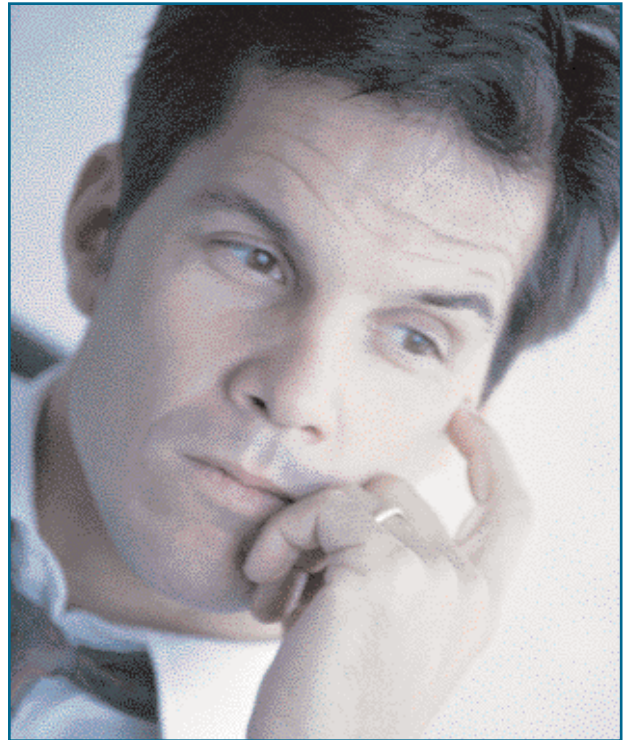


Les traitements pharmacologiques du trouble bipolaire



Monsieur B., un patient âgé de 35 ans que vous suivez depuis plusieurs années pour des dépressions récurrentes entre dans votre bureau. Normalement, il a une allure austère, mais aujourd'hui, il est en camisole et arbore un pendentif en or de façon ostentatoire. D'entrée de jeu, il vous annonce qu'il a pris une décision importante et qu'il veut que vous le référerez à une clinique de liposuction, car il prévoit voyager partout dans le monde et veut bien paraître. Ce changement d'attitude vous étonne vu la réserve habituelle de Monsieur B., de plus qu'il est loin d'être obèse...

Par Jean Leblanc, M.D., FRCPC, et Pablo Curras

Dans le cas de Monsieur B., quelques questions clés peuvent vous aider à dépister un épisode de manie ou à confirmer vos soupçons quant à un tel épisode : y a-t-il eu une diminution importante de sommeil jumelée à une augmentation de l'énergie? Y a-t-il eu une accélération de la pensée? Le patient a-t-il élaboré des projets nouveaux et audacieux?

Monsieur B. vous avoue qu'avant d'entreprendre ses voyages, il rêve de mettre au point une nouvelle langue pour que les gens puissent mieux se comprendre. Il lui a même trouvé un nom : le code C, pour « Citoyen du monde ». Vous vous demandez alors si vous devriez l'adresser immédiatement en psychiatrie. En général, le

Dr Leblanc est psychiatre, Clinique des maladies affectives, Montréal. Il s'occupe d'organiser des séminaires pour les résidents en psychiatrie.

Dr Curras est résident II en psychiatrie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Le trouble bipolaire

transfert en psychiatrie peut se faire dès que des symptômes psychotiques ou qu'un potentiel de dangerosité est associé à la phase maniaque. Dans le cas contraire, il est conseillé d'entreprendre une médication et de revoir rapidement le patient qui commence un état de manie. Si les symp-

tômes du patient sont exacerbés lors de cette deuxième visite, il est alors de mise de le transférer en psychiatrie. Par ailleurs, il est important de souligner qu'il est tout à fait justifié de demander une consultation dès la première rencontre, ou en tout temps, si le médecin se sent mal à l'aise avec

En bref :

Les traitements pharmacologiques du trouble bipolaire

Le lithium

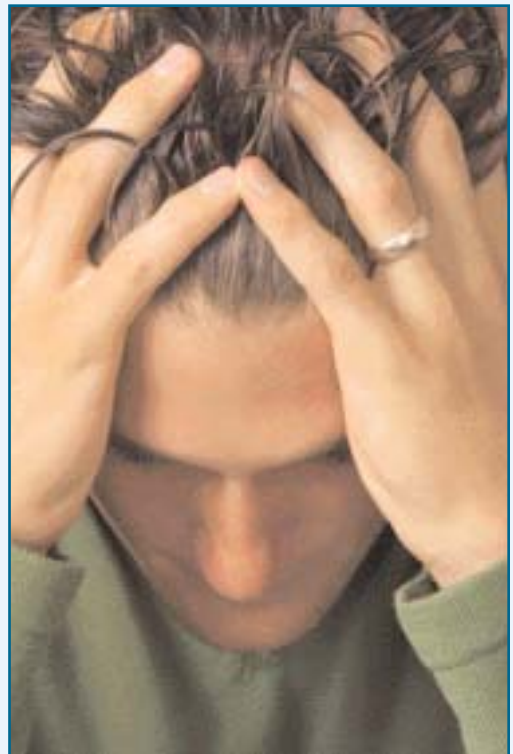
Les recherches ont démontré l'efficacité du lithium particulièrement dans la prophylaxie du trouble bipolaire classique, dans les phases de manie aiguë et quand la séquence du trouble bipolaire commence avec un épisode de manie ou d'hypomanie pour se poursuivre par des phases de dépression ou d'euthymie. Malgré ses effets potentiellement tératogènes, le lithium demeure tout de même un bon choix lorsqu'on le compare avec les autres options thérapeutiques qui s'offrent aux femmes enceintes nécessitant un traitement pharmacologique. La prise de cet agent n'est toutefois pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Le divalproex de sodium

