

Décembre 1997

UTILISATION CLINIQUE DES THYMOREGULATEURS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

Dr Christian BRYOIS

Introduction

Les thymorégulateurs (lithium, acide valproïque et carbamazépine) sont des médicaments essentiels dans l'approche des troubles bipolaires. On distingue les patients bipolaires I chez lesquels on relève une anamnèse d'au moins un épisode maniaque et des épisodes de dépression majeurs. Les bipolaires II présentent quant à eux des épisodes de dépression majeurs récurrents et des épisodes hypomaniaques, enfin les patients bipolaires III présentent des épisodes dépressifs majeurs récurrents et une anamnèse familiale positive pour la manie ou une (hypo) manie pharmacologique.

Il est à noter qu'on peut avoir des épisodes de manie dysphorique ou mixte caractérisés par la présence simultanée de symptômes maniaques ou hypomaniaques et de symptômes dépressifs. Enfin, on parle de cycles rapides pour les patients qui ont quatre épisodes distincts de manie ou de dépression durant une période d'un an. Les patients souffrant d'épisodes de manie dysphorique ou de cycles rapides sont souvent résistants au lithium. Le diagnostic de trouble bipolaire est difficile puisque plus de 50% des patients ne sont pas traités 5 ans après l'apparition des premiers symptômes; 36% ne l'étant toujours pas 10 ans après. 73% des patients sont diagnostiqués initialement avec un autre trouble psychiatrique et il faut en moyenne 8 ans avant que le trouble bipolaire soit diagnostiqué.

Sur le plan épidémiologique, la prévalence des troubles bipolaires se situe entre 1,2 (ECA study) et 3,3 % (étude de Zurich, Angst). De manière générale, les troubles bipolaires touchent autant les femmes que les hommes. Les troubles bipolaires débutent précocement avec des pics d'apparition des symptômes entre 15 et 19 ans et 20 et 24 ans. 90% des cas débiteront avant l'âge de 30 ans. De nombreux arguments provenant d'études familiales et de jumeaux sont en faveur d'une composante génétique sans que le mode de transmission n'ait été élucidé pour le moment [1]. En tout état de cause, on note une augmentation significative des troubles de l'humeur chez les parents de premier degré de patients bipolaires comparés à une population contrôle (risque atteignant 20%).

25 à 50% des patients souffrant de troubles bipolaires vont faire une tentative de suicide et 15 à 19% se suicideront [1]. Enfin, 41% des bipolaires I présentent un abus ou une dépendance à des drogues et 46% à l'alcool. On note une tendance chez les bipolaires I à une augmentation de la fréquence des épisodes maniaques ou dépressifs ainsi qu'une diminution de la durée de l'intervalle libre entre les épisodes avec l'évolution de la maladie.

THYMOREGULATEURS : PHARMACOCINETIQUE

PHARMACOCINETIQUE	LITHIUM	VALPROATE	CARBAMAZEPINE
Pic d'absorption (h) *	1-12	0,5-10	4-5
½ vie d'élimination (h)	20-27	6-16	10-30; 8-15
Steady state (j)	4-7	2-4	5-7; 2-4
Liaison aux protéines (%)	0	60-95	75-90
Posologie	-	500-1600 mg/j.	400-1600 mg/j.
Taux plasmatique de référence	0,5-1,2 mEq/l	50-150 mg/l	4-15 mg/l

* dépend de la forme galénique (existence de préparation retard pour les 3 substances)

Les buts du traitement psychopharmacologique des troubles bipolaires sont la disparition de la symptomatologie aiguë, la prévention et la réduction de la symptomatologie des épisodes récurrents, la prévention du suicide ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Un traitement prophylactique doit être envisagé lorsqu'un patient bipolaire I ou II a présenté 2 épisodes en 5 ans. Pour certains cliniciens, le traitement prophylactique devrait être débuté après le 2^{ème} épisode de trouble bipolaire I, particulièrement si les épisodes sont sévères, associés à un risque suicidaire important ou s'il existe une anamnèse familiale positive pour un trouble bipolaire I. Enfin, pour d'autres, l'apparition d'un épisode maniaque chez un jeune patient ayant une anamnèse familiale positive est une indication suffisante pour justifier la prévention d'épisodes subséquents.

