluations● Incapacité de communiquer en anglais

Abréviations : DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; YMRS : Young Mania Rating scale

^aAdapté du tableau de Young et coll., avec autorisation¹

Les patients recrutés ont progressivement cessé de prendre les autres classes de médicaments psychotropes, tels que les antidépresseurs, pour permettre l'observation de la présence ou non des symptômes. De plus, les auteurs ont recolté plusieurs informations de base sur les patients admissibles, notamment leurs données démographiques, leurs scores à l'échelle d'évaluation *Young Mania* (YMRS), à l'entrevue clinique structurée ou *Structured Clinical Interview* (SCID), à l'échelle de dépression Montgomery et Asberg ou *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), à l'échelle de notation des effets secondaires de l'Ukraine ou *Udvalg for Kliniske Undersøgelser* (UKU) *Side Effect Rating Scale* ainsi que certains résultats de laboratoire et d'examen physiques.

Interventions : La dose de départ de lithium était de 300 mg par jour. Elle devait être titrée jusqu'à atteindre une concentration sérique au creux se situant entre 0,80 et 0,99 mEq/L (0,80-0,99 mmol/L). Une concentration entre 0,40 et 0,99 mmol/L était considérée comme acceptable en présence d'intolérance ou d'autres préoccupations (tremblements, fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute ou selon le jugement médical). La dose de départ de divalproex était de 500 mg par jour. Par la suite, elle était titrée jusqu'à atteindre une concentration au creux se situant entre 80 et 99 μ g/mL (560-693 μ mol/L). Une concentration entre 40 et 99 μ g/mL (280-693 μ mol/L) était acceptable, selon la tolérance. Dans les deux groupes, la titration s'est poursuivie jusqu'aux niveaux cibles sans prise en compte de l'amélioration des patients.

Les dosages sériques étaient prélevés 10 à 14 heures après la dernière dose reçue aux jours 4, 9, 15 et 21, ainsi qu'à la sixième et à la neuvième semaine. Si la situation clinique l'indiquait, il était possible de réaliser des dosages plus fréquents. Une réduction s'imposait si les concentrations sériques dépassaient les cibles établies, s'il y avait des effets indésirables importants ou selon le jugement clinique du psychiatre qui travaillait à l'aveugle. Les résultats des concentrations étaient rapportés à un clinicien qui ne travaillait pas à l'aveugle. Il créait ensuite une concentration fictive équivalente pour l'autre médicament et rapportait ces deux données aux psychiatres qui travaillaient à l'aveugle.

Dans les trois premières semaines de l'étude, il était possible d'ajouter du lorazépam jusqu'à une dose maximale de 3 mg par jour si les patients présentaient d'importants symptômes d'agitation, d'anxiété ou d'insomnie malgré des interventions comportementales. Si l'ajout du lorazépam aux interventions comportementales n'améliorait pas les symptômes, on pouvait prescrire de la rispéridone (dose de 0,5 à 1 mg jusqu'à deux fois par jour) pendant trois jours par semaine au maximum comme traitement de secours. Si cette mesure ne suffisait pas, le participant était retiré de l'étude.

Après trois semaines, si la réponse au médicament à l'étude était inadéquate selon le score YMRS (égal ou supérieur à 16), il était possible d'ajouter une dose de rispéridone pouvant aller jusqu'à 4 mg par jour tout en retirant le lorazépam. D'autre part, les patients ne recevant pas de rispéridone pouvaient prendre une dose de lorazépam variant de 0,5 à 1 mg par jour, s'ils présentaient de l'anxiété ou de l'insomnie persistante.

L'utilisation d'autres psychotropes n'était pas permise. Les thérapies prescrites pour les autres comorbidités des patients pouvaient se poursuivre. Si les patients devaient prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou un diurétique thiazidique pour une raison médicale, un ajustement de dose des stabilisateurs de l'humeur était possible selon les concentrations sériques.