Les études ont tendance à démontrer l'efficacité du divalproex de sodium dans le traitement des cycles rapides, des épisodes mixtes, des cas de comorbidités avec un abus de substances et dans les cas de manie aiguë. Les analyses de données laissent aussi croire que le divalproex pourrait être plus efficace que le lithium pour traiter les troubles bipolaires qui ont débuté par une phase dépressive.

La carbamazépine

En psychiatrie, la carbamazépine a fait ses preuves dans le traitement des cas de manie aiguë et du trouble mixte. La plupart du temps, on y a recours lorsque le traitement au lithium s'est soldé par un échec. Certains effets tératogènes (spina bifida dans 1 % des cas) ainsi que des retards de croissance ont été associés à la prise de carbamazépine. Même si les enfants reçoivent entre 19 % et 65 % de la concentration plasmatique de la mère, il est relativement sécuritaire de prescrire de la carbamazépine à une mère qui allaite.



l'évolution de la maladie. Une fois la phase aiguë maîtrisée, le patient est alors redirigé vers son médecin de famille pour le traitement d'entretien. Il n'existe pas de consensus quant à la durée du traitement pharmacologique pendant cette phase. En principe, elle est indéfinie, mais si la phase aiguë a été relativement bénigne, qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux de bipolarité et que le patient est asymptomatique depuis plus de six mois, il peut être raisonnable d'interrompre la médication.

Lorsque vous expliquez à Monsieur B. que selon vous, il a besoin d'un traitement pharmacologique, vous vous butez à un refus : « Docteur, je ne me suis jamais senti aussi bien, j'ai compris beaucoup de choses et je peux maintenant maîtriser ma maladie ». Ce type de réaction est très fréquent en début de manie et constitue un obstacle de taille auquel il faut s'attarder. Il n'existe pas de solution miracle pour convaincre un patient en manie de prendre sa médication. On peut toutefois lui expliquer que plus il s'écoule de temps avant le début du traitement, plus il y a de risque que la crise soit grave. Le cas échéant, des symptômes moins agréables, comme l'irritabilité, et surtout les conséquences d'un comportement à risque et dépensier, peuvent assombrir le tableau clinique. De plus, quand le traitement n'est pas respecté, les crises deviennent non seulement plus graves, mais aussi plus fréquentes, et la maladie devient alors beaucoup plus difficile à stabiliser, même à l'aide d'une médication adéquate. De là l'importance d'un traitement précoce associé à un bon traitement préventif.

Finalement, après avoir écouté vos arguments, Monsieur B. accepte d'entreprendre une médication.

