

Trouble bipolaire

Le trouble bipolaire pour les médecins de famille

Partie 2 : Prise en charge – le rôle des antipsychotiques atypiques

Par Kevin Kjernisted, M.D., FRCPC

Professeur agrégé de clinique,
Département de psychiatrie,
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Tout comme pour l'identification et le diagnostic du trouble bipolaire (TB) dont un premier article discutait (plus tôt dans ce même numéro), la prise en charge du TB est complexe et peut s'avérer difficile. Des stratégies d'intervention doivent être envisagées pour chacune des phases aiguës distinctes du trouble et pour prévenir la rechute une fois le patient en rémission. C'est là une tâche qui peut être compliquée et nécessiter la consultation d'un psychiatre. Un patient donné pourrait ne pas présenter une réponse optimale au traitement initial qui a bien fonctionné pour le patient précédent avec le même diagnostic, mais pourrait répondre très bien à un tout autre traitement, laissant suggérer la probabilité d'une hétérogénéité neurobiologique entre les patients. Il convient toujours d'envisager aussi la possibilité d'une mauvaise observance du patient. Comme pour toute maladie chronique, il n'est pas toujours facile de convaincre les patients de continuer à prendre leurs médicaments quand ils se sentent mieux.

La première partie de cette série a examiné l'épidémiologie et le diagnostic du TB. Cette seconde partie se penche maintenant sur les options de traitement pour les patients diagnostiqués bipolaires, abordant les plus récentes recommandations (2009) pour la prise en charge du TB présentées dans les lignes directrices en matière de troubles bipolaires publiées conjointement par le CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) et l'ISBD (International Society for Bipolar Disorders)³, ainsi que des renseignements additionnels sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques, en particulier l'aripiprazole, pour le traitement du TB. L'aripiprazole est l'un des plus récents antipsychotiques atypiques introduits sur le marché canadien et est indiqué pour le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes et pour la prévention des rechutes dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I (en monothérapie aiguë ou en co-thérapie avec le lithium et le dival-

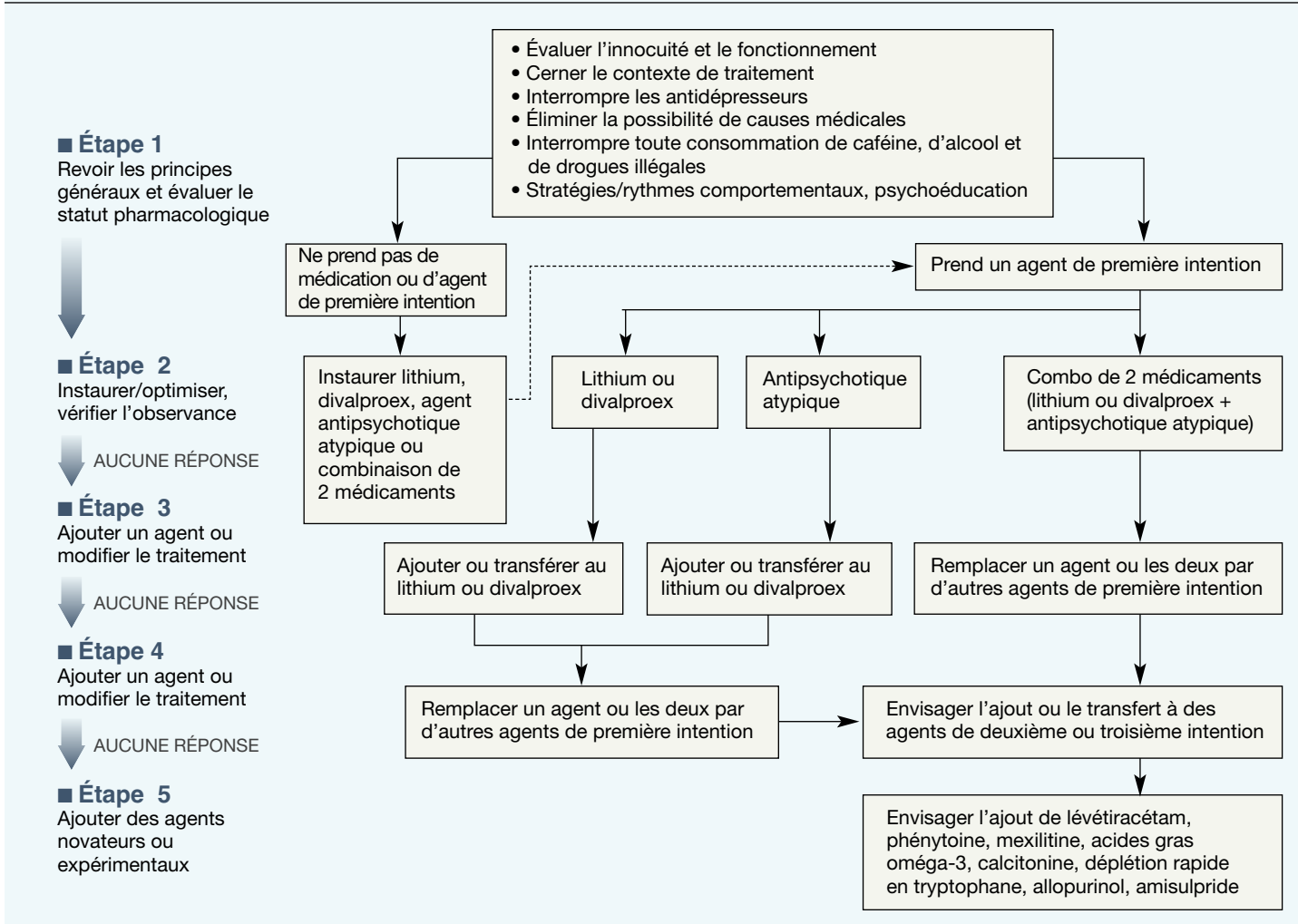
proex) et en co-thérapie avec le lithium et le divalproex pour la prévention des

Des stratégies d'intervention doivent être envisagées pour chacune des phases aiguës distinctes du trouble et pour prévenir la rechute une fois le patient en rémission.

rechutes dans la thérapie d'entretien du trouble bipolaire de type I. Il est de

Figure 1

Recommandations de 2009 du CANMAT et de l'ISBD pour le traitement de la manie aiguë¹



plus indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques connexes chez les adultes, ainsi que pour le traitement de la schizophrénie et le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes dans le trouble bipolaire de type I chez les adolescents (âgés de 15 à 17 ans).