Au cours de l'étude, il était possible d'interrompre le traitement et d'exclure des patients si ceux-ci présentaient des effets indésirables persistants, une intolérance aux produits, une augmentation supérieure à 40 % du niveau de base au score YMRS, s'ils développaient une dépression (score minimal de 18 sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton [HAM-D] de 21 items ou nécessité d'un traitement), s'ils n'observaient pas le protocole ou selon le jugement des cliniciens.

Un comité du National Institute of Mental Health surveillait le déroulement de l'étude. Les auteurs n'ont pas spécifié la fréquence des suivis d'efficacité, de tolérance et d'adhésion au traitement.

Points évalués : L'objectif visait à comparer la tolérance et l'efficacité du divalproex à celles du lithium. L'évaluation portait sur trois objectifs primaires : la tolérance clinique, la tolérance pharmacologique et l'efficacité. La tolérance clinique était mesurée selon le score obtenu à l'item somnolence/sédation sur l'UKU. La tolérance pharmacologique était mesurée à partir de la proportion de participants de chaque groupe ayant atteint une concentration plasmatique à l'intérieur des cibles visées. Enfin, l'efficacité était mesurée en fonction des changements obtenus dans les résultats de l'YMRS. Un clinicien était chargé de collecter l'information relative à ces deux échelles à l'aide d'une entrevue semi-structurée. Il fallait un échantillon de 207 patients pour obtenir une puissance statistique de 82 % avec un alpha bilatéral de 2,5 %. Les auteurs croyaient pouvoir ainsi observer une différence minimale de 20 % entre les deux groupes pour les objectifs primaires d'efficacité et de tolérance.

Les résultats des différents types de données relatives aux objectifs primaires ont été analysés en intention de traiter selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Pour comparer les traitements, les auteurs ont aussi utilisé des analyses *post-hoc* permettant d'estimer une différence d'effet entre les deux groupes selon l'interaction la plus forte de leur modèle d'analyse (site, durée du traitement, traitement en fonction de la durée). Afin de limiter l'erreur de type I relative à la multiplicité des tests, la valeur *p* a été ajustée à l'aide de la procédure de Holm. Finalement, les auteurs ont cherché à décrire quantitativement la taille de l'effet observé à l'aide du *d* de Cohen pour les objectifs primaires et secondaires lorsque les différences étaient statistiquement significatives. Il est convenu dans la littérature que la taille de l'effet peut être interprétée à partir du *d* de Cohen (petite < 0,2, moyenne 0,2-0,8 ou grande > 0,8)⁸.

Pour mesurer les objectifs secondaires, les auteurs ont évalué la tolérance générale aux traitements. Pour ce faire, l'UKU a permis l'évaluation des tremblements, des nausées et des vomissements ainsi que de la prise de poids. L'objectif secondaire devait aussi amener les chercheurs à comparer l'efficacité des traitements en relation avec la composante dépressive du trouble bipolaire. Celle-ci a été évaluée en comparant le score initial des patients à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) au score obtenu après trois semaines de traitement. Cette échelle permet aux cliniciens d'évaluer la sévérité des symptômes dépressifs. À l'exception du dernier objectif secondaire, tous les objectifs de l'étude ont été évalués après trois et neuf semaines de traitement.

Résultats : Les chercheurs ont évalué 2403 patients. De ce nombre, 335 répondants aux critères d'inclusion et d'exclusion ont donné leur consentement. Par contre, 111 sujets ont été exclus par la suite pour cause d'inadmissibilité, de retrait du consentement ou d'évaluation initiale incomplète. Donc, 224 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir du divalproex ou du lithium (112 patients par groupe).