Le lithium

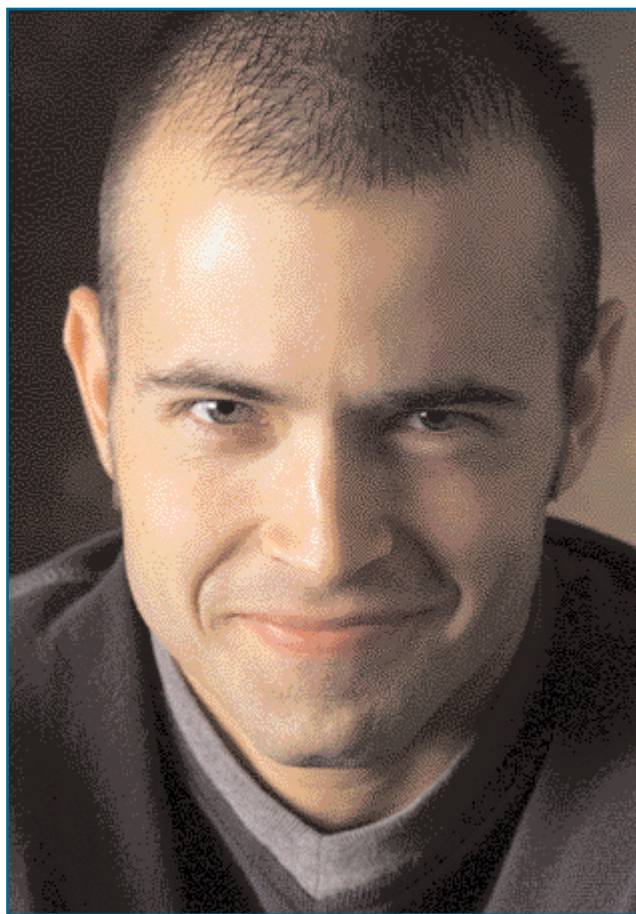
Les indications

Le lithium est un médicament qui est employé pour traiter les troubles bipolaires depuis plus de 50 ans. Les recherches ont démontré son efficacité particulièrement dans la prophylaxie du trouble bipolaire classique, dans les phases de manie aiguë et quand la séquence du trouble bipolaire commence avec un épisode de manie ou d'hypomanie pour se poursuivre par des phases de dépression ou d'euthymie.^{1,2} Pour ce qui est des cas d'épisodes mixtes et de comorbidité avec abus de substances et chez les patients présentant des antécédents de cycles rapides, l'expérience clinique semble suggérer une efficacité moindre du lithium.¹ Des études systématiques doivent toutefois être faites pour confirmer cette impression.

Les effets secondaires

Les effets secondaires du lithium les plus fréquents sont les troubles gastriques, le gain de poids, les tremblements, la fatigue musculaire, l'acné et de légères altérations cognitives. De la polyurie survient aussi fréquemment, elle touche jusqu'à 40 % des patients qui prennent du lithium.³ Certains patients manifesteront de l'œdème, ce qui explique en partie leur prise de poids, qui, par ailleurs, peut aussi être causée par une altération du métabolisme des glucides et des lipides. Les symptômes gastro-intestinaux sont nombreux (nausées, vomissements, diarrhée et baisse ou augmentation de l'appétit). On peut réduire ces effets en fractionnant les doses, en utilisant une préparation à libération prolongée et en suggérant de prendre le médicament avec les repas. Pour ce qui est des fonctions cognitives, on note parfois une certaine dysphorie et une légère altération de la mémoire.^{3,4} Les

Le trouble bipolaire



Lorsque vous expliquez à Monsieur B. que selon vous, il a besoin d'un traitement pharmacologique, vous vous butez à un refus : « Docteur, je ne me suis jamais senti aussi bien, j'ai compris beaucoup de choses et je peux maintenant maîtriser ma maladie ». Ce type de réaction est très fréquent en début de manie et constitue un obstacle de taille auquel il faut s'attarder.

signes d'une intoxication au lithium sont de l'ataxie, des vertiges, de la dysarthrie et du nystagmus.

Les effets à long terme

Il faut garder en tête que le lithium peut avoir des effets potentiellement nocifs sur les reins et la thyroïde. Au niveau thyroïdien, le lithium peut causer une diminution des hormones T3 et T4, ce qui nécessite parfois l'ajout de lévothyroxine sodique chez certains sujets.³ Dans de rares cas, il a été rapporté que le lithium pouvait causer une dysfonction rénale par le biais de néphrites intersticielles ou encore par des glomérulonéphrites à changements minimes.³ Ces effets sont par contre moins fréquents que ce que les premières études pouvaient laisser croire, mais il est tout de même essentiel d'effectuer des examens périodiques des fonctions thyroïdiennes et rénales.

La grossesse et l'allaitement

La prise de lithium pendant la grossesse, spécialement au cours du premier trimestre vu la possibilité de malformations cardiaques (0,05 % à 0,1 % de risque d'anomalie d'Ebstein), nécessite un suivi attentif.⁵ Une échographie à résolution élevée est donc à prévoir à la 16^e semaine ainsi qu'une échocardiographie fœtale. Malgré ses effets potentiellement tératogènes, le lithium demeure tout de même un bon choix lorsqu'on le compare avec les autres options thérapeutiques qui s'offrent aux femmes enceintes nécessitant un traitement pharmacologique. L'emploi du lithium peu de temps avant l'accouchement peut causer une certaine morbidité chez le nouveau-né, entraînant, dans de rares cas, un goitre non toxique ou un diabète néphrogénique. Même si ces maladies sont réversibles, il est conseillé de réduire la dose aux

deux tiers une semaine avant l'accouchement, d'effectuer une lithémie tous les deux jours près du moment de l'accouchement et d'augmenter de nouveau la dose un à quatre jours après l'accouchement. Les enfants reçoivent entre 30 % à 100 % de la concentration plasmatique et la prise de cet agent n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.³

Le divalproex de sodium

Les indications

Le divalproex de sodium est maintenant accepté comme traitement de première ligne des troubles bipolaires. Les études ont tendance à démontrer son efficacité particulièrement pour traiter les cycles rapides, les épisodes mixtes, les cas de comorbidités avec un abus de substances et les cas de manie aiguë.² Les analyses de données laissent aussi croire que le divalproex pourrait être plus efficace que le lithium pour traiter les troubles bipolaires qui ont débuté par une phase dépressive.^{1,2}