Les lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du TB

Les lignes directrices de 2009 du CANMAT et de l'ISBD fournissent des

recommandations détaillées fondées sur les résultats cliniques pour la prise en charge du TB¹. Les objectifs du traitement sont plutôt simples (mais pas nécessairement faciles à atteindre) : la rémission complète des épisodes aigus et la prévention d'épisodes futurs.

Pour les cas de manie aiguë (c.-à-d. un trouble bipolaire de type I), les lignes directrices recommandent de commencer le traitement avec du lithium, du divalproex, un antipsychotique atypique ou une combinaison de deux agents. Si la monothérapie initiale échoue (après

avoir été optimisée et après avoir vérifié l'observance du patient), les lignes directrices recommandent l'ajout d'un autre agent en première intention. Si le traitement d'association initial échoue, il est alors recommandé de substituer un des agents de première intention, ou les deux, par un autre agent en première intention (Figure 1)¹.

Pour la dépression aiguë associée au trouble bipolaire de type I, les recommandations sont un peu plus complexes. Le choix de traitement est hautement dépendant des agents que le

Tableau 1

Recommandations de 2009 du CANMAT et de l'ISBD pour la pharmacothérapie d'entretien du trouble bipolaire¹

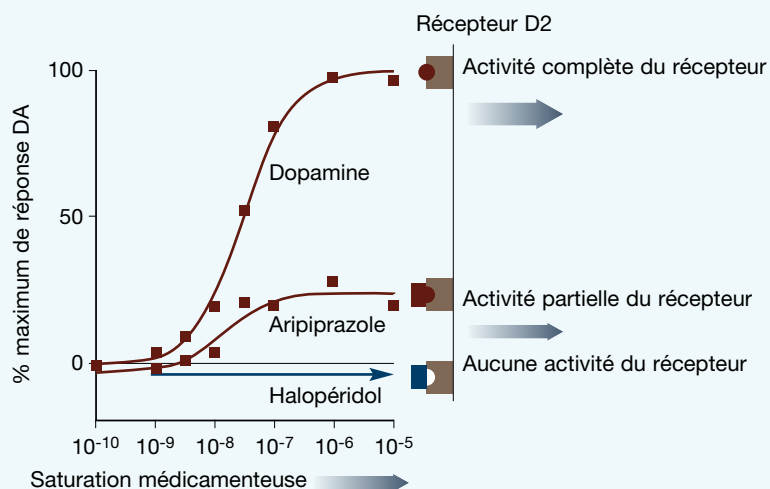
	Thérapies recommandées
Première intention	Lithium, lamotrigine en monothérapie (efficacité limitée pour la prévention de la manie), divalproex, olanzapine, quétiapine, lithium ou divalproex + quétiapine, rispéridone en IAP, rispéridone en IAP d'appoint, aripiprazole (principalement pour prévenir la manie), ziprasidone d'appoint
Deuxième intention	Carbamazépine, lithium + divalproex, lithium + carbamazépine, lithium ou divalproex + olanzapine, lithium + rispéridone, lithium + lamotrigine, olanzapine + fluoxétine
Troisième intention	Phénytoïne d'appoint, clozapine d'appoint, TEC d'appoint, topiramate d'appoint, acides gras oméga-3 d'appoint, oxcarbazépine d'appoint ou gabapentine d'appoint
Non recommandé	Flupenthixol d'appoint, monothérapie avec gabapentine, topiramate ou antidépresseurs

patient prenait au moment où l'épisode de dépression a commencé. Les régulateurs de l'humeur, les antipsychotiques atypiques, les antidépresseurs et la thérapie électroconvulsive ont tous un rôle potentiel dans le traitement de la dépression bipolaire. Les stratégies recommandées en première intention sont le lithium, la lamotrigine, la quétiapine, la quétiapine XR, le lithium ou le divalproex + un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (ISRS), l'olanzapine + un ISRS, le lithium + le divalproex, et le lithium ou le divalproex + le bupropion. Pour la dépression aiguë associée au trouble bipolaire de type II, les recommandations diffèrent. L'agent recommandé en première intention est la quétiapine; les traitements en deuxième intention comprennent le lithium, la lamotrigine, le divalproex, le lithium/divalproex ± un antidépresseur, ou un antipsychotique atypique + un antidépresseur¹.

Il convient de noter le risque, avec les antidépresseurs, de causer un transfert de la manie à l'hypomanie, et possiblement d'aggraver l'évolution du TB en provoquant des états mixtes ou à cycle rapide, dont il faut tenir

Figure 2

Mécanismes d'action de la dopamine, de l'aripiprazole et de l'halopéridol

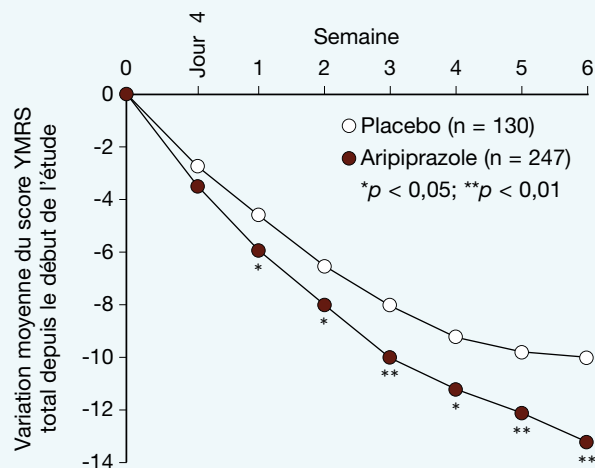


compte tant pour les cas bipolaires de type I que de type II. Les patients confirmés bipolaires ne doivent jamais recevoir un antidépresseur sans avoir d'abord reçu des doses adéquates de stabilisateur de l'humeur (lithium ou divalproate) et/ou d'antipsychotiques atypiques pour minimiser le risque de transfert, lequel peut être particulièrement désastreux si le patient devient maniaque (trouble bipolaire de type I).