Le lithium

Depuis de nombreuses années, le lithium est utilisé dans le traitement de la manie aiguë et dans la prévention de la rechute des troubles bipolaires (Schou). Dans le cadre de la manie aiguë, il est rarement utilisé seul. Son emploi est difficile en raison de son index thérapeutique étroit et des contrôles indispensables des taux plasmatiques qu'il faut effectuer. Quatre études contrôlées contre placebo en cross over portant sur 116 patients ont démontré une amélioration moyenne chez 78% de patients maniaques [1]. Récemment, une étude contrôlée contre placebo, portant sur le lithium et l'acide valproïque a montré que les 2 médicaments étaient d'une efficacité similaire, significativement supérieure au placebo [2].

Il est à noter que l'effet antimaniaque du lithium ne devient évident que durant la deuxième semaine de traitement. Par ailleurs, le lithium est peu efficace lors d'état d'agitation psychomotrice important, de délire et chez les patients ayant présenté de nombreux épisodes antérieurs. De même, la réponse thérapeutique au lithium est faible lors de cycles rapides et de manie dysphorique [3,4].

De nombreuses études contrôlées ont démontré l'efficacité du lithium dans le cadre de la prévention des troubles bipolaires. La prévention d'épisodes maniaques est bien démontrée [5] mais son effet pour prévenir les épisodes dépressifs est moins bien établi. Toutefois, l'arrêt du lithium chez les patients bipolaires est associé à une augmentation du risque de rechute dans les 5 mois après l'arrêt, avec un nouvel épisode attendu chez au moins la moitié des patients [6]. Dès lors, il pourrait être important que le clinicien interrompe progressivement le lithium et ne l'arrête pas de manière abrupte. Enfin, Mueller-Oerlinghausen a démontré que le décès par suicide de patients bipolaires était de 1,8% sous lithium tandis qu'il passe à 35,7% lorsque les patients sont sans lithium.

Les contre-indications absolues au lithium sont l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde et la myasthénie grave. Le psoriasis, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance thyroïdienne, la maladie de Parkinson, la démence et le diabète sont des contre-indications relatives. Les effets secondaires les plus importants sont la survenue d'une intoxication aiguë (tentamen) ou subaiguë (deshydratation, interaction médicamenteuse), caractérisée par un tremor, une altération de la vigilance, une polydypsie, voire un coma. A long terme, le lithium entraîne un risque significatif de développement d'une insuffisance rénale (1%) qui nécessite des contrôles réguliers de la créatinémie ainsi que l'apparition d'un hypothyroïdisme subclinique particulièrement chez la femme. Signalons encore que le lithium peut entraîner des nausées, une asthénie, une faiblesse musculaire, une polydypsie et une polyurie ainsi qu'un tremor. Ces manifestations peuvent entraîner des difficultés de compliance. La prise pondérale, les troubles cognitifs (difficultés mnésiques et de concentration), de l'acné et des oedèmes peuvent apparaître lors de traitements à long terme. Par ailleurs, le lithium interagit avec de nombreux médicaments (AD, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, NL, antibiotiques, anti-épileptiques). Ces facteurs en font un médicament parfois difficile d'emploi chez la personne âgée chez laquelle on trouve fréquemment une polymorbidité, une polymédication et des problèmes rénaux.

Acide valproïque

L'efficacité de l'acide valproïque a été démontrée contre placebo et lithium lors d'épisodes maniaques dans des études contrôlées [2]. Son utilisation est plus aisée que le lithium dans la mesure où les taux plasmatiques d'acide valproïque ne sont pas indispensables. L'acide valproïque est mieux toléré que le lithium, les arrêts pour effets secondaires étant de 6% pour l'acide valproïque et de 11% pour le lithium [2]. Par ailleurs, l'acide valproïque est aussi efficace pour le traitement des manies mixtes ou dysphoriques [7]. Enfin, la réponse thérapeutique apparaît dans les 2 à 5 jours après l'institution du traitement. Celle-ci est meilleure dans le cadre d'épisodes maniaques d'intensité moyenne par rapport à ceux d'intensité sévère. L'acide valproïque pourrait améliorer les symptômes psychotiques.