Les effets secondaires

Les effets les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, de la sédation, un gain de poids et de l'alopécie. Chez les femmes, on retrouve à l'occasion des perturbations des cycles menstruels et même l'apparition d'ovaires polykystiques.³ Des effets moins bénins, comme des modifications hématologiques et des élévations réversibles des transaminases, ont aussi été notés.^{3,6} Au point de vue hématologique, on peut retrouver des thrombopénies, des leucopénies et des dysfonctions plaquet-taires, mais celles-ci sont plutôt rares et surviennent surtout lorsque les taux sériques sont très élevés.⁶

Pour ce qui est de la fonction hépatique, il semblerait que les inquiétudes soulevées par les premières études soient maintenant moins vives, puisqu'il apparaît qu'aucun patient âgé de 10 ans ou plus n'ait été victime d'hépatotoxicité fatale, ce que l'on craignait à l'époque. Les signes d'intoxication au divalproex sont de la diplopie, de l'ataxie, du nystagmus et de la dysarthrie.

La grossesse et l'allaitement

Des précautions doivent être prises lorsqu'on prescrit le divalproex à des femmes enceintes. Ce médicament est tératogène et peut causer le spina bifida (1,2 % des cas) ainsi que d'autres défauts du tube neural (5 % des cas) s'il est administré durant le premier trimestre de la grossesse.^{3,7} Chez les femmes qui doivent continuer à prendre le divalproex au cours de leur grossesse, certaines précautions doivent être prises. Tout d'abord, on conseille la prise de 4 g de folates par jour avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre. On recommande aussi de doser l'alphafoetoprotéine et de faire une échographie à la 16^e semaine.⁸ Le divalproex peut être sécrété faiblement dans le lait maternel, mais il n'est pas contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités par des mères prenant du divalproex.

La carbamazépine

Les indications

En psychiatrie, la carbamazépine a fait ses preuves dans le traitement des cas de manie aiguë et du trouble mixte.⁹ La plupart du temps, on y a recours lorsque le traitement au lithium s'est soldé par un échec. Par contre, la carbamazépine semble peu

Le trouble bipolaire

Tableau 1

Les examens de laboratoire

Médicament	Avant d'entreprendre le traitement	Dosage	Paramètres à surveiller
Lithium	FSC, ECG, analyse d'urine, urée, créatinine, électrolytes, TSH	Lithémie tous les 4 mois, une fois la dose stabilisée	TSH et créatinine tous les 6 mois et analyse d'urine chaque année
Divalproex	FSC, examen de la fonction hépatique	Mesure tous les 4 mois, une fois la dose stabilisée	FSC et examen de la fonction hépatique 2 mois de suite, puis chaque année
Carbamazépine	FSC, examen de la fonction hépatique, électrolytes, ECG si le patient est âgé de plus de 45 ans	Mesure tous les 4 mois, une fois la dose stabilisée	FSC tous les 2 mois

FSC : formule sanguine complète; ECG : électrocardiogramme; TSH : hormone thyroïdienne (*thyroid stimulating hormone*).

Adapté de la référence 3.

efficace pour traiter les cycles rapides et pour le traitement prophylactique de celui-ci, bien qu'à ce dernier niveau, une certaine efficacité lui a tout de même été reconnue.^{9,10}

Les effets secondaires

La carbamazépine peut affecter le système nerveux central (sommolence, déficits cognitifs, ataxie et même une certaine confusion à des doses élevées).¹¹ Des complications dermatologiques ont été rapportées, notamment de l'alopecie et des rashes pouvant dégénérer en réactions dermatologiques plus graves si une dyscrasie sanguine en est la cause.³ Il faut d'ailleurs surveiller l'apparition d'anémie aplasique, de leucopénie transitoire ou

persistante, d'agranulocytose et de thrombocytopenie. Des symptômes gastro-intestinaux tels la nausée et un certain gain de poids peuvent survenir. L'élévation des enzymes hépatiques est habituellement transitoire, mais peut aussi annoncer une hépatotoxicité, surtout lorsque les enzymes dépassent de trois fois les taux normaux.

La grossesse et l'allaitement

Certains effets tératogènes (spina bifida dans 1 % des cas) ainsi que des retards de croissance ont été associés avec la prise de carbamazépine.¹² S'il est essentiel d'utiliser cette molécule pendant la grossesse, il convient de mesurer les taux libres régulièrement, et, encore une fois, de faire une échographie

à la 16^e semaine. Même si les enfants reçoivent entre 19 % et 65 % de la concentration plasmatique de la mère, il est relativement sécuritaire de prescrire de la carbamazépine à une mère qui allaite.³

Dans le tableau 1, on retrouve les examens de laboratoire qui doivent être faits chez les patients recevant du lithium, du divalproex ou de la carbamazépine, et dans le tableau 2, les interactions médicamenteuses relatives à ces 3 agents sont énumérées.