Pour le traitement d'entretien, les agents en première intention recommandés par les lignes directrices du CANMAT et de l'ISBD sont le lithium, la lamotrigine en monothérapie (efficacité limitée pour la prévention de la manie), le divalproex, l'olanzapine, la quétiapine, le lithium ou le divalproex + la quétiapine, la rispéridone en injection à action prolongée (IAP), la rispéridone en IAP d'appoint, l'aripiprazole (principalement pour prévenir la manie) et la

Figure 3

Variation moyenne du score YMRS (*Young Mania Rating Scale*) total par rapport au début de l'étude chez les patients bipolaires en phase de manie assignés aléatoirement à l'aripiprazole en traitement d'appoint ou à un placebo²



La dernière observation a été reportée prospectivement. Les scores moyens au début de l'étude étaient de 22,7 et 23,1 pour le placebo et l'aripiprazole, respectivement.

ziprasidone d'appoint (Tableau 1)¹. Ces recommandations sont substantiellement différentes de celles incluses dans les lignes directrices précédentes, en particulier à l'égard de l'inclusion des antipsychotiques atypiques. Récemment, Santé Canada a accordé une nouvelle indication pour l'aripiprazole dans la thérapie d'entretien du TB en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur.

Pour chacune de ces phases du TB, les données probantes appuyant l'utilisation des antipsychotiques atypiques seront explorées de façon plus approfondie ci-dessous, avec un accent particulier sur l'aripiprazole.

Les antipsychotiques atypiques comme pharmacothérapie pour le trouble bipolaire

En ce qui a trait aux antipsychotiques atypiques, il existe de nombreuses dis-

tinctions importantes entre les différents agents qui peuvent avoir des répercussions sur l'efficacité et la tolérabilité d'un patient à l'autre. On ne doit jamais présumer que tous les patients répondront de la même façon à chacun de ces agents, que ce soit sur le plan de l'efficacité ou des effets indésirables.

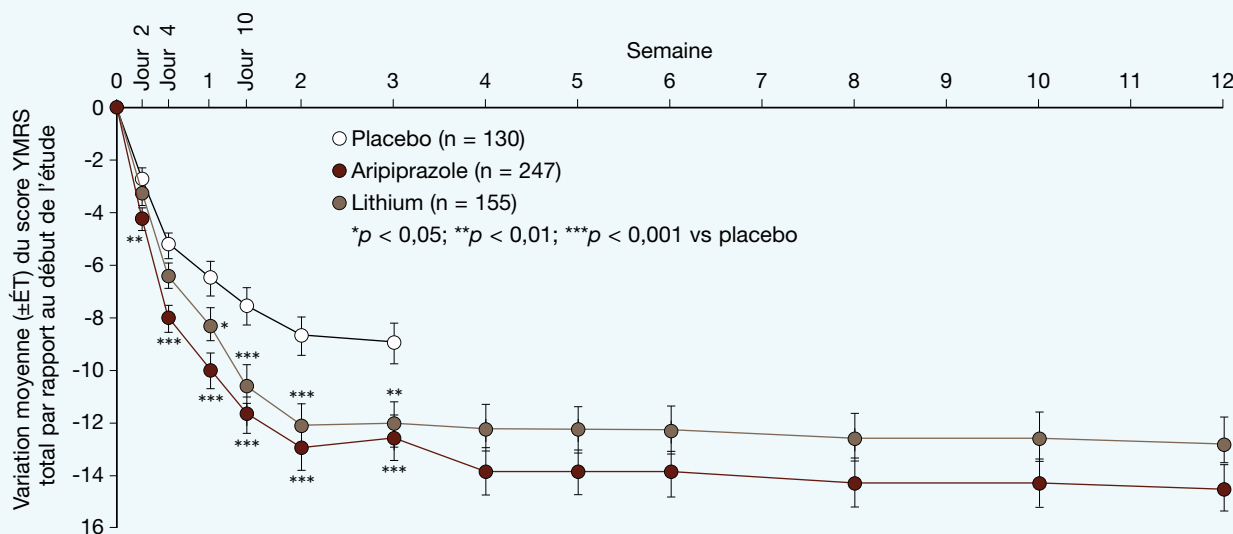
L'aripiprazole, par exemple, a un mode d'action unique; il agit sur la dopamine (DA) par un effet d'agoniste (20 à 30 % d'activité dopaminergique intrinsèque). Cet agent permet de maintenir l'activité de la dopamine lorsque les niveaux d'activité de la DA sont bas (p. ex., au niveau du néostriatum, en minimisant la probabilité de bloquer les récepteurs D2 au-delà de 70 à 80 % pour réduire le risque de symptômes extrapyramidaux), mais inhibe l'activité de la dopamine lorsque les niveaux de DA sont élevés (Figure 2). En période de manie ou de psychose, les niveaux de

DA sont présumés trop élevés dans les lobes limbiques. L'aripiprazole, qui a une forte affinité pour les récepteurs D2, pourrait aider en bloquant ces récepteurs et en réduisant l'activité dopaminergique de 70 à 80 % dans cette région du cerveau. Dans le cas de la schizophrénie, les symptômes négatifs comme l'amotivation, l'apathie, l'avolition et l'alogie pourraient être liés à des niveaux de dopamine trop bas dans le cortex préfrontal, comme cela pourrait aussi être le cas avec la dépression. L'aripiprazole pourrait potentiellement être bénéfique chez les patients présentant des symptômes négatifs ou de la dépression en augmentant l'activité dopaminergique dans cette région.