Les caractéristiques des participants étaient similaires entre les deux groupes. L'âge moyen était de 68 ans (écart-type (ET) = 6,4) avec un score moyen de l'YMRS de 26,3 (ET = 6,8). L'âge du premier épisode de manie avait une large étendue, soit de neuf à 82 ans. Les pertes au suivi dans le groupe lithium et divalproex représentaient respectivement 51 % et 44 % des sujets à la fin des neuf semaines. En effet, seulement 55 patients du groupe lithium et 63 du groupe divalproex ont terminé l'étude. Cette différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Les pertes au suivi ne semblaient pas varier en fonction de la durée de l'étude entre les groupes et les raisons de pertes au suivi étaient similaires. Les auteurs ont voulu voir si l'âge et le nombre de comorbidités des participants avaient un impact sur le fait de terminer ou non l'étude. Les analyses effectuées n'ont pu démontrer de différence.

En ce qui concerne les thérapies de secours (lorazépam ou rispéridone), le rapport de cotes pour le recours à un traitement complémentaire était semblable entre le groupe lithium et divalproex (rapport des cotes [RC] : 1,49; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,88-2,5). Aucune différence entre les groupes n'est apparue quant à l'utilisation de rispéridone après la troisième semaine de l'étude (RC : 1,23; IC 95 % : 0,59-2,5). L'utilisation journalière de lorazépam après la quatrième semaine était plus fréquente dans le groupe divalproex (9,8 % c. 19,6 %, *p* = 0,038).

Quant à l'objectif primaire portant sur la tolérance, les auteurs n'ont rapporté aucune différence significative de somnolence/sédation entre le groupe divalproex et lithium (D-L) à trois et neuf semaines (différence estimée à neuf semaines 0,04; IC 97,5 % : -0,19-0,27, *p* ajusté = 0,7015) et aucune différence non plus dans l'évaluation secondaire des nausées et vomissements (différence estimée à neuf semaines -0,13; IC 97,5 % : -0,31-0,05, *p* ajusté = 0,2014). La proportion des patients présentant des tremblements était légèrement plus faible dans le groupe divalproex que dans le groupe lithium à la neuvième semaine (différence estimée -0,21; IC 97,5 % : -0,37--0,04, *p* ajusté = 0,0112, *d* de Cohen = -0,30). Cette différence ne s'est révélée statistiquement significative qu'à la neuvième semaine. La prise de poids semblait varier selon l'analyse du traitement en fonction de la durée, mais l'analyse *post-hoc* n'a pu démontrer de différence (différence estimée à neuf semaines -0,16; IC 97,5 % : -0,42-0,11, *p* ajusté = 0,362).

La moyenne des doses journalières et des concentrations sériques rapportées dans le groupe lithium était de 780 mg (ET = 315) et de 0,76 mEq/L (0,76 mmol/L, ET = 0,35). Dans le groupe divalproex, elle était de 1200 mg (ET = 550) et de 74 µg/mL (518 mmol/L, ET = 21 µg/mL). Lors des analyses *post-hoc*, les auteurs ont réussi à démontrer qu'une proportion similaire de patients des deux groupes avait atteint une concentration sérique à l'intérieur de l'intervalle visé trois semaines après le début de l'étude (35,1 % pour le groupe sous lithium et 32,6 % pour le groupe sous divalproex) ainsi que neuf semaines après le début de l'étude (57,1 % pour le groupe sous lithium et 56,3 % pour le groupe sous divalproex). Leurs analyses ne rapportaient aucune différence statistiquement significative. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la tolérance de certaines

personnes diminuait avec l'augmentation rapide des doses. En effet, les auteurs mentionnent avoir poursuivi la titration des doses jusqu'à la neuvième semaine pour les personnes n'ayant pas atteint les doses visées à trois semaines.

