

Traitement de la manie aiguë et prophylaxie du trouble bipolaire : nouveaux rôles pour les antipsychotiques atypiques

Nancy Légaré

Résumé :

Objectif : Revoir la littérature scientifique concernant le traitement de la manie aiguë et le traitement prophylactique du trouble bipolaire par les antipsychotiques atypiques.

Méthodologie : Une revue de la littérature a été effectuée au moyen d'une recherche dans Medline avec les mots clés suivants : antipsychotiques atypiques, clozapine, quétiapine, rispéridone, olanzapine, manie aiguë, trouble bipolaire.

Résumé : Le traitement du trouble bipolaire repose sur l'utilisation de stabilisateurs de l'humeur comme le lithium et l'acide valproïque et ses dérivés. Cependant, nombre de patients ne répondent que partiellement à ces médicaments, développent une tolérance aux effets thérapeutiques de ceux-ci ou subissent des effets indésirables importants. Pour ces raisons et pour permettre de mieux contrôler la phase maniaque de la maladie, les antipsychotiques classiques ont depuis longtemps été utilisés comme traitement adjuvant. Leur utilisation à long terme est toutefois limitée par leur toxicité. L'avènement d'une nouvelle génération d'antipsychotiques appelés atypiques au cours de la dernière décennie semble prometteur. En effet, ces derniers sont en général mieux tolérés que leurs prédécesseurs et semblent démontrer une efficacité dans plusieurs phases de la maladie.

Conclusion : Bien que les antipsychotiques atypiques aient démontré une certaine efficacité dans le traitement de la manie aiguë et dans le traitement de maintien de la maladie, d'autres études contrôlées devront venir clarifier leur place au sein de l'arsenal thérapeutique.

Mots clés : Antipsychotiques atypiques, trouble bipolaire, manie aiguë, traitement de maintien, stabilisateurs de l'humeur.

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble de l'humeur caractérisé par des épisodes récurrents de manie ou d'h-

pomanie et de dépression majeure, entrecoupés de périodes où l'humeur est normale (euthymie). Plusieurs sous-types du TB ont été identifiés, selon le type d'humeur anormale prédominant¹.

Il existe trois phases distinctes dans le traitement du TB : le traitement de la manie aiguë, le traitement de la dépression et le traitement de maintien (prophylactique). Le but ultime du traitement est la stabilisation de l'humeur et le rétablissement du fonctionnement normal². Le lithium et l'acide valproïque sont reconnus comme des stabilisateurs de l'humeur efficaces dans le traitement du TB. Cependant, plusieurs individus ne répondent pas de façon optimale à ces médicaments, développent une tachyphylaxie ou encore ne tolèrent pas leurs effets indésirables^{2,3}. Le traitement du TB est d'autant plus compliqué par l'hétérogénéité des symptômes présentés selon la phase de la maladie³.

Les antipsychotiques classiques sont utilisés dans le traitement du TB depuis près de cinq décennies en tant qu'adjuvants⁴. Cependant, leur usage est associé à des effets indésirables importants dont les réactions extrapyramidales, la dyskinésie tardive et des troubles cognitifs. De plus, leur efficacité sur certains symptômes de la maladie est limitée, ce qui rend leur administration à long terme peu souhaitable. La mise en marché au cours des années 1990 d'une nouvelle génération d'antipsychotiques, communément appelés atypiques, dotés d'un spectre d'action plus large et d'une meilleure tolérabilité a donné lieu à un certain nombre d'études sur leur efficacité dans le traitement du TB^{3,4,5,6}. Récemment, l'olanzapine a été approuvée par Santé Canada pour le traitement de la manie aiguë, alors que la rispéridone et la quétiapine sont actuellement à l'étude dans le but d'obtenir cette même indication. D'autres études seront cependant nécessaires pour déterminer l'utilité des antipsychotiques atypiques dans le traitement de maintien du TB, bien que des don-

Nancy Légaré, B. Pharm., BCPP,
est pharmacienne à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine

Chez Pfizer, nous nous employons à faire
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie
www.pfizer.ca

nées préliminaires leur confèrent une certaine efficacité. Le présent article se veut une revue de la littérature portant sur l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë ainsi que dans le traitement prophylactique du TB. Leurs effets potentiels sur la phase dépressive ne seront toutefois pas abordés.