Données probantes pour la manie aiguë. Tous les agents atypiques ont démontré leur efficacité dans le traitement de la manie aiguë, soit en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur²⁻¹³. En traitement d'appoint, l'aripiprazole a été évalué chez 384 patients présentant de la manie associée au trouble bipolaire de type I qui avaient eu une réponse incomplète à un stabilisateur de l'humeur (lithium ou valproate) en monothérapie². Les patients présentant un score total d'au moins 16 à l'échelle de manie YMRS (*Young Mania Rating Scale*) ont été aléatoirement assignés soit à l'aripiprazole (15 ou 30 mg par jour) ou à un placebo pendant six semaines. Pour le critère d'évaluation principal d'amélioration du score YMRS, une amélioration significative a été observée dans le groupe traité par l'aripiprazole par rapport au placebo (-13,3 vs -10,7; Figure 3). L'aripiprazole a également été associé à un début

Figure 4

L'aripiprazole, le lithium ou un placebo en monothérapie chez les patients souffrant de manie bipolaire aiguë^{2,3}



Scores YMRS au début de l'étude (ÉT) : placebo 28,9 (0,4); lithium 29,2 (0,4); aripiprazole 28,5 (0,4).

d'action rapide, se distinguant du placebo après aussi peu que deux jours dans cette étude. Il n'y a pas eu de différence significative sur le plan du gain de poids entre l'aripiprazole et le placebo.

Une analyse des données d'innocuité regroupées provenant d'essais à court et à long terme avec l'aripiprazole¹⁴ a démontré que, chez les patients atteints du trouble bipolaire de type I, de l'acathésie survenait chez 18 % des patients traités par l'aripiprazole et 5 % des patients recevant un placebo. L'acathésie était généralement légère ou modérée, et avait tendance à se résorber en une ou deux semaines. Le taux d'interruption du traitement en raison de l'acathésie a été faible (aripiprazole : 2,3 %; placebo : 0 %) et on ne lui a pas attribué une moins bonne réponse clinique.

Une analyse rétrospective d'une base de données de réclamations d'assurance aux États-Unis a comparé le temps

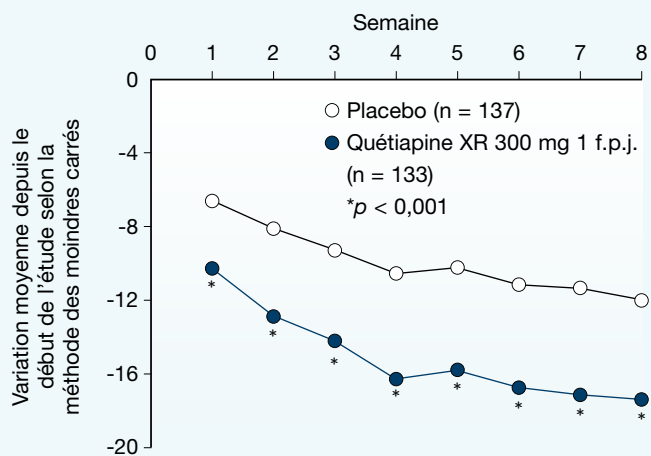
écoulé avant l'hospitalisation de patients bipolaires traités par un antipsychotique atypique d'appoint (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone ou ziprasidone)¹⁵. Dans cette analyse, l'aripiprazole d'appoint a été associé à un plus long délai avant l'hospitalisation que la ziprasidone, l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone en traitement d'appoint.

Sur le plan de la monothérapie pour la manie aiguë, l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole ont été évaluées dans deux études comparatives récemment publiées^{2,3}. Un total de 480 patients souffrant de manie aiguë associée au trouble bipolaire de type I (score YMRS au départ ≥ 20) ont été aléatoirement assignés au traitement en double insu par l'aripiprazole (15 ou 30 mg par jour), un placebo ou du lithium (900 à 1 500 mg/jour) pendant trois semaines; les patients traités par l'aripiprazole et le

lithium ont poursuivi leur traitement en aveugle pendant neuf semaines additionnelles. Par la mesure du résultat primaire de variation moyenne du score YMRS total du début de l'étude jusqu'à la semaine 3, l'aripiprazole a démontré une amélioration significativement supérieure par rapport au placebo (-12,6 vs -9,0; $p < 0,001$; Figure 4). Il n'y avait pas de différence significative entre l'aripiprazole et le lithium à la semaine 3 (lithium : -12,0 à la semaine 3). L'avantage significatif de l'aripiprazole par rapport au placebo était visible dès le jour 2 (-4,3 vs -2,8; $p = 0,003$). Les améliorations du score YMRS total ont été maintenues jusqu'à la semaine 12 avec l'aripiprazole (-14,5) et avec le lithium (-12,7). Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par l'aripiprazole étaient les maux de tête, la nausée, l'acathésie, la somnolence et la constipation. Avec le lithium,

Figure 5

La quétiapine par rapport au placebo pour le traitement de la dépression bipolaire aiguë : variation des scores MADRS¹⁶



MADRS = Échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg

les effets indésirables les plus fréquents ont été la nausée, les maux de tête, la constipation et les tremblements.

Dans le cadre d'une comparaison par rapport à un antipsychotique de première génération, l'halopéridol, chez des patients atteints de manie bipolaire aiguë, un total de 485 patients ont été aléatoirement assignés à l'aripiprazole (15 ou 30 mg/jour), au placebo ou à l'halopéridol (5 à 15 mg/jour) pendant trois semaines; les groupes de traitement actif ont ensuite continué pendant neuf semaines additionnelles⁴. Pour le critère d'évaluation principal de la variation moyenne du score YMRS total, l'aripiprazole et l'halopéridol ont été associés à des améliorations significativement supérieures au placebo (-12,0 pour l'aripiprazole, -12,8 pour l'halopéridol et -9,7 pour le placebo; $p < 0,05$ pour chaque traitement actif par rapport au placebo); les améliorations se maintenaient à la semaine 12 pour les deux antipsychotiques. Dans

cette étude, les effets indésirables extrapyramidaux ont été significativement plus fréquents avec l'halopéridol qu'avec l'aripiprazole (53,3 % vs 23,5 %).