Quant à l'objectif primaire portant sur l'efficacité, une amélioration significative du score YMRS a eu lieu dans les deux groupes, mais l'amélioration était plus importante dans le groupe lithium. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative à neuf semaines (différence estimée 3,90; IC 97,5 % : 1,71-6,09, p ajusté < 0,0002, d de Cohen = 0,54). Dans leur modèle, l'amélioration du score YMRS en fonction de la durée était significativement plus importante dans le groupe lithium, mais seulement pour les participants ayant eu un score YMRS supérieur à 30 au départ ($p < 0,001$). Le taux de réponse, défini comme une réduction de 50 % du score YMRS, était respectivement de 62,5 % et 57,1 % à trois semaines dans le groupe lithium et divalproex (RC ajusté : 0,78, $p = 0,37$) et 78,6 % et 73,2 % à neuf semaines (RC ajusté : 0,72, $p = 0,31$). Le taux de rémission, défini comme un score YMRS inférieur ou égal à 9, était respectivement de 45,5 % et 43,8 % à trois semaines dans le groupe lithium et divalproex (RC ajusté : 0,91, $p = 0,74$) et 69,6 % et 63,4 % à neuf semaines (RC ajusté : 0,73, $p = 0,29$). Les patients ayant des résultats de concentrations plasmatiques de lithium inférieures aux cibles sont ceux qui, étrangement, ont vu leurs symptômes diminuer plus rapidement.

Finalement, aucune différence significative du score MADRS n'a été détectée entre les groupes à trois semaines (différence estimée -0,769; IC 97,5 % : -3,31-1,78, p ajusté = 0,9928). Les scores étaient relativement faibles au départ.

Les auteurs en viennent à la conclusion que l'efficacité du lithium et du divalproex pour les personnes âgées et la tolérance de celles-ci à ces deux produits sont similaires. Ils notent néanmoins une diminution plus importante du score YMRS à neuf semaines sous l'effet du lithium.

Grille d'analyse

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été assignés de façon aléatoire en respectant un ratio 1:1. La répartition s'est effectuée à double insu par blocs de quatre à huit patients consécutifs par site.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI, les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Toutefois, les auteurs ne mentionnent pas la manière dont les pertes au suivi ont été incluses dans l'analyse des résultats.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? NON. Les pertes au suivi étaient significatives, puisqu'elles représentaient 51 % pour le lithium et de 44 % pour le divalproex à la neuvième semaine. Les pertes au suivi ont été causées entre autres par la non-adhésion au protocole (16 patients du groupe lithium et 21 du groupe divalproex), une intolérance (22 patients du groupe lithium et 13 du groupe divalproex), un manque d'efficacité (14 patients du groupe lithium et neuf du groupe divalproex) et pour autres raisons, dont une administrative (cinq patients du groupe lithium et six du groupe divalproex). Les auteurs de l'étude ne présentent pas les détails de cette dernière catégorie.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Les patients ont été évalués selon leur répartition de départ, en intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. L'étude a été faite à double insu. Seul le clinicien responsable de l'analyse des concentrations sériques travaillait sans insu. Une surencapsulation des médicaments et la présentation aux psychiatres de deux dosages sériques (un réel et l'autre fictif) ont permis de préserver l'aveugle. Toutefois, il est possible de se questionner sur la possibilité qu'un clinicien devine le traitement d'un patient en prenant connaissance de certains résultats de laboratoire (ex. : augmentation des enzymes hépatiques sous divalproex).
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans les deux groupes ne diffèrent pas sur le plan statistique selon les auteurs. Par contre, le groupe divalproex présentait plus de patients en hypomanie, donc une population possiblement moins malade que le groupe lithium.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? NON. Les auteurs ne mentionnent pas les modalités de traitement à l'extérieur de la recherche. Ils ne mentionnent pas non plus les traitements concomitants des patients. Toutefois, ils précisent que les traitements aux antidépresseurs ainsi qu'à d'autres psychotropes que les patients suivaient avant l'étude avaient tous été interrompus afin de vérifier si les symptômes de manie se résolvaient à leur retrait.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Contrairement à l'hypothèse des auteurs, le divalproex ne s'est pas démontré supérieur au lithium sur le plan de la tolérance clinique et pharmacologique. Concernant l'efficacité, dans le groupe lithium, à neuf semaines, le score YMRS était plus bas d'environ 3,9 (IC 97,5 % : 1,71-6,09, p ajusté < 0,0002) comparativement au groupe divalproex. Le d de Cohen (0,54) nous indique que l'effet observé était de taille moyenne. Toutefois, comme il n'y a pas eu de différence dans les taux de réponse ou de rémission, il est possible de se questionner sur la pertinence clinique de ce résultat. Quant à la tolérance, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour tous les objectifs primaires et secondaires.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Les résultats peuvent être qualifiés de précis. Les intervalles de confiance sont pour la plupart, très étroits.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGE ?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? Ces résultats pourraient être appliqués à des patients présentant un épisode de manie, d'hypomanie ou d'épisode mixte et répondant aux critères étudiés. Toutefois, cette application est restreinte par les nombreux critères d'exclusion, la population gériatrique de plus de 75 ans étant moins bien représentée (âge moyen de 68 ans) et une innocuité à long terme étant incertaine. Malgré le fait que les résultats obtenus dans cette étude ne soient pas cliniquement significatifs et qu'ils ne peuvent donc pas nous orienter dans le choix d'un stabilisateur de l'humeur pour cette population, les lignes directrices canadiennes recommandent ces deux molécules comme premières lignes de traitement en gériatrie.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? OUI. Tous les éléments nécessaires au traitement ont été pris en compte : effets indésirables, concentrations sériques selon un seuil adéquat pour la personne âgée, efficacité clinique (mesurée avec l'échelle YMRS) ainsi que la tolérance (échelle UKU).
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? La différence de score sur l'échelle YMRS entre les groupes de traitement après neuf semaines était de 3,9. Selon la littérature scientifique, une différence cliniquement significative du score YMRS se situerait plutôt autour de 6,6°. Nous pouvons donc conclure que la différence statistiquement significative obtenue n'est pas cliniquement significative. Finalement, l'UKU étant une échelle dont les énoncés peuvent avoir un résultat de zéro à trois, une différence de tremblements de 0,21 semble faiblement significative sur le plan clinique.