Épidémiologie

La prévalence du TB varie selon les sous-types présentés. Selon une étude récente, la prévalence du TB de type I et II chez les 18 ans et plus se situe à 3,7 %. Aux États-Unis, on a récemment estimé la prévalence du TB de type I entre 0,4 et 1,6 % et celle de type II à 0,5 %. La prévalence à vie du TB, tous sous-types confondus, est évaluée à environ 7,8 % à travers le monde¹.

On ne note pas de différence significative dans la prévalence du TB entre les hommes et les femmes, ni d'un point de vue interracial. On signale cependant une légère élévation de la prévalence du TB de type I dans les classes socioéconomiques élevées⁹. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) plaçait en l'an 2000 le TB au 5^e rang des causes de morbidité chez les jeunes adultes de 15 à 44 ans¹⁰.

Étiologie

Plusieurs mécanismes ont été proposés comme facteurs déclenchant l'apparition du TB ou y contribuant, dont des anomalies dans les systèmes de neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine, acétylcholine), de seconds messagers (AMP cyclique, inositol) et de transduction de signaux (protéines G, calcium). D'autres éléments comme des troubles du rythme circadien ou encore une atrophie neuronale ont également été mis en cause¹¹.

Des études d'imagerie cérébrale, utilisant entre autres la tomographie et la résonance magnétique, ont rapporté des anomalies dans certaines régions cérébrales, notamment dans les ventricules cérébraux et la matière blanche chez les patients souffrant d'un TB de type I. Également, des anomalies du métabolisme de la membrane phospholipidique neuronale ont été signalées. Ces études devront cependant être corroborées, car elles ont, pour la plupart, porté sur un petit nombre de sujets⁹.

La nature héréditaire du TB a été démontrée à travers différentes études familiales, de jumeaux, d'adoption et génétiques. Certaines d'entre elles suggèrent une base génétique commune pour le TB et la schizophrénie, ce qui pourrait expliquer les éléments semblables retrouvés dans les deux pathologies ainsi que l'efficacité des antipsychotiques dans leur traitement respectif^{9,11,12}.

Des facteurs psychosociaux contribuant à l'expression de la maladie et à la survenue d'un premier épisode ont également été identifiés. Parmi eux, citons le stress envi-

ronnemental, certains événements de la vie courante, les traits de personnalité et des facteurs psychodynamiques⁹.

Présentation clinique

On définit le TB de type I par l'existence d'un épisode maniaque, souvent suivi ou précédé d'un épisode de dépression majeure. Ces épisodes peuvent être uniques ou récurrents. Dans le TB de type II, les épisodes de manie sont remplacés par des épisodes d'hypomanie. L'hypomanie peut se définir par la présence de symptômes maniaques tels que l'augmentation de l'estime de soi, la diminution des besoins en sommeil, la verbosité et le manque d'attention soutenue, présents sur une période d'au moins quatre jours et qui sont clairement reconnus comme étant non caractéristiques de la personne lorsqu'elle n'est pas symptomatique. Ces symptômes n'interfèrent toutefois pas de façon marquée avec le fonctionnement social et occupationnel de cette dernière^{9,13,14}.

Les principaux symptômes observés lors d'un épisode de manie sont présentés au tableau I. Il est à noter qu'il s'agit d'une liste non exhaustive. Les critères diagnostiques du DSM-IV de l'épisode maniaque sont présentés au tableau II.

Le TB suit classiquement un cours chronique et récurrent, ponctué de multiples épisodes de dépression et de manie. La proportion relative entre les types d'épisode varie d'un patient à l'autre. Certains individus ne présenteront qu'un seul épisode dépressif au cours de leur vie mais plusieurs épisodes de manie alors que d'autres pourront subir autant d'épisodes dépressifs que de manie. Globalement, les épisodes ont une durée allant de quelques semaines à quelques mois. Ces épisodes se répètent généralement à une fréquence variant entre un et deux ans. En moyenne, on évalue qu'au cours des dix premières années de la maladie, les patients souffrant d'un TB vivront quatre épisodes¹⁵. Environ 90 % des patients présentant un premier épisode maniaque en subiront éventuellement d'autres. On estime que 5 à 15 % des individus qui ont un TB de type I présentent plus de quatre épisodes par année. On appelle ce phénomène particulier « trouble bipolaire à cycles rapides »¹⁴.

Le TB apparaît typiquement au cours de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, bien que le diagnostic soit souvent posé quelques années plus tard. Le taux de suicide associé au TB est très élevé, pouvant atteindre 20 % chez les patients non traités^{8,9,16}. Certains médicaments, comme le lithium, ont démontré un effet protecteur à cet égard, réduisant le taux de suicide chez les patients bipolaires¹⁶.