Données probantes pour la dépression aiguë. Les antipsychotiques atypiques ont produit des résultats mixtes dans le traitement de la dépression bipolaire aiguë. À ce jour, la meilleure preuve d'efficacité a été démontrée par la quétiapine. La formule à libération prolongée (XR) de cet agent a été évaluée dans le cadre d'une étude en double insu contrôlée par placebo chez des adultes bipolaires (type I ou II) souffrant de dépression aiguë¹⁶. Les patients ont été aléatoirement assignés à huit semaines de traitement soit avec 300 mg de quétiapine XR par jour ou un placebo. La mesure du résultat primaire était la variation du score MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) total du début de l'étude à la semaine 8. La quétiapine XR a été associée à une amélioration de 17,4 points, soit signi-

ficativement supérieure à l'amélioration de 11,9 points dans le groupe placebo ($p < 0,001$; Figure 5). Les taux de réponse et de rémission à la semaine 8 étaient également significativement plus élevés avec la quétiapine XR par rapport au placebo (les deux avec une valeur $p < 0,05$). Les effets indésirables les plus souvent signalés avec la quétiapine XR ont été l'assèchement de la bouche (37,2 %), la somnolence (29,2 %) et la sédation (23,4 %). On a également observé un gain de poids supérieur chez les patients recevant la quétiapine XR par rapport à ceux recevant un placebo (+1,3 kg vs -0,2 kg, respectivement).

L'olanzapine, seule ou en association avec la fluoxétine, a été évaluée chez 788 patients souffrant de dépression bipolaire aiguë¹⁷. Dans cette étude, la monothérapie et la thérapie d'association ont été associées à des améliorations significatives du score MADRS total par rapport au placebo. Cependant, une analyse des effets du traitement sur les aspects individuels de l'échelle MADRS a révélé que la différence entre l'olanzapine en monothérapie et le placebo n'était visible que pour trois aspects : la baisse du sommeil, la baisse de l'appétit et la tension intérieure. Les améliorations sur le plan du sommeil et de l'appétit étaient liées au profil d'effets indésirables de l'olanzapine, reconnue pour avoir un effet sédatif et pour augmenter l'appétit. Ainsi, en termes d'efficacité antidépressive, l'olanzapine pourrait ne s'être distinguée du placebo que sur le plan de la tension intérieure. Pour les cinq autres principaux symptômes de dépression inclus dans l'échelle MADRS (tristesse apparente,

tristesse signalée, lassitude, incapacité à ressentir et pensées pessimistes), il n'y avait pas de différences significatives entre l'olanzapine en monothérapie et le placebo.

Par ailleurs, une étude ouverte a démontré des améliorations significatives sur le plan des symptômes dépressifs bipolaires¹⁸. Dans cette étude de 16 semaines avec 85 patients bipolaires souffrant de dépression aiguë présentant une réponse inadéquate à un stabilisateur de l'humeur, les patients ont été assignés au traitement par l'aripiprazole soit en monothérapie ou en traitement d'appoint. Les patients traités en monothérapie ont reçu une dose moyenne de 12,5 mg/jour d'aripiprazole tandis que la dose moyenne pour le traitement d'appoint était de 10,2 mg/jour. Les investigateurs ont signalé des réductions significatives des scores moyens à l'échelle MADRS et à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression Severity*); 52 patients (65 %) répondaient aux critères de réponse au traitement (réduction ≥ 50 % du score MADRS total) et 30 patients (37,5 %) répondaient aux critères de rémission (score MADRS total final ≤ 12).

L'aripiprazole en monothérapie a aussi été étudié dans le cadre de deux études sur la dépression bipolaire menées en double insu et contrôlées par placebo utilisant des méthodologies identiques¹⁹. Dans chaque étude, les patients ($n = 373$ et $n = 376$) ont été aléatoirement assignés à un placebo ou à l'aripiprazole, débuté à 10 mg par jour et ajusté par la suite à une dose de 5 à 30 mg par jour en fonction de l'effet clinique et de la tolérabilité. Malgré des différences significatives appuyant

l'aripiprazole (pour le critère d'évaluation primaire de variation du score MADRS total par rapport au début de l'étude) aux semaines 1 à 6 dans une étude et aux semaines 1, 2, 3 et 5 dans l'autre, on ne signalait pas de différences statistiquement significatives pour ce critère à la semaine 8 dans une ou l'autre de ces études. Néanmoins, on pouvait voir une tendance vers une différence entre l'aripiprazole et le placebo. L'aripiprazole a été associé à une plus forte incidence d'effets indésirables et d'arrêt du traitement par rapport au placebo.

Il convient de noter que dans des analyses de sous-groupes, le traitement par l'aripiprazole en monothérapie a été associé à un bienfait significatif sur le plan du score MADRS total et du score MADRS-6 (principaux symptômes dépressifs) chez les patients présentant une dépression plus sévère au début de l'étude (score Bech-6 ≥ 15), mais pas chez ceux présentant des symptômes plus légers (score Bech-6 < 15).

Il est quelque peu déroutant de voir que la courbe du score MADRS total dans les populations globales des essais se sépare rapidement et significativement de celle du placebo, et continue à s'en séparer pour les cinq premières semaines des études, seulement pour converger vers la courbe du placebo durant les semaines subséquentes. Il existe toutefois plusieurs explications possibles pour ce phénomène.

La posologie de l'aripiprazole pourrait ne pas avoir été adéquate dans ces études. Les médecins participant aux études pouvaient utiliser des doses jusqu'à 30 mg/jour et il est probable que les doses supérieures de cet intervalle

étaient trop élevées pour le traitement de la dépression bipolaire. Une analyse de la variation moyenne du score MADRS en fonction de la dose d'aripiprazole démontre que la différence entre l'aripiprazole et le placebo était à son plus fort chez les patients qui recevaient de faibles doses (5 ou 10 mg; -2,47 et -2,54 points dans les deux études) et à son plus faible chez les patients recevant