Discussion

La littérature scientifique portant sur le traitement du trouble bipolaire de la personne âgée est limitée. Dans un premier temps, la définition de la population gériatrique est très variable. L'âge fixé dans la plupart des études était supérieur à 65 ans¹⁰. Cette définition ne correspond plus à la réalité clinique. Certaines données montrent que l'utilisation du lithium pour la personne âgée est efficace. Toutefois, cette population risque l'accumulation de lithium en raison d'une déshydratation ou une diminution de l'élimination rénale notamment causée par la prise concomitante de diurétiques, d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cette population est aussi plus sensible aux effets indésirables, tels que les tremblements, les étourdissements, la faiblesse, les nausées, les diarrhées ainsi que d'autres troubles moteurs. Il est donc raisonnable de viser des cibles thérapeutiques adaptées, soit entre 0,4 et 0,8 mmol/L et d'assurer un suivi plus fréquent¹⁰⁻¹². Un patient âgé et vulnérable qui prend du lithium a donc besoin d'un suivi étroit de la fonction rénale, du statut volémique et électrolytique, de la lithémie, des effets indésirables mentionnés ainsi que de l'efficacité clinique du traitement.

L'utilisation du divalproex pour les personnes âgées est en constante augmentation, malgré le fait qu'il n'existe pas d'études contrôlées à répartition aléatoire comparant ce médicament au lithium et appuyant cette pratique. L'expérience entourant cet usage est toutefois rassurante sur le plan de la tolérance. Malgré le manque de données probantes, ces molécules sont largement utilisées pour les aînés^{5,9,13-15}. Le traitement du trouble bipolaire de la personne âgée demande un suivi médical plus important. Par contre, les besoins ne semblent pas varier en fonction du stabilisateur de l'humeur choisi¹¹. Les auteurs croyaient au départ que le divalproex aurait une efficacité supérieure. Cependant, les résultats obtenus n'ont pas réussi à confirmer cette hypothèse.