Les aspects psychopathologiques et fonctionnels à long terme pour les patients souffrant d'un TB sont peu reluisants. En plus de souffrir de difficultés émotionnelles et comportementales significatives, les patients bipolaires connaissent plus de difficultés dans leurs performances

Tableau I : Principaux symptômes observés lors d'un épisode de manie¹⁴

Symptômes maniaques

Euphorie
Exubérance
Irritabilité (parfois avec agressivité)
Labilité de l'humeur

Symptômes cognitifs

Sentiment de puissance
Coq-à-l'âne
Distractivité
Diminution de la concentration
Troubles du jugement

Symptômes comportementaux

Logorrhée
Tendance à hausser le ton de voix
Habillement et attitudes bizarres, extravagants (selon normes sociales établies)
Engagement démesuré dans des activités sexuelles, politiques, religieuses ou en affaires
Surestimation de ses capacités
Augmentation de consommation d'alcool et/ou de drogues avec comportements irresponsables ou à risque
Dépenses exagérées
Transgression des interdits sociaux fréquents

Symptômes somatiques

Troubles du sommeil (insomnie sans fatigue)
Diminution des besoins en sommeil
Perte de poids

Symptômes psychotiques

Délires (particulièrement de grandeur et de persécution)
Hallucinations (plus rarement)

Tableau II : Critères diagnostiques du DSM-IV - Épisode de manie^{13,14}

- A. Période définie dans laquelle est présente, d'une manière anormale et persistante, une humeur élevée ou irritable, cette période durant au moins une semaine (ou une durée quelconque si une hospitalisation est requise).
- B. Durant la période de perturbation de l'humeur, trois ou plus des symptômes suivants ont persisté (quatre s'il s'agit d'humeur irritable) et sont présents à un degré significatif :
- (1) Estime de soi accrue ou grandiosité;
 - (2) Besoin de sommeil diminué;
 - (3) Plus verbal qu'à l'habitude ou pression du discours;
 - (4) Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées suivent un cours accéléré;
 - (5) Distractivité (attention trop facilement détournée par des stimuli extérieurs insignifiants ou non pertinents);
 - (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (soit social, soit professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice;
 - (7) Implications excessives dans des activités hédoniques ayant un potentiel élevé de conséquences pénibles (dépenses inconsidérées, promiscuité sexuelle, investissements déraisonnables en affaires).
- C. Les symptômes ne répondent pas aux critères pour un épisode mixte*.
- D. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner des répercussions importantes sur le plan du travail ou dans les activités sociales habituelles ou les relations avec les autres, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des torts au sujet ou aux autres, ou il y a présence de caractéristiques psychotiques.
- E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une affection médicale générale.
- Note :** Les épisodes d'allure maniaque, nettement causés par un traitement antidépresseur somatique (médication, ECT, thérapie par la lumière), ne devraient pas recevoir un diagnostic de trouble bipolaire de type I.

* Épisode mixte

Les symptômes rencontrent les critères diagnostiques d'un épisode de manie **ET** d'un épisode de dépression majeure presque tous les jours pendant au moins une semaine. Les symptômes doivent entraîner un changement important dans le fonctionnement normal de l'individu ou nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des torts à l'individu ou aux autres.

au travail, dans leurs loisirs et activités sociales ainsi que dans leur milieu familial, si on les compare à des sujets contrôles. Les problèmes de toxicomanie, particulièrement l'alcoolisme, touchent plus de la moitié d'entre eux, ce qui a une influence négative sur le pronostic de la maladie. Les hommes ont particulièrement plus de problèmes judiciaires^{17,18}. Une psychothérapie appropriée peut aider les patients bipolaires à mieux faire face à ces différentes situations¹⁹.

Traitement pharmacologique du trouble bipolaire

Le lithium demeure à ce jour le traitement de choix du trouble bipolaire, bien qu'il ne soit efficace que dans environ la moitié des cas. La réponse au lithium semble moins favorable chez les patients qui présentent des symptômes psychotiques, des épisodes mixtes, un TB à cycles rapides, un trouble lié à une substance, un trouble de la

personnalité ou une manie secondaire à une condition médicale particulière ou à la prise d'une substance^{4,20}. De plus, il a été démontré que la non-observance fréquemment rencontrée chez les patients recevant du lithium est entre autres liée à son profil d'effets indésirables²⁰.