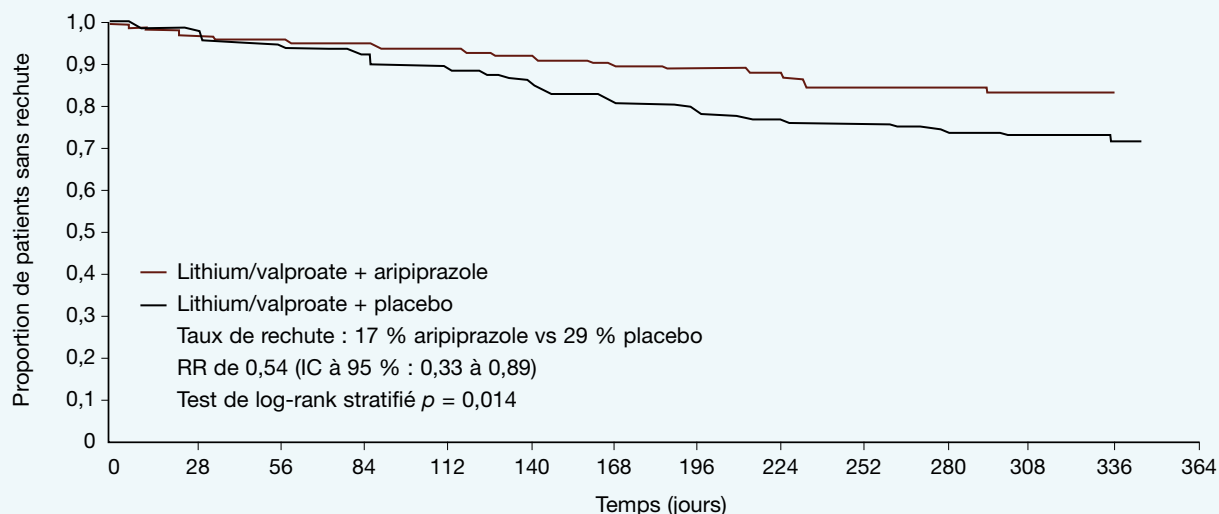
Les objectifs de la thérapie d'entretien sont de réduire l'incidence des épisodes de manie aiguë et de dépression aiguë.

des doses de 15 ou 20 mg (-1,86 et +0,35); le placebo donnait des résultats supérieurs aux plus fortes doses (25 ou 30 mg; +1,93 et + 0,35). Il est intéressant de noter que la dose d'aripiprazole administrée durant l'étude ne semble pas avoir été dépendante de la sévérité des symptômes au début de l'étude. En fait, chez les patients présentant un score Bech-6 < 15 (symptômes plus légers), 34 % des patients recevaient une dose de 25 ou 30 mg alors que chez ceux qui avaient un score Bech-6 ≥ 15 (symptômes plus sévères), 21 % recevaient la dose de 25 ou 30 mg.

Données probantes pour la thérapie d'entretien. Les objectifs de la thérapie

Figure 6

L'aripiprazole vs placebo (tous deux en appoint au lithium ou au valproate) dans la thérapie d'entretien : temps entre la répartition aléatoire et la rechute²³



d'entretien sont de réduire l'incidence des épisodes de manie aiguë et de dépression aiguë. La majorité des études entreprises avec des agents atypiques pour la thérapie d'entretien ont démontré que ces agents sont les plus utiles pour prévenir les récurrences maniaques; l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine disposent des données les plus convaincantes à cet égard²⁰⁻²⁵.

L'utilité de l'aripiprazole en thérapie d'entretien a été évaluée dans le cadre d'une étude²⁰ de 100 semaines (26 semaines pour l'étude principale avec une prolongation prospective de 74 semaines; les deux phases ont été menées en double insu) avec 161 patients atteints du trouble bipolaire de type I qui avaient atteint un état stable (score YMRS ≤ 10 et score MADRS ≤ 13 pendant six semaines consécutives). Les patients ont été aléatoirement répartis à l'aripiprazole (15 ou 30 mg/jour) ou à un placebo; le critère d'évaluation primaire était le temps écoulé jusqu'à la rechute dans

un épisode d'humeur. Les investigateurs ont signalé que le délai jusqu'à toute rechute était significativement plus long avec l'aripiprazole par rapport au placebo (RR de 0,53; IC à 95 % : 0,32 à 0,87; $p = 0,011$), grâce à une amélioration significative du délai avant la rechute maniaque (RR de 0,35; IC à 95 % : 0,16 à 0,75; $p = 0,005$). La différence entre les groupes n'était pas significative pour ce qui est de retarder les rechutes dépressives (RR de 0,81; IC à 95 % : 0,36 à 1,81; $p = 0,602$).

Une autre étude à long terme a comparé l'aripiprazole (15 à 30 mg/jour) au lithium (900 à 1 500 mg/jour) en thérapie d'entretien²². Des patients souffrant de manie bipolaire aiguë ont initialement été répartis au hasard à l'aripiprazole, au lithium ou au placebo en double insu pendant trois semaines; le groupe placebo a ensuite été éliminé et les groupes traités par l'aripiprazole ou le lithium ont poursuivi le traitement pendant neuf semaines additionnelles

dans la phase en double insu de l'étude principale. Les patients étaient alors invités à s'inscrire à une phase de prolongation de 40 semaines additionnelles, toujours menée en double insu. À la semaine 52, les variations moyennes du score YMRS total depuis le début de l'étude pour les groupes traités par l'aripiprazole et le lithium étaient de -26,4 et -22,5, respectivement. La majorité des patients dans les deux groupes de traitement ont maintenu leur rémission (YMRS ≤ 12) de la semaine 12 à la semaine 52.

Dans une autre étude, dont la méthodologie reflétait peut-être mieux la pratique clinique où les patients atteints de TB ont plus de chances de recevoir un traitement en association qu'en monothérapie, l'aripiprazole ajouté au lithium ou au valproate a été comparé à un placebo ajouté à l'un ou l'autre de ces agents pour le traitement d'entretien chez des patients présentant un trouble bipolaire de type 1 qui

n'avaient pas répondu adéquatement au lithium ou au valproate en monothérapie²³. Les patients présentant un épisode maniaque/mixte actuel ont reçu du lithium ou du valproate pendant au moins 2 semaines, et ceux avec un score total à l'échelle YMRS d'au moins 16 et une réduction de 35 % ou moins par rapport aux valeurs de départ après 2 semaines ont reçu de l'aripiprazole en ajout. Les patients stables pendant 12 semaines consécutives ont été aléatoirement assignés à l'aripiprazole ou au placebo, en ajout au lithium ou au valproate. L'aripiprazole en ajout a significativement retardé le temps jusqu'à toute rechute par rapport au placebo en ajout (taux de rechute de 17 % par rapport à 29 %; RR de 0,54; IC à 95 % : 0,33 à 0,89; $p = 0,014$; Figure 6).