L'étude analysée présente plusieurs points forts qui viennent appuyer la qualité des résultats. Concernant la validité interne, le protocole de l'étude (répartition aléatoire, double insu) a permis de conserver l'aveugle et d'obtenir des groupes similaires. De plus, les auteurs ont fait leurs analyses statistiques en ajustant leurs calculs selon plusieurs covariables, ce qui vient consolider les résultats obtenus. Par exemple, les auteurs ont ajusté leur analyse selon le site de l'étude en fonction de la durée et du traitement lui-même. De plus, ils ont ajusté le niveau d'erreur alpha en fonction des analyses multiples effectuées sur leurs données. L'utilisation d'échelles d'évaluation validées dans la collecte de données vient aussi appuyer la qualité de leurs résultats¹⁶⁻¹⁸. Malgré ces mesures, les résultats obtenus n'ont pas permis de confirmer leur hypothèse initiale. Il est même possible d'observer une efficacité légèrement supérieure du lithium, par contre cette différence n'est pas statistiquement significative.

Pour ce qui est de la validité externe, les auteurs ont choisi d'inclure dans leur étude des patients traités en milieu ambulatoire ainsi qu'en milieu hospitalier. Les proportions de ces deux types de patients étaient égales dans les deux groupes. La proportion de patients âgés hospitalisés pour un trouble bipolaire peut être très variable d'un endroit à l'autre.

Ensuite, les concentrations sériques visées par les auteurs correspondent aux cibles thérapeutiques généralement admises pour la population âgée, quoique les doses de départ utilisées par les auteurs soient plus élevées que certaines recommandations¹⁹. Finalement, la question de recherche était pertinente étant donné la paucité des données relatives au traitement du trouble bipolaire en gériatrie.

GERI-BD comporte aussi plusieurs points faibles. Pour ce qui est de la validité interne, les auteurs ne mentionnent pas la proportion de patients qui avaient déjà été exposés avant le début du recrutement à l'une ou l'autre des molécules étudiées. Comme l'âge moyen au premier épisode de manie est de 40,6 ans dans le groupe sous lithium et de 38,8 ans dans le groupe sous divalproex, il est probable que des patients aient déjà été en contact avec l'un des traitements, puisque ces deux molécules font partie des premières lignes de traitement du trouble bipolaire^{6,19}. Cette information aurait été pertinente, puisqu'une exposition antérieure pourrait expliquer l'efficacité ou la tolérance obtenue à la fin du suivi. Il aurait aussi été intéressant que les auteurs analysent les concentrations sériques du divalproex en dosant la valproatémie libre des sujets de l'étude, en plus de la valproatémie totale. Contrairement à la valproatémie totale qui mesure la concentration globale du divalproex dans le sang, la valproatémie libre détermine la quantité de divalproex non liée à des protéines plasmatiques et donc, qui peut se distribuer dans les tissus et exercer son effet thérapeutique.

Ce dosage libre nous aurait permis de mieux évaluer l'atteinte d'un niveau sérique sécuritaire pour la personne âgée. En effet, puisque le divalproex est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques, il est possible que le dosage de sa concentration totale sous-estime la quantité réelle du médicament disponible pour son effet thérapeutique et sa toxicité. Les personnes âgées, dont le taux d'albumine peut avoir diminué, peuvent présenter un dosage de valproate total dans les normales, alors que le dosage de valproate libre excède l'intervalle thérapeutique désiré.

Par ailleurs, les auteurs ne mentionnent pas la fréquence des suivis et si elle était similaire entre les groupes. De plus, ils n'ont pas mentionné non plus qui fournissait les comprimés de divalproex et de lithium tout au long de l'étude. La seule mention permettant de conserver l'aveugle indiquait que les comprimés étaient surencapsulés. Pour ce qui est du traitement de secours, les comprimés de rispéridone de certains sites provenaient de Janssen Scientific Affairs. Le fait que les conclusions des auteurs proviennent de nombreuses analyses *post-hoc* fait planer un autre doute sur la validité interne de cette étude.