Les anticonvulsivants possédant des propriétés stabilisatrices de l'humeur comme l'acide valproïque et ses dérivés (valproate, divalproex) ainsi que la carbamazépine représentent des solutions de remplacement au lithium. L'acide valproïque est généralement mieux toléré que le lithium, mais le taux de réponse à cet anticonvulsivant est similaire à celui obtenu avec le lithium dans le traitement du TB. Quant à la carbamazépine, son profil d'interactions médicamenteuses et ses nombreux effets indésirables en font un choix peu populaire^{2,12}.

D'autres possibilités de traitement du TB incluent d'autres anticonvulsivants (lamotrigine, topiramate, gabapentine, oxcarbazépine), les benzodiazépines, les bloqueurs des canaux calciques et les antipsychotiques⁴. Tous ces médicaments sont, dans la grande majorité des cas, employés à titre d'adjuvants. Compte tenu du taux de réponse non optimal aux stabilisateurs de l'humeur pour bon nombre de patients, de la nature chronique de la pathologie et de la diversité des symptômes associés à la maladie, la polypharmacie (ponctuelle ou à long terme) est davantage la règle que l'exception dans le traitement du TB.

Traitement de la manie aiguë et traitement de maintien du trouble bipolaire avec les antipsychotiques atypiques

Depuis longtemps et encore aujourd'hui, les antipsychotiques classiques sont prescrits comme traitement adjuvant chez les patients présentant un TB avec des éléments psychotiques ou encore comme traitement d'entretien de dernier recours chez ceux qui ne répondent pas adéquatement aux stabilisateurs de l'humeur²¹. Depuis l'avènement des antipsychotiques atypiques, nous assistons cependant à des changements dans les habitudes de prescription pour cette classe de médicaments. Ils tendent de plus en plus à remplacer les antipsychotiques classiques dans le traitement du TB. En effet, les antipsychotiques atypiques ont fait l'objet d'études non seulement comme adjuvants dans le traitement des différentes phases du TB mais également en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë et dans le traitement de maintien du TB. Les différents antipsychotiques atypiques disponibles au Canada ainsi que leurs différentes formes pharmaceutiques et dosages sont présentés au tableau III.

Clozapine

La clozapine est le premier antipsychotique atypique à avoir été mis sur le marché. Elle demeure aujourd'hui encore le médicament le plus efficace dans le traitement de la schizophrénie réfractaire. Son administration se voit

cependant limitée par la surveillance hématologique obligatoire en cours de traitement, vu les risques d'agranulocytose associés à cette molécule. Néanmoins, l'utilisation de la clozapine s'est élargie à d'autres indications au cours des dernières années, surtout dans des contextes de maladies mentales graves et persistantes comme le TB, présentant des éléments réfractaires au traitement conventionnel^{22,23}.

Plusieurs études supportent l'administration de la clozapine dans le traitement de maintien du TB, en monothérapie ou en association^{23,24,25}. Il s'agit cependant, pour la plupart, d'études ouvertes. Fait intéressant, l'efficacité de la clozapine a été démontrée dans une étude d'une durée de deux ans en ce qui a trait à la réduction du taux de suicide chez des patients bipolaires. Il s'agit d'un bénéfice non négligeable pour cette clientèle où le suicide peut toucher jusqu'à un individu sur cinq²⁶.

Pour ce qui est du traitement de la manie aiguë, la clozapine ne s'avère pas un choix pratique, considérant son mode d'utilisation complexe. Tout de même, une étude randomisée a été réalisée comparant la clozapine à la chlorpromazine, toutes deux administrées en concomitance avec du lithium chez des patients en manie aiguë. L'efficacité des deux antipsychotiques sur les symptômes maniaques était comparable en fin d'étude, mais la clozapine avait un effet significativement plus rapide. Les doses moyennes de clozapine utilisées dans cette étude sont similaires à celles employées dans le traitement de la schizophrénie, soit de l'ordre de 200 à 500 mg par jour^{23,27}. Bien qu'elle ne constitue pas un premier choix de traitement pour les patients souffrant de TB, la clozapine peut s'avérer une option valable pour les patients réfractaires aux autres traitements disponibles.