Pour la prévention des récurrences de la dépression aiguë, c'est la quétiapine qui a démontré la plus grande efficacité^{24,54}. Une étude ($n = 703$) par E. Vieta et ses collègues²⁴, publiée en 2008, a démontré que les patients stables traités par la quétiapine à libération immédiate deux fois par jour étaient significativement moins à risque pour une rechute dépressive par rapport au placebo (RR de 0,26; IC à 95 % : 0,17 à 0,41; $p < 0,001$).

Posologie. Pour le TB, la règle de base pour les agents atypiques est de commencer avec la plus petite dose potentiellement efficace et d'augmenter lentement la dose en fonction de la tolérabilité et de la réponse clinique. Une plus faible dose initiale réduit le risque d'émergence d'événements indésirables dus au traitement. Par exemple, avec l'aripiprazole, commencer avec une dose de 5 ou 10 mg par jour (ou moins si le patient n'a pas de

symptômes de manie) est un moyen efficace de minimiser le risque d'acathésie liée aux antipsychotiques qui, avec l'aripiprazole, a tendance à être de courte durée (1 à 2 semaines)²⁶.

Dans ma pratique clinique, j'utilise souvent l'aripiprazole pour traiter la dépression bipolaire et en ajout pour le traitement de la dépression unipolaire réfractaire (non indiqué et non recommandé par le fabricant au Canada). Pour la dépression bipolaire ou la phase dépressive mixte du trouble bipolaire de type II, je commence généralement par 2 mg le matin, soit en monothérapie ou en ajout à un stabilisateur de l'humeur. Comme l'aripiprazole a une demi-vie de 72 heures, j'ai tendance à maintenir la dose à 2 mg jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre au jour 15 (cinq demi-vies). Je n'observe que rarement des effets indésirables lorsque je commence par 2 mg, sauf les cas occasionnels de patients qui trouvent cet agent trop stimulant. Dans de tels cas, le simple fait d'augmenter la dose à 5 mg le matin suffit souvent à arrêter la stimulation excessive. J'ai eu un patient présentant des symptômes de tremblement intentionnel avec une dose à 2 mg, qui se sont résorbés avec une augmentation de la dose à 5 mg/jour. L'aripiprazole a un effet sédatif sur environ 7 % des patients. Dans de tels cas, je demande au patient de prendre l'aripiprazole à l'heure du coucher. De nombreux patients signalent une amélioration de leur humeur et de leur niveau d'intérêt, de plaisir, d'énergie et parfois de cognition, dans les deux premières semaines à 2 mg. Habituellement, dans ma pratique, la dose définitive pour obtenir la meilleure réponse antidépressive est de

5 mg, 7,5 mg ou 10 mg/jour. Dépasser la dose de 10 mg/jour, pour certains patients, semblent avoir un effet dépressogène, possiblement en raison de la forte affinité aux récepteurs D2, et donc le fort potentiel de blocage, qui contribue probablement aux propriétés antimaniaques et antipsychotiques efficaces observées à une dose de 15 à 30 mg/jour.

*Chaque anti-
psychotique
atypique a un
profil unique de
liaison au
récepteur, ce qui
donne lieu à des
profils d'effets
indésirables très
variables d'un
agent à l'autre.*

Mes patients atteints de trouble bipolaire de type II, ou non spécifié, qui présentent généralement des troubles d'anxiété concomitants (tel que discuté dans la Partie 1 de cet article), obtiennent souvent les meilleurs résultats avec l'association d'une faible dose d'un agent antipsychotique atypique et de lamotrigine (antidépresseur antiglutamatergique, anxiolytique) que j'amorce à 25 mg/jour et que j'ajuste ensuite à la hausse (pour minimiser les risques de syndrome de Stevens-Johnson) à raison de 25 mg aux 1-2 semaines, généralement jusqu'à 100-200 mg 2 f.p.j.

Souvent, une fois leur humeur stabilisée, les symptômes d'anxiété s'atténuent considérablement ou se résorbent (même sans antidépresseur sérotonergique) et les autres troubles médicaux concomitants, comme les migraines, le syndrome de fibromyalgie, la fatigue chronique et le syndrome du côlon irritable, s'améliorent considérablement. Une fois que le patient est stabilisé et se porte bien, tant que le régime est bien toléré, je recommande le maintien du traitement efficace indéfiniment.

Même si le lithium peut aider avec le traitement de la dépression, si fréquente avec le trouble bipolaire de type II, il a peu d'efficacité anxiolytique, voir même aucune, et son efficacité est réduite durant les épisodes mixtes. L'acide valproïque, d'un autre côté, a tendance à être anxiolytique et utile durant les épisodes mixtes, mais pourrait ne pas offrir autant d'efficacité antidépressive (les études ont donné des résultats mitigés).

Effets indésirables. Chaque antipsychotique atypique a un profil unique de liaison au récepteur, ce qui donne lieu à des profils d'effets indésirables très variables d'un agent à l'autre. Étant donné le risque accru de facteurs de risque et complications cardiométaboliques dans cette population (même avant le traitement), une des considérations pour le traitement devra être de voir si les médicaments utilisés pour le traitement du TB ont des répercussions sur ces paramètres. Les profils de liaison au récepteur de l'aripiprazole, de la ziprasidone et de l'asénapine, par exemple, font en sorte que ces agents sont beaucoup moins susceptibles de provoquer des effets indésirables métabo-

liques (p. ex., la dyslipidémie, le gain de poids ou le diabète). Au contraire, la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et possiblement la quétiapine sont probablement associées à un plus grand risque métabolique. L'aripiprazole n'est généralement pas associé à la sédation diurne qu'on observe souvent avec d'autres agents atypiques (p. ex., la quétiapine et l'olanzapine). En fait, l'aripiprazole peut être stimulant, pour certains patients d'une façon énergisante positive et pour d'autres, jusqu'au point de l'agitation et de la nervosité, surtout si amorcé à de plus fortes doses. Généralement, cela se rétablit avec le temps (une ou deux semaines) ou avec une réduction de la dose.