La lamotrigine

La lamotrigine est un anticonvulsivant qui a créé beaucoup d'espoir. Quelques études ont maintenant démontré que la lamotrigine est plus efficace que le placebo pour le traitement de la dépression bipolaire.¹³ Comme la phase dépressive du trouble bipolaire a toujours été difficile à traiter, l'ajout de cette nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique est non négligeable. De plus, les effets secondaires causés par la lamotrigine sont des céphalées, des étourdissements, de l'ataxie et de la somnolence. La dose thérapeutique (entre 100 mg et 200 mg par jour) doit être atteinte en 2 mois, car lors d'une augmentation trop rapide de la posologie, certains rashes potentiellement mortels, comme un syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportés dans de très rares cas. Si la lamotrigine est prescrite en association avec le divalproex, on doit réduire la dose de celle-ci de moitié. Les inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine peuvent, quant à eux, amener la nécessité de doubler la dose de lamotrigine pour maintenir des taux plasmatiques thérapeutiques.

La gabapentine

De plus en plus d'études démontrent que l'efficacité de la gabapentine ne semble pas dépasser celle



Même si les enfants reçoivent entre 19 % et 65 % de la concentration plasmatique de la mère, il est relativement sécuritaire de prescrire de la carbamazépine à une mère qui allaite.

du placebo en ce qui a trait au traitement des troubles de l'humeur.¹⁴ Par contre, la gabapentine pourrait être très utile comme traitement adjuvant pour les troubles anxieux tels la phobie sociale, les attaques de paniques et même les symptômes de sevrage dans les cas de dépendance à des substances.^{15,16,17} Peu d'effets secondaires ont été associés à la gabapentine. Un autre des avantages que

Le trouble bipolaire

Tableau 2

Les interactions médicamenteuses

Stabilisateur	Substances qui augmentent la concentration du stabilisateur	Substances qui diminuent la concentration du stabilisateur	Substances dont le taux est augmenté par le stabilisateur	Substances dont le taux est diminué par le stabilisateur
Lithium	Thiazide Diurétiques épargnant le potassium IECA Psychotropes Naproxen Indométhacine Phénylbutazone	Théophylline Caféine en excès	–	–
Divalproex	Lamotrigine Amitriptyline Fluoxétine	Carbamazépine Cimétidine Phénobarbital Primidone	Diazépam Phénobarbital	–
Carbamazépine	Divalproex Diltiazem Cimétidine Érythromycine INH ISRS ATC Vérapamil Nifédipine Lamotrigine Jus de pamplemousse	Isotrétinoïne Phénobarbital Primidone Phénytoïne	–	ATC Théophiline Warfarine

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ATC : antidépresseur tricyclique; INH : isoniazide; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine.

Adapté de la référence 3.

présente cette molécule est son faible risque d'interaction avec d'autres médicaments.

Le topiramate

Le topiramate serait efficace dans le traitement des phases de manie aiguë et des cycles rapides.¹⁸ Son

efficacité serait plus grande en tant qu'adjuvant que comme traitement en monothérapie.¹⁹ L'intérêt que suscite cette molécule vient de sa capacité à faire perdre du poids.²⁰ Cet effet peut être utile étant donné la propension au gain pondéral de plusieurs des autres traitements pharmacologiques

des troubles bipolaires. Par contre, le topiramate peut causer des calculs rénaux. Il convient donc d'augmenter l'apport liquidien chez les patients qui entreprennent ce traitement. Il est aussi conseillé d'éviter d'associer ce médicament à des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les autres effets secondaires que peut causer le topiramate sont des étourdissements, des paresthésies et un certain ralentissement cognitif.

Les benzodiazépines

Selon certaines études, les benzodiazépines pourraient jouer le rôle d'adjuvant dans les phases de manie aiguë.²¹ Le clonazépam et le lorazépam auraient démontré une certaine efficacité pour traiter les patients en manie, particulièrement en présence d'une composante d'agitation importante.²² Les benzodiazépines sont utiles surtout pour calmer l'insomnie et pour prévenir les troubles de comportement. Leur emploi doit par contre être de courte durée pour éviter l'installation d'une dépendance et on doit s'assurer qu'elles n'entraînent pas une trop grande désinhibition chez le patient. Il est convenu de diminuer progressivement les doses de benzodiazépines jusqu'à les cesser environ deux à trois semaines à la suite de la stabilisation de la phase de manie.