Plusieurs études suggèrent que l'acide valproïque est efficace dans la prévention des épisodes maniaques et dépressifs bien que l'effet soit plus marqué dans le cadre de la prévention de la manie [8]. Par ailleurs, l'acide valproïque est mieux toléré que le lithium [2] et le risque d'intoxication accidentelle est moindre.

Les résultats des dernières études confirment que l'acide valproïque est un traitement prophylactique efficace à considérer en première ligne en raison de sa plus grande facilité d'emploi et de sa meilleure tolérance par rapport au lithium. L'acide valproïque doit aussi être envisagé lors de cycles rapides [7].

L'acide valproïque est bien toléré et la plupart des effets secondaires (nausées, asthénie, somnolence) sont dose-dépendant et n'apparaissent pas si on augmente progressivement la posologie. Une prise pondérale ainsi qu'une alopecie sont parfois la source de difficultés de compliance. On a rapporté en outre une élévation des transaminases hépatiques habituellement transitoires et peu importantes ainsi que des anomalies hématologiques (thrombocytopenie, macrocytose, anémie, leucopénie) lors de traitements à long terme et à posologie élevée. Enfin, des cas de pancréatite aiguë réversible à l'arrêt de la médication ont été décrits. Il y a peu d'interactions médicamenteuses cliniquement significative; toutefois si l'acide valproïque est associé à la carbamazépine, celle-ci peut induire le métabolisme de l'acide valproïque et nécessite alors une augmentation des doses d'acide valproïque.

EFFETS SECONDAIRES DES THYMORÉGULATEURS

	LITHIUM	VALPROATE	CARBAMAZÉPINE
ataxie	--	-	+
thrombocytopenie	--	+	+
leucopénie	--	+	++
élévation des E.H.	--	++	+
gastro intestinaux	++	++	+
alopécie	--	++	-
hyponatrémie	--	--	+
nystagmus	--	--	++
réaction cutanée	+	-	+++
sédation	+	+ / -	++
teratogénéité	++	+	+
tremor	++	+	+
prise pondérale	++	+	+ / -

Carbamazépine

La carbamazépine est considérée comme une alternative au lithium dans le cadre du traitement d'épisodes maniaques depuis des années. Toutefois, il n'existe pas d'études contrôlées contre placebo dans cette indication. Les données en faveur de son utilisation dans cette indication proviennent essentiellement d'études en cross over. Ces études suggèrent que la carbamazépine a un effet antimaniaque direct et que son niveau d'efficacité est similaire à celui du lithium. La carbamazépine et le lithium ont une efficacité thérapeutique provenant de mécanismes différents et des patients qui n'ont pas répondu au lithium peuvent répondre à la carbamazépine, notamment lors de manie dysphorique.

La carbamazépine est largement utilisée dans le cadre de la prophylaxie des troubles bipolaires bien que les études prospectives contre placebo portent sur un petit nombre de patients. La carbamazépine se montre plus efficace dans le cadre de la prévention de la manie par rapport à la dépression. On doit l'envisager particulièrement lorsque les patients sont résistants au lithium ou lors de cycles rapides.

La carbamazépine est généralement bien tolérée. Les principaux effets secondaires sont la sédation, les nausées, les vomissements, les vertiges, le tremor et les troubles cognitifs. Ils sont dose-dépendant et s'améliorent si on diminue la posologie ou simplement à la poursuite du traitement. Une hyponatrémie ainsi que des hépatites infracliniques à graves peuvent apparaître. 15% des patients peuvent présenter une éruption cutanée qui peut évoluer chez 1% des cas en syndrome de Stevens-Johnson. La carbamazépine est métabolisée par le cytochrome P450 et interagit avec de nombreux médicaments (halopéridol, acide valproïque, contraceptifs oraux, fluoxétine). Par ailleurs, elle induit son propre métabolisme, ce qui peut entraîner une diminution des taux plasmatiques dans le traitement à long terme. Enfin le risque d'agranulocytose et d'anémie aplasique est de 1 pour 25 000.