Risperidone

L'efficacité de la rispéridone en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë a été démontrée au cours de quelques études, dont certaines, contrôlées à double insu, qui la comparaient à des antipsychotiques classiques (halopéridol, zuclopenthixol), au lithium ou encore à un placebo. Les résultats démontrent que la rispéridone est supérieure au zuclopenthixol et au placebo dans le traitement de la manie aiguë et qu'elle est aussi efficace que l'halopéridol et le lithium dans la même indication^{28,29,30}. Les doses quotidiennes moyennes de rispéridone utilisées dans ces études oscillaient entre 4 et 6 mg. Les résultats de certaines de ces études doivent cependant être considérés avec prudence, compte tenu du faible nombre de sujets y ayant participé.

Une étude récente a mis en évidence l'effet rapide de la rispéridone en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë. Parmi les 259 sujets inclus dans ladite étude, 134 recevaient la rispéridone à des doses variant entre 1 et 6 mg par jour et 125 recevaient un placebo. L'amélioration notée sur l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) était

significativement plus grande dans le groupe recevant la rispéridone que dans le groupe recevant le placebo. La différence significative apparaissait trois jours après le début du traitement et se maintenait au cours des trois semaines que durait l'étude. Le seul effet indésirable important noté dans le groupe recevant la rispéridone était la somnolence. La dose moyenne de rispéridone était de 4,1 mg par jour³⁰.

En tant que traitement adjuvant dans la manie aiguë, la rispéridone a aussi fait l'objet de quelques études, contrôlées ou ouvertes, qui ont également démontré son efficacité. La plupart de ces études, d'une durée de trois à six mois, combinaient la rispéridone au lithium ou à un dérivé de l'acide valproïque. Les doses de rispéridone dans ces études variaient généralement entre 2 et 4 mg par jour^{31,32,33,34}.

Dans le traitement de maintien du TB, ce sont majoritairement des études ouvertes qui ont été publiées, démontrant globalement l'efficacité de la rispéridone sur la diminution de la fréquence de survenue des épisodes, lorsque celle-ci est combinée à un stabilisateur de l'humeur. Fait à souligner dans ces études, la rispéridone était non seulement efficace dans les cas de manie aiguë mais également chez les individus souffrant d'hypomanie ou encore chez les patients bipolaires ne présentant pas de symptômes psychotiques^{5,35}. D'autres études seront toutefois nécessaires afin de confirmer l'efficacité de la rispéridone dans cette indication.

La rispéridone a reçu l'indication officielle dans le traitement de la manie aiguë en monothérapie ou comme adjuvant aux États-Unis, à la fin de 2003. Cette indication est actuellement à l'étude pour approbation dans plusieurs pays.

Olanzapine

L'olanzapine est le seul antipsychotique atypique actuellement approuvé au Canada dans le traitement de la manie aiguë. Deux études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë ont été publiées. Il s'agit d'études effectuées sur une courte période de temps, soit trois et quatre semaines^{36,37}. Des études ont également comparé l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie à celle du lithium, du divalproex ou de l'halopéridol dans la même indication. Les résultats amènent les auteurs à conclure à une efficacité similaire de ces médicaments, bien que la fréquence et la nature des effets indésirables notés au cours de ces études puissent différer³⁸⁻⁴¹.

Plusieurs études, la plupart ouvertes, ont été effectuées pour évaluer l'efficacité de l'olanzapine comme traitement adjuvant dans la manie aiguë. Les résultats de ces études démontrent la supériorité de l'olanzapine par rapport au placebo ou encore un effet égal ou supérieur à l'halopéri-

dol. La dose moyenne d'olanzapine utilisée dans ces études était de 11,7 mg par jour^{42,23}. Une étude contrôlée portant sur l'ajout d'olanzapine au lithium ou au divalproex chez des patients répondant partiellement à ces médicaments a également confirmé l'efficacité de l'atypique comme traitement adjuvant de la manie⁴². La dose moyenne antimaniaque de l'ensemble des études avec l'olanzapine (en monothérapie ou comme adjuvant) était d'environ 13 mg par jour.

L'efficacité de hautes doses initiales d'olanzapine dans le traitement de l'agitation aiguë chez des patients bipolaires ou schizophrènes a été évaluée dans une étude dont le protocole ne sera pas détaillé dans le présent article. Les auteurs arrivent à la conclusion que l'olanzapine s'avère un traitement efficace de l'agitation aiguë et proposent une nouvelle approche en favorisant des doses initiales élevées (jusqu'à 40 mg par jour), doses qui sont par la suite diminuées graduellement, sur une période de quelques jours, pour atteindre 5 à 20 mg par jour⁴³.