Quant à la validité externe, la durée totale de l'étude ne permet pas de déterminer l'efficacité de la prévention des rechutes ni la tolérance clinique des traitements à long terme. Par exemple, un suivi trop court ne permet pas de découvrir si les patients sous lithium sont plus exposés au risque de développer une toxicité rénale ou cardiaque comparativement aux patients sous divalproex. Un autre facteur qui diminue la validité externe de l'étude a trait aux multiples critères d'exclusion (délirium, démence, schizophrénie, condition médicale instable).

Enfin, l'âge moyen de 68 ans des patients de cette étude ne permet pas de généraliser les résultats à l'ensemble des

sujets dits gériatriques. En effet, compte tenu du fait que les gens vivent de plus en plus longtemps, l'âge moyen des participants correspond davantage à une jeune personne âgée. Il est difficile de statuer si les résultats présentés s'appliquent à des personnes de plus de 75 ans, âge plus représentatif dans les unités de gériatrie. En somme, l'âge des patients, les doses et les concentrations sériques visées ainsi que la durée du suivi n'ont pas permis de bien mettre en lumière l'efficacité et l'innocuité du lithium en gériatrie, comparativement au divalproex.

Conclusion

Le traitement au lithium ou au divalproex du trouble bipolaire de la personne âgée qui a des épisodes de manie, d'hypomanie ou des épisodes mixtes est déjà en vigueur. Certains cliniciens qui craignent les effets indésirables du lithium tendent à privilégier le divalproex. Mais la présente étude conclut que le lithium semble avoir une efficacité légèrement supérieure au divalproex sur le plan statistique et qu'il est tout aussi bien toléré. Toutefois, cette différence d'efficacité n'était probablement pas cliniquement significative. Cette étude nous rassure donc sur l'efficacité et la sécurité du lithium pour la jeune population gériatrique. Par contre, on peut affirmer que cette étude ne modifiera pas les pratiques courantes des professionnels de la santé concernant le traitement du trouble bipolaire des personnes âgées de plus de 75 ans. La nécessité d'individualiser la thérapie d'un patient en fonction des comorbidités présentes

demeure primordiale (par exemple, prioriser le divalproex dans les cas d'insuffisance rénale et le lithium dans les cas d'insuffisance hépatique), en fonction aussi des interactions médicamenteuses, des facteurs prédictifs et des effets indésirables possibles. D'autres études à répartition aléatoire, contrôlées et à double insu pourraient nous permettre de mettre en lumière la meilleure option thérapeutique du trouble bipolaire pour la population gériatrique.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, Gildengers AG, Gyulai L, Al Jurdi RK et coll. GERI-BD: A randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2017;174:1086-93.
2. Sajatovic M, Streljevic SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP et coll. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord* 2015;17:689-704.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
4. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord* 2004;6:343-67.
5. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F et coll. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918-24.
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170.
7. Mulsant BH, Pollock BG. *Psychopharmacology*. Dans : Thakur ME, Blazer DG, Steffens DC, rédacteurs. *Clinical Manual of Geriatric Psychiatry*. 1^{re} éd. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2014. p.17-82.
8. Mascha EJ, Vetter TR. Significance, Errors, Power, and Sample Size: The Blocking and Tackling of Statistics. *Anesth Analg* 2018;126:691-8.
9. Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, Falissard B, Perrin E, Sapin H et coll. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013;22:46-58.
10. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Pavia M, De Sarro G, Fagiolini A et coll. Lithium in late-life mania: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:755-66.
11. Rej S, Yu C, Shulman K, Herrmann N, Fischer HD, Fung K et coll. Medical comorbidity, acute medical care use in late-life bipolar disorder: a comparison of lithium, valproate, and other pharmacotherapies. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:528-32.
12. Arnaoudova MD. Lithium toxicity in elderly - a case report and discussion. *J of IMAB* 2014;20:519-22.
13. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI et coll. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:342-57.
14. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:181-6.
15. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S et coll. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ* 2003;326:960-1.
16. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
17. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
18. Furukawa TA. Assessment of mood: guides for clinicians. *J Psychosom Res* 2010;68:581-9.
19. Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:865-73.