L'acathésie associée aux antipsychotiques est également un effet indésirable à considérer, sachant que les patients bipolaires y sont particulièrement prédisposés. Dans une revue de l'acathésie liée aux antipsychotiques publiée récemment, Kane et ses collègues ont analysé les données de 77 essais d'antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie ou du TB chez des adultes²⁷. L'incidence d'acathésie était généralement plus élevée dans les essais avec le TB que dans les essais avec la schizophrénie, et l'incidence était uniformément plus élevée avec les antipsychotiques de première génération qu'avec les antipsychotiques de deuxième génération. Il convient de noter toutefois qu'il peut y avoir une grande variabilité dans le signalement de l'acathésie dans les différents essais cliniques. C'est là un effet indésirable qui peut être difficile à distinguer de l'agitation ou de l'anxiété. Les taux de signalement de l'acathésie sont donc fonction

de l'expérience et de la formation du personnel de l'étude à l'égard de son identification.

Pour réduire le risque d'acathésie liée aux antipsychotiques chez les patients bipolaires, il convient d'amorcer le traitement avec une faible dose et de l'augmenter lentement²⁸. Si de l'acathésie survient, plusieurs options sont possibles. Réduire la dose d'antipsychotique peut s'avérer efficace²⁸. Dans le cas contraire, l'ajout d'un agent d'appoint est indiqué^{27,28}. Les benzodiazépines sont souvent l'option la plus efficace; les bêtabloquants et les agents anticholinergiques peuvent aussi offrir des possibilités utiles. D'autres agents disposent également de données probantes pour la prise en charge de l'acathésie, y compris la mirtazapine^{29,30}. Toutefois, avec la mirtazapine spécifiquement, il faudra tenir compte du risque de gain de poids (surtout avec l'usage prolongé) et de sédation associé à cet agent. Notons que l'aripiprazole a été associé à des effets additifs de neutralisation ou réduction de la hausse du gain de poids provoquée par la mirtazapine³¹.

Conclusions

Le TB est un trouble hautement variable associé à un risque élevé de rechute et de récurrence. Pour une prise en charge optimale des patients diagnostiqués bipolaires, les cliniciens doivent se familiariser avec les recommandations des lignes directrices fondées sur les résultats pour chacune des phases distinctes du trouble bipolaire. Les antipsychotiques atypiques ont été démontrés efficaces pour le traitement de la manie bipolaire aiguë et de la dépression bipo-

laire aiguë, en ajout à la thérapie d'entretien.

La récente accumulation de données probantes pour ces phases du TB a mené à l'inclusion des antipsychotiques atypiques dans les options de traitement recommandées par les lignes directrices du CANMAT et de l'ISBD pour les troubles bipolaires. L'aripiprazole, le plus récent ajout à l'arsenal antipsychotique sur le marché canadien, a démontré son efficacité pour le traitement de la manie aiguë et des épisodes mixtes (soit en traitement d'appoint avec un stabilisateur de l'humeur ou en monothérapie) et en thérapie d'entretien pour la prévention des rechutes. Comme la ziprasidone et l'asénapine, cet agent présente aussi un profil d'effets indésirables différents des autres antipsychotiques (en particulier, un risque moins élevé de gain de poids et de syndrome métabolique), ce qui devrait fournir aux cliniciens encore plus de flexibilité pour la personnalisation de régimes thérapeutiques adaptés aux patients individuels.

L'élaboration de cet article a été financée par une subvention éducative sans restrictions de Bristol-Myers Squibb Canada Co. L'auteur bénéficiait d'une indépendance éditoriale complète et est responsable de l'exactitude de l'article. Le commanditaire n'a exercé aucune influence sur la sélection du contenu ou du matériel publié.

Références :

1. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225-55.
2. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et coll. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165(10):1316-25.
3. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et coll. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112(1-3):36-49.
4. Young AH, Oren DA, Lowy A, et coll. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194(1):40-8.
5. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et coll. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):702-9.
6. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, 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(9):841-9.
7. Vieta E, Panicali F, Goetz I, et coll. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord* 2008; 106(1-2):63-72.
8. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1):111-21.
9. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, et coll. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(5):573-85.
10. Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, et coll. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1057-65.
11. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, et coll. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1):75-84.
12. Khanna S, Vieta E, Lyons B, et coll. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:229-34.
13. Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, et coll. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4):301-10.
14. Kane JM, Barnes TR, Correll CU, et coll. Evaluation of akathisia in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar I disorder: a post hoc analysis of pooled data from short- and long-term aripiprazole trials. *J Psychopharmacol* 2009; [Cyberpublication avant impression].
15. Kim E, Maclean R, Ammerman D, et coll. Time to psychiatric hospitalization in patients with bipolar disorder treated with a mood stabilizer and adjunctive atypical antipsychotics: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther* 2009; 31(4):836-48.
16. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, et coll. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2009 Nov 8. [Cyberpublication avant impression].
17. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et coll. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(11):1079-88.
18. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, et coll. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(18):3145-9.
19. Thase ME, Jonas A, Khan A, et coll. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1):13-20.
20. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et coll. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(10):1480-91.
21. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et coll. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):247-56.
22. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8:16.
23. Marcus R, Khan A, Rollin L, et coll. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13(2):133-44.
24. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et coll. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109(3):251-263.
25. Suppes T, Vieta E, Liu S, et coll. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166(4):476-88.
26. Basu R, Brar JS. Dose-dependent rapid-onset akathisia with aripiprazole in patients with schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(2):241-3.
27. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, et coll. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5):627-43.
28. Taylor D, et coll. The Maudsley Prescribing Guidelines, 9th Edition; 2007:8-13, 92-93, 97.
29. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000; 22(1):73-81.
30. Hieber R, Dellenbaugh T, Nelson LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann Pharmacother* 2008; 42:841-46.
31. Schüle C, Baghai TC, Eser D, et coll. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: A 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(2):112-22.