L'olanzapine est le seul antipsychotique atypique disponible au Canada sous forme injectable à courte durée d'action. L'efficacité de cette formulation a été évaluée dans une étude randomisée à double insu chez 201 patients bipolaires présentant de l'agitation aiguë. L'olanzapine était comparée à du lorazépam administré par voie intramusculaire et à un placebo sur une période de 24 heures. Les résultats démontrent que deux heures après la première injection, les patients ayant reçu l'olanzapine étaient significativement moins agités que ceux ayant reçu le lorazépam ou le placebo, sans présenter plus d'effets indésirables. Un maximum de trois injections était permis dans le protocole. Pour l'olanzapine, une dose de 10 mg était administrée lors des deux premières injections contre 5 mg pour la troisième. Pour ce qui est du lorazépam, les doses étaient de 2 mg pour les deux premières injections contre 1 mg pour la troisième⁴⁴.

Finalement, une publication récente relate une étude contrôlée portant sur le traitement d'entretien du TB et la prévention des rechutes, comparant une combinaison d'olanzapine et d'un stabilisateur de l'humeur à un stabilisateur de l'humeur seul sur une période de 18 mois. Les résultats indiquent que les patients ayant reçu la combinaison présentaient une rémission symptomatique de plus longue durée que ceux qui recevaient un stabilisateur de l'humeur seul⁴⁵.

Quétiapine

Bien que la quétiapine soit l'antipsychotique atypique pour lequel le moins d'études portant sur le traitement de la manie aient été publiées, il n'en demeure pas moins qu'elle a reçu l'indication officielle du traitement de la manie aiguë aux États-Unis en janvier 2004 et est en attente d'approbation pour cette indication thérapeutique dans d'autres pays. En novembre 2004, la quétiapine a obtenu

l'indication officielle au Canada dans le traitement de la manie aiguë.

Quelques études, dont certaines sont publiées, ont démontré que la quétiapine est plus efficace qu'un placebo en monothérapie ou comme traitement adjuvant de la manie aiguë. Une méta analyse (n = 604) regroupant des études réalisées à double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, portant sur la quétiapine en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë a démontré que l'efficacité de cette dernière était supérieure au placebo. La dose moyenne de quétiapine dans cette méta analyse était de 600 mg par jour⁴⁶.

Également, une autre étude a évalué l'efficacité de la quétiapine administrée concomitamment à du lithium ou à du divalproex dans le traitement de la manie aiguë. Cette étude d'une durée de trois semaines qui comprenait 191 patients au départ a subi un fort taux d'attrition, et seuls 56 patients sur 91 sont demeurés dans le groupe recevant de la quétiapine à la fin contre 49 patients sur 100 dans le groupe placebo. Les doses de quétiapine étaient rapidement augmentées jusqu'à un maximum de 800 mg par jour et la dose moyenne au cours de la dernière semaine de l'étude se situait à 584 mg par jour. À la fin de l'étude, l'amélioration des symptômes de manie, mesurée sur l'échelle YMRS, était significativement plus grande dans le groupe quétiapine que dans le groupe placebo. La combinaison de la quétiapine avec les stabilisateurs de l'humeur était bien tolérée⁴⁷.

Une étude portant sur une population adolescente et visant à évaluer l'efficacité de la quétiapine en tant qu'adjuvant, combinée au divalproex dans le traitement de la manie aiguë, a été publiée. Les résultats font état d'un taux de réponse de 87 % chez les jeunes traités avec la quétiapine, comparé à seulement 53 % avec le placebo. Les doses de quétiapine utilisées dans cette étude allaient jusqu'à un maximum de 450 mg par jour⁴⁸.

Place des antipsychotiques atypiques dans la pharmacothérapie de la manie aiguë et dans la prophylaxie du trouble bipolaire

Les antipsychotiques atypiques ont réussi à se tailler une place de choix dans le traitement de la manie aiguë en

démontrant leur efficacité à la fois en monothérapie et comme traitement adjuvant. L'efficacité des différents atypiques semble similaire dans le traitement de la manie aiguë, bien que le profil d'effets indésirables et les différentes formes pharmaceutiques disponibles puissent varier d'une molécule à l'autre.