Traitement combiné

Un traitement combinant les différents thymorégulateurs entre eux doit être envisagé chez les patients n'ayant répondu à aucun thymorégulateur pris en monothérapie. Toutefois, il y a peu d'études sur l'utilisation de ces combinaisons et une prudence particulière est requise en raison du risque d'augmentation des effets secondaires. Enfin, il n'y a pas d'étude avec l'utilisation des thymorégulateurs chez la personne âgée.

Grossesse, allaitement

Chez la femme enceinte souffrant de troubles bipolaires, il est important de pondérer les risques de rechute par rapport aux risques tératogènes des thymorégulateurs. Le lithium peut entraîner des malformations congénitales particulièrement cardio-vasculaires (maladie d'Ebstein) lorsqu'il est administré durant le premier trimestre de grossesse. Le risque serait de 4 à 12 % mais ceci est sujet à discussion. La carbamazépine et l'acide valproïque peuvent entraîner chez 1 à 2% des fœtus une malformation du tube neural imposant une prophylaxie par l'acide folique. De manière générale, le risque de rechute a été décrit comme moins important durant le premier trimestre de grossesse. C'est pourquoi, il faut s'abstenir de thymorégulateurs durant cette période et, chez les femmes présentant un trouble bipolaire I, il est nécessaire de réintroduire un traitement prophylactique après le premier trimestre. Chez les patients bipolaires II, le risque d'interrompre le traitement prophylactique peut être considéré comme moins important et le risque des effets tératogènes trop important pour justifier un traitement durant la grossesse.

Après la naissance, on note une augmentation du risque de présenter un trouble bipolaire du post-partum, ceci nécessite dès lors un traitement prophylactique.

Enfin, on retrouve dans le lait maternel 50% du taux plasmatique de lithium; ceci entraîne chez l'enfant une asthénie et une hypotonie, ce qui contre-indiquerait l'allaitement chez les femmes sous lithium. Le taux lacté sous carbamazépine est de 25 à 50% du taux plasmatique et celui de l'acide valproïque est de 1 à 10%. Ceux-ci n'ont pas de conséquences cliniques sur l'enfant.

INDICATIONS DES THYMOREGULATEURS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

INDICATIONS	LITHIUM	VALPROATE	CARBAMAZEPINE
Traitement de l'accès maniaque	Oui	Oui	Oui
Traitement des cycles rapides	Non	Oui	Oui
Traitement des états mixtes	Non	Oui	Oui
Prévention des manies récurrentes	Oui	Oui	Oui
Prévention des dépressions récurrentes	Oui?	Oui?	Oui?
Traitement de la dépression	Possible	?	?
Augmentation des autres thymorégulateurs	Oui	Oui	Oui
Traitement des manies secondaires	Non?	Oui	Oui

Bibliographie

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic depressive illness 1990. New-York : Oxford University Press.
2. Bowden CC, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania The Depakote Mania Study Group. *Jama* 1994 ; 271:918-924.
3. Secunda SK, Katz MM, Swann et al. Mania : Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affective Disord* 1985 ; 8:113-121.
4. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in Li carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974 ; 30:229-233.
5. Montcrieff J. Lithium Revisited. A Re-examination of the placebo-controlled trial of lithium prophylaxis in manic depressive Disorder. *Br J. Psychiatry* 1995 ; 167:569-574.
6. Faedda GL, Tondo L, Baldassarini RJ et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992 ; 50:448-455.
7. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE et al. Mixed states and bipolar rapid cycling and their treatment with VPA. *Psychiatry Ann* 1993 ; 23:70-78.
8. Calabrese JR, Bowden C, Woyshville MJ. Lithium and the anticonvulsivants in the treatment of bipolar disorder ; Bloom FE, Kupfer DJ, editors *Psychopharmacology : The fourth generation of progress* 1995. Raven Press Ltd, New-York : 1099-1111.
9. Frances AF, Docherty JP, Kahn DA. Treatment of Bipolar Disorder. The Expert Consensus Guideline Series. *J Clin Psychiatry* 1996 ; 57 (suppl 12A).

Président : Ch. Bryois Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez -
J. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery -
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69