Les neuroleptiques atypiques

De tous les neuroleptiques atypiques, l'olanzapine est la molécule qui a engendré le plus d'études en ce qui a trait au traitement des troubles bipolaires. Les résultats obtenus démontrent leur efficacité dans le traitement de la manie pure, des états mixtes et des cycles rapides, et ce, même en monothérapie.²³⁻²⁵ On peut débuter avec une dose de 5 mg d'olanzapine par jour, qui peut s'avérer suffisante pour maîtriser la maladie. Dans le cas contraire, on peut augmenter la dose jusqu'à 20 mg

par jour. Les effets secondaires à craindre sont une prise de poids substantielle et un débalancement du profil lipidique.⁸ Les antécédents personnels et familiaux d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires doivent donc être pris en considération avant d'entreprendre un traitement à l'olanzapine. Il est aussi conseillé d'effectuer un profil lipidique et une glycémie à jeun en début de traitement. La rispéridone s'est aussi avérée efficace, mais d'autres études seraient nécessaires pour le confirmer.²⁵

La clozapine est un antipsychotique atypique particulièrement efficace pour le traitement de la manie, mais on la réserve pour les cas réfractaires vu la complexité de son utilisation. En effet, étant donné la possibilité d'agranulocytose (risque d'environ 0,8 %), il est nécessaire de faire des formules sanguines toutes les semaines pendant 6 mois, puis chaque 2 semaines par la suite dans le but de surveiller les neutrophiles.

Les électrochocs

Les électrochocs (ECT) ont montré leur efficacité dans les cas de manie pure ou mixte et dans les cas de manie réfractaire. Les ECT devraient néanmoins être réservés pour les cas réfractaires étant donné la nature ponctuelle de leur action. Leur utilité n'est cependant pas à négliger, surtout dans les contextes où il y a peu d'options thérapeutiques (grossesse, personnes âgées, comorbidités importantes, etc.).

Les cas particuliers

Les cycles rapides

Pour parler de cycles rapides, on doit compter au moins quatre épisodes avec altération de l'humeur significative (épisodes mixtes, dépressifs, de manie ou d'hypomanie) pendant une période de 12 mois. Ce trouble est plus fréquent chez les femmes. Il a aussi été noté que le profil familial héréditaire semble moins important chez les patients aux prises avec

Le trouble bipolaire

un trouble bipolaire à cycles rapides, ce qui porte à croire que les facteurs extérieurs pourraient jouer un rôle prépondérant dans le déclenchement de ces cycles. Ainsi, il est particulièrement important de maîtriser ces facteurs (stress important, prise d'anti-dépresseurs sans stabilisateur, consommation de drogues, d'alcool ou de caféine).

Au point de vue pharmacologique, le divalproex de sodium est le médicament qui a obtenu les meilleurs résultats pour traiter les cycles rapides.²⁶ Des études ont aussi démontré l'efficacité de l'olanzapine chez les patients présentant des antécédents de cycles rapides.^{8,23} La lamotrigine est la troisième molécule avec une efficacité prouvée pour les cycles rapides, et ce, surtout chez les personnes atteintes d'un trouble bipolaire II (le trouble bipolaire de type II se démarque du type I par son absence d'épisodes mixtes ou maniaques, tandis que le type II est plutôt caractérisé par la présence de phases d'hypomanies. Une phase hypomaniaque doit durer quatre jours, contrairement à une semaine pour la manie, et n'implique pas d'altération marquée du fonctionnement social et professionnel, comme c'est le cas pour les phases de manie).²⁷ Le topiramate pourrait avoir une certaine efficacité en association avec d'autres stabilisateurs, mais d'autres études seraient nécessaires pour appuyer ces premières impressions.²⁸ Si le patient est toujours réfractaire au traitement, la sismothérapie ou l'association du divalproex, de l'olanzapine et de la lamotrigine doit être tentée.²² Si la symptomatologie du patient n'est toujours pas maîtrisée, la clozapine peut aussi être utilisée ainsi que des hormones thyroïdiennes.²²

Les états mixtes

On pense à des états mixtes lorsque des patients présentent des symptômes de manie et de dépression au cours d'une même journée, mais il en est de même lorsque le patient souffre d'une dépression

tout en présentant aussi une anxiété importante qui le rend agité. Pour le traitement de ces états, il est recommandé d'entreprendre le traitement pharmacologique avec le divalproex ou la carbamazépine.^{8,22} Pour ce qui est des neuroleptiques atypiques, l'olanzapine aurait une efficacité prouvée pour le traitement des états mixtes même en l'absence de symptômes psychotiques.⁸ La rispéridone aurait quant à elle une efficacité suggérée par des études ouvertes ou des rapports de cas, mais cette efficacité reste à confirmer.²⁹