Par contre, le manque de données sur l'utilisation à long terme et dans le traitement prophylactique du TB est criant. Dans cette indication, l'utilisation en association avec un stabilisateur de l'humeur plutôt qu'en monothérapie est de mise. L'olanzapine est l'antipsychotique atypique pour lequel il y a le plus de données publiées dans le traitement de maintien du TB et devrait être, à l'heure actuelle, l'antipsychotique de choix à utiliser dans ces circonstances. Les autres atypiques demeurent cependant des solutions de remplacement pour les patients qui ne pourraient recevoir l'olanzapine. L'effet sur la réduction du suicide serait également un autre aspect à explorer avec les différents antipsychotiques atypiques, considérant qu'il s'agit d'une cause de mortalité importante chez les bipolaires.

Les antipsychotiques atypiques sont non seulement mieux tolérés que les antipsychotiques classiques, mais leur spectre d'action est encore plus large. En effet, en plus de présenter un effet antimaniaque, ils semblent également posséder des propriétés stabilisatrices de l'humeur et antidépressives (aspect non abordé dans le cadre de cet article). Des études supplémentaires pouvant éventuellement donner lieu à des méta analyses et à l'élaboration de recommandations basées sur des données probantes sont souhaitables.

Conclusion

L'efficacité des antipsychotiques atypiques en monothérapie et comme traitement adjuvant de la phase maniaque du TB a été démontrée. Certains d'entre eux ont même reçu l'indication officielle d'organismes gouvernementaux dans plusieurs pays, comme c'est le cas pour l'olanzapine au Canada. Pour ce qui est du traitement prophylactique du TB avec ces mêmes médicaments, très peu d'études à long terme ont été publiées, mais les résultats

Tableau III : Formes pharmaceutiques et dosages des antipsychotiques atypiques au Canada

Nom générique	Nom commercial	Formes et dosages
Clozapine	Clozaril®, Gen-Clozapine®	Comprimés de 25 et 100 mg
Olanzapine	Zyprexa®	Comprimés de 2.5, 5, 7.5, 10 et 15 mg Comprimés à dissolution rapide (Zydis®) de 5, 10 et 15 mg Injectable de 10 mg/2 ml
Quétiapine	Seroquel®	Comprimés de 25, 100, 150, 200 et 300 mg
Risperidone	Risperdal®	Comprimés de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 et 5 mg Comprimés à dissolution rapide (M-Tab®) de 0.5, 1 et 2 mg Solution buvable de 1 mg/ml Poudre pour suspension injectable à libération prolongée (Consta®) à 25, 37.5 et 50 mg

disponibles jusqu'à maintenant laissent supposer qu'ils possèdent un effet stabilisateur de l'humeur. Les doses utilisées dans les études sont comparables à celles couramment administrées dans le traitement de la schizophrénie.

Malgré le fait que certains antipsychotiques atypiques aient été approuvés pour le traitement de la manie aiguë aux États-Unis et ailleurs dans le monde, au total, peu d'études contrôlées ont été publiées. De plus, la plupart de ces études sont sponsorisées par l'industrie pharmaceutique, ce qui laisse présager que seules les études positives sont publiées. À notre connaissance, une seule étude comparant des antipsychotiques atypiques entre eux dans le traitement de la manie aiguë a été publiée à ce jour⁴⁹. D'autres études randomisées seront donc nécessaires afin de positionner les différents antipsychotiques atypiques au sein de l'arsenal thérapeutique dans le traitement de la manie aiguë et le traitement de maintien du TB.

Les antipsychotiques atypiques représentent néanmoins une nouvelle option thérapeutique dans le traitement du TB. Leur large spectre d'action et leur bonne tolérabilité, en comparaison avec leurs prédécesseurs classiques, font d'eux une option de plus pour les patients qui souffrent d'une maladie chronique, souvent réfractaires au traitement.

Pour toute correspondance :
Nancy Légaré
Département de pharmacie
Hôpital Louis-H. Lafontaine
7401, rue Hochelaga
Montréal (Québec) H1N 3M5
Téléphone : (514) 251-4000, poste 3094
Télécopieur : (514) 251-4077
Courriel : nlegare@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective : To review scientific literature regarding treatment of acute mania, as well as prophylactic treatment of bipolar disorder using atypical antipsychotic drugs.

Methodology : A literature review of Medline database has been performed, using the following keywords : atypical antipsychotic drugs, clozapine, quetiapine, risperidone, olanzapine, acute mania, bipolar disorder.