La dépression bipolaire

Pour ce qui est de la dépression bipolaire, il faut tout d'abord s'assurer que les symptômes du patient sont bien maîtrisés à l'aide d'un stabilisateur de l'humeur. Parmi ceux-ci, le lithium est un de ceux qui a démontré une certaine efficacité pour le traitement des phases dépressives chez les patients atteints de troubles bipolaires.⁸ En cas de non-réponse, deux possibilités s'offrent au praticien. La première est d'ajouter un deuxième stabilisateur. Classiquement, on associait le lithium au divalproex ou à la carbamazépine, mais une tendance récente consiste à utiliser la lamotrigine comme deuxième stabilisateur pour les dépressions bipolaires. Cette molécule n'aurait pas les effets secondaires importants du divalproex ou les interactions médicamenteuses de la carbamazépine et aurait une efficacité prouvée pour les phases dépressives.¹³ L'autre possibilité est d'ajouter un antidépresseur au stabilisateur. Si les doses thérapeutiques du stabilisateur sont atteintes, les risques de provoquer un changement de phase sont minimes. Lorsqu'un antidépresseur est employé, il faut éviter les tricycliques qui sont plus susceptibles de provoquer une phase d'hypomanie, de manie ou un état mixte.²² Il semblerait qu'à ce propos, les antidépresseurs

les plus sécuritaires sont les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), le bupropion, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline et les inhibiteurs de la monoamine oxydase.³⁰

Si la dépression est associée à des symptômes psychotiques, un neuroleptique atypique devrait être introduit avant l'antidépresseur ou le deuxième stabilisateur de l'humeur.²² Si des tendances suicidaires marquées ou une psychose aiguë caractérisent le tableau clinique, la sismothérapie ou la clozapine pourraient alors être employées.²²

La grossesse

Les précautions à prendre pendant la grossesse avec les différents traitements pharmacologiques ont déjà été discutés, mais il convient d'ajouter quelques renseignements généraux en ce qui concerne la médication chez les patientes enceintes atteintes d'un trouble bipolaire. Les dernières études effectuées mentionnent que d'un point de vue comparatif, les trois stabilisateurs les plus sécuritaires à utiliser pendant la grossesse sont le lithium en premier lieu, la carbamazépine et enfin le divalproex.⁸ L'olanzapine, l'halopéridol et la rispéridone ainsi que les ISRS jouissent aussi d'une bonne innocuité. Pour les cas de manie aiguë réfractaires aux traitements pharmacologiques, les ECT peuvent être une solution, puisque les effets secondaires rapportés sont transitoires (arythmie foetale passagère, léger saignement vaginal, douleurs abdominales et contractions utérines spontanément résolutive).

Les molécules nouvellement utilisées comme stabilisateurs, soit la lamotrigine, la gabapentine et le topiramate, ont fait l'objet de peu d'études portant sur la grossesse et l'allaitement. Tous ces médicaments sont connus pour passer dans le lait maternel, la prudence s'impose donc quant à leur utilisation

dans ces situations. Finalement, il est important de souligner que pendant la grossesse, il faut mesurer plus fréquemment les taux plasmatiques des médicaments utilisés. Comme les taux de clairance et le volume circulant augmentent, la concentration des médicaments peut varier et il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie temporairement.

Le traitement d'entretien

Chaque thymostabilisateur a un profil d'efficacité différent en ce qui concerne la prophylaxie, dépendant de la phase de la maladie. Si, par exemple, on tient à utiliser un stabilisateur, surtout dans le but de prévenir des phases de manies, les plus efficaces demeurent le lithium, le divalproex de sodium et la carbamazépine. Le topiramate et l'olanzapine pourraient aussi faire preuve d'une certaine efficacité, mais cette efficacité reste à confirmer. Pour ce qui est de la prévention de la dépression bipolaire, c'est la lamotrigine qui a obtenu le plus de succès.^{8,13} Le divalproex de sodium, la carbamazépine et le lithium sont aussi recommandés.⁸ Parmi ces trois molécules, le lithium aurait cependant l'avantage de réduire le taux de suicide chez les dépressifs bipolaires.³¹ Pour assurer un suivi optimal, il est conseillé de voir un patient atteint d'un trouble bipolaire en traitement d'entretien chaque trois ou quatre mois, soit à la même fréquence qu'il convient de mesurer ses taux plasmatiques de lithium, de divalproex ou de carbamazépine. Enfin, il est indéniable que pendant le suivi, une place importante doit être accordée à l'enseignement pour aider les patients à reconnaître les symptômes du trouble bipolaire afin qu'ils se fassent traiter. Ce dernier point peut paraître banal, mais l'influence d'un tel enseignement commence à être étudié et les résultats démontrent un effet certain en ce qui concerne la diminution des rechutes et l'amélioration du fonctionnement social. *Clin*

Le trouble bipolaire

Références

1. Calabrese, JR, Fatemi, SH, Kujama, M, et coll. : Predictors of Response to Mood Stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 16(suppl. 1):24S, 1996.
2. Bowden, CL, et coll. : Efficacy of Divalproex vs Lithium and Placebo in the Treatment of Mania. *JAMA* 271:918, 1994.
3. Kalya, Z, et coll. : *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Dixième édition révisée. Hogrefe and Huber Publishers, Toronto, 263 p.
4. Gitlin, MJ, et coll. : Lithium Clinics: Theory and Practice. *Hosp Comm Psychiatry* 35:363, 1984.
5. Cohen, L : The Use of Psychotropic Drugs during Pregnancy and Puerperium. *Curr Affect Illness* 11(9):5, 1992.
6. Bowden, CL, May, RB, Sunder, TR : Hematological Manifestation of Long Term Valproate Therapy. *Epilepsia* 34:1098, 1993.
7. Lindout, D, et coll. : In Utero Exposure to Valproate and Neural Tube Defects. *Lancet* 1(8494):1392, 1986.
8. Kusumakar, V, et coll. : *Trouble bipolaire – Journée fellowship. Programme interactif axé sur la recherche de solution*. Université de Dalhousie. 2000, 106 p.
9. Okuma, T : Effects of Carbamazepine and Lithium on Affective Disorders. *Neuropsychobiology* 27:138, 1993.
10. Post, RM : *Alternatives to Lithium for Bipolar Affective Illness. Review of Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington DC, 1990, p. 170.
11. McElroy, SL, et coll. : *Antiepileptic Drugs. Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg and Nemeroff, American Psychiatric Press Press, 1995, p. 351.
12. Rosa, F : Spina Bifida in Infants of Women Treated with Carbamazepine during Pregnancy. *N Engl J Med* 324:674, 1991.
13. Calabrese, JR, et coll. : A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Lamotrigine Monotherapy in Outpatients with Bipolar I Depression. *J Clin Psychiatry* 60:79, 1999.
14. Pande, AC, et coll. : Gabapentin in Bipolar Disorder: A Placebo-controlled Trial of Adjunctive Therapy. *Gabapentin Bipolar Study Group. Bipolar Disord* 2:249, 2000.
15. Pande, AC, et coll. : Placebo-Controlled Study of Gabapentin Treatment of Panic Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20(4):467, 2000.
16. Pande, AC, et coll. : Treatment of Social Phobia with Gabapentin: A Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol* 19(4):341, 1999.
17. Malcom, R, et coll. : Update on Anticonvulsants for the Treatment of Alcohol Withdrawal. *Am J Addict* 10 (suppl.):16, 2001.
18. Normann, C, et coll. : Treatment of Acute Mania with Topiramate. *Am J Psychiatry* 156(12):2014, 1999.
19. McElroy, SL, et coll. : Open-Label Adjunctive Topiramate in the Treatment of Bipolar Disorders. *Biol Psychiatry* 47(12):1025, 2000.
20. Gordon A, et coll. : Mood Stabilization and Weight Loss with Topiramate. *Am J Psychiatry* 56(6):968, 1999.
21. Bradwejn, J, et coll. : Double-Blind Comparaison of the Effects of Clonazepam and Lorazepam in Acute Mania. *J Clin Psychopharmacol* 10:403, 1990.
22. Kusumakar, V, et coll. : *Le Trouble bipolaire*. Publication du CANMAT, 1997, 40 p.
23. Tohen, MF, et coll. : Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania. *Am J Psychiatry* 156(5):702, 1999.
24. Tohen, MF, et coll. : Olanzapine et prévention. *Eur Neuropsychopharmacol* 9(suppl. 5):S247, 1999.
25. Guille, C, et coll. : A Naturalistic Comparaison of Clozapine, Risperidone and Olanzapine in the Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 61(9):638, 2000.
26. McElroy, SL, et coll. : Valproate in the Treatment of Bipolar Disorder: Literature Review and Clinical Guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 12(suppl. 1)42s, 1992.
27. Calbrese, JR, Fatemi, SH, Woyshville, MJ : Antidepressant Effects of Lamotrigine in Rapid Cycling Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 153(9):1236, 1996.
28. Post, RM, et coll. : Emerging Trends in the Treatment of Rapid Cycling Bipolar Disorder: A Selected Review. *Bipolar Disord* 2(4):305, 2000.
29. Vieta, E, et coll. : Efficacy and Safety of Risperidone in the Treatment of Schizoaffective Disorder: Initial Results from a Large, Multicenter Surveillance Study. Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders. *J Clin Psychiatry* 62(8):623, 2001.
30. Potter, WZ : Bipolar Depression: Specific Treatments. *J Clin Psychiatry* 59(suppl. 18):30, 1998.
31. Tondo, L, et coll. : Lower Suicide Risk with Long-Term Lithium Treatment in Major Affective Illness: A Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand* 104(3):163, 2001.

Lectures suggérées

1. Schou, M : Forty Years of Lithium Treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54(1):9, 1997.
2. McIntire, R, et coll. : Lithium Revisited. *Can J Psychiatry* 46:322, 2001.
3. Goodwin, FK, Jamison, KR : *Manic depressive illness*. Oxford University Press, New York, 1990, 938 p.

Formation médicale continue...

Vous trouverez à la page 207 le Médi-test, un test de formation médicale continue fait en collaboration avec l'Université Laval. En remplissant correctement ce test, vous pouvez obtenir une heure de crédit de catégorie 2.