Abstract : Bipolar disorder treatment relies on the use of mood-stabilizing medication, such as lithium and valproic acid and derivatives. Nevertheless, many patients respond only partially to these drugs, develop tolerance to the therapeutic effects of the drugs, or suffer from significant side effects. For these reasons, and to better control the manic phase of the disease, classical antipsychotic drugs have long been used as an adjunctive treatment. However, toxicity precludes their long-term use. A new generation of antipsychotic drugs termed atypical seems to be promising. Indeed, these drugs are better tolerated than the classical antipsychotic drugs, and seem to be effective in many phases of the disease.

Conclusion : Although atypical antipsychotic drugs have proved to be partly effective in the treatment of acute mania and in bipolar disease maintenance treatment, other controlled studies will be necessary to clarify their therapeutic usefulness.

Keywords : atypical antipsychotic drugs, bipolar disorder, acute mania, maintenance treatment, mood-stabilizing drugs.

Références

- Hirschfeld RM. Bipolar spectrum disorder : improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 14):5-9.
- Kasper S, Stamenkovic M, Letmaier M, Schreiner D. Atypical antipsychotics in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(suppl 3):S1-S10.
- Yatham LN. Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(suppl 1):S9-S14.
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacol* 2003;166:315-332.
- Ertugrul A, Meltzer HY. Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:277-284.
- Zarate CA. Antipsychotic drug side effects issues in bipolar manic patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:52-61.
- Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA et coll. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-59.
- Evans DL. Bipolar disorder : diagnostic challenges and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 13):26-31.
- Sadock BJ, Sadock VA. Mood disorders. Dans : Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 534-572.
- Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé mondiale : santé mentale. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2001.
- Manji HK, Lenox RH. The nature of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 13):42-57.
- Yatham LN. Mood stabilization and the role of antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(suppl 3):S21-S27.
- American Psychiatric Association. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson éditeurs, 1994.
- Leblanc J. Les troubles de l'humeur (affectifs). Dans : Lalonde P, Grunberg F, Aubut J, rédacteurs. Psychiatrie clinique. Une approche bio-psychosociale. 3e éd. Montréal : Gaëtan Morin éditeur, 1999, p. 286-329.
- Kahn DA, Ross R, Printz DJ, Sachs GS. Treatment of bipolar disorder : a guide for patients and families. *Postgrad Med* 2000;107:1-8.
- Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:97-104.
- MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:163-170.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE et coll. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003;64:425-432.
- Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 13):58-64.
- Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness : efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 6):13-19.
- Ahmed Z, Anderson IM. Treatment of bipolar affective disorder in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2001;15:55-57.
- Hirschfeld RM. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 8):15-21.
- Malhi GS, Berk M. Pharmacotherapy of bipolar disorder : the role of atypical antipsychotics and experimental strategies. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002;17:407-412.
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1164-1169.
- Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I et coll. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000;157:982-986.
- Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Casano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder and psychotic bipolar disorder : a 24 month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:329-334.
- Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:109-112.
- Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania : a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:176-180.
- Licht RW, Bysted M, Christensen H. Fixed-dosed risperidone in mania : an open experimental trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:103-110.
- Hirschfeld RM, Keck PE, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M et coll. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy : a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004;161:1057-1065.
- Yatham LN, Binder C, Kusumakar V, Riccardelli R. Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:103-109.
- Bowden CL, Myers JE, Grossman F, Xie Y. Risperidone in combination with mood stabilizers : a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:707-714.
- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol in the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-1154.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of mania. International, double-blind, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141-147.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:172-174.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG et coll. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-709.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG et coll. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania : a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849.
- Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania : a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:339-343.
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA et coll. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-1017.
- Zajacka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Somerville R. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148-1155.
- Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC et coll. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218-1226.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL et coll. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-69.
- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342-348.
- Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J et coll. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389-397.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL et coll. Relapse prevention in bipolar I disorder : 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-345.
- Nasrallah HA, Korn ML. The expanding role of antipsychotic pharmacotherapy in bipolar disorder. *Medscape Psychiatry & Mental Health* [publié le 25 février 2004]. http://www.medscape.com/viewprogram/2953_pnt (site visité le 26 juillet 2004).
- Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA et coll. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:213-223.
- Baker RW, Zarate CA, Brown E, Schuh LM, Tohen M. A three-week comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of bipolar mania : improvement in manic and depressive symptoms and treatment adherence [Abstract 15]. Présenté au 156e Congrès Annuel de l'APA, San Francisco, CA, 17-22 mai 2003.