

## Les neuroleptiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë associée à la maladie affective bipolaire & au trouble schizoaffectif

### Introduction

La manie est une maladie psychiatrique qui peut se manifester par une humeur exaltée, teintée d'idées de grandeur, d'agitation psychomotrice et dans près de 75 % des cas, d'éléments psychotiques<sup>(1,2)</sup>. La prévalence à vie de développer une manie est estimée à 0,8 %<sup>(1)</sup>. L'épisode maniaque, tel que décrit par les critères diagnostiques du DSM IV, se retrouve dans le tableau clinique de deux maladies psychiatriques distinctes, la maladie affective bipolaire (MAB) et le trouble schizoaffectif (TSA).

### Types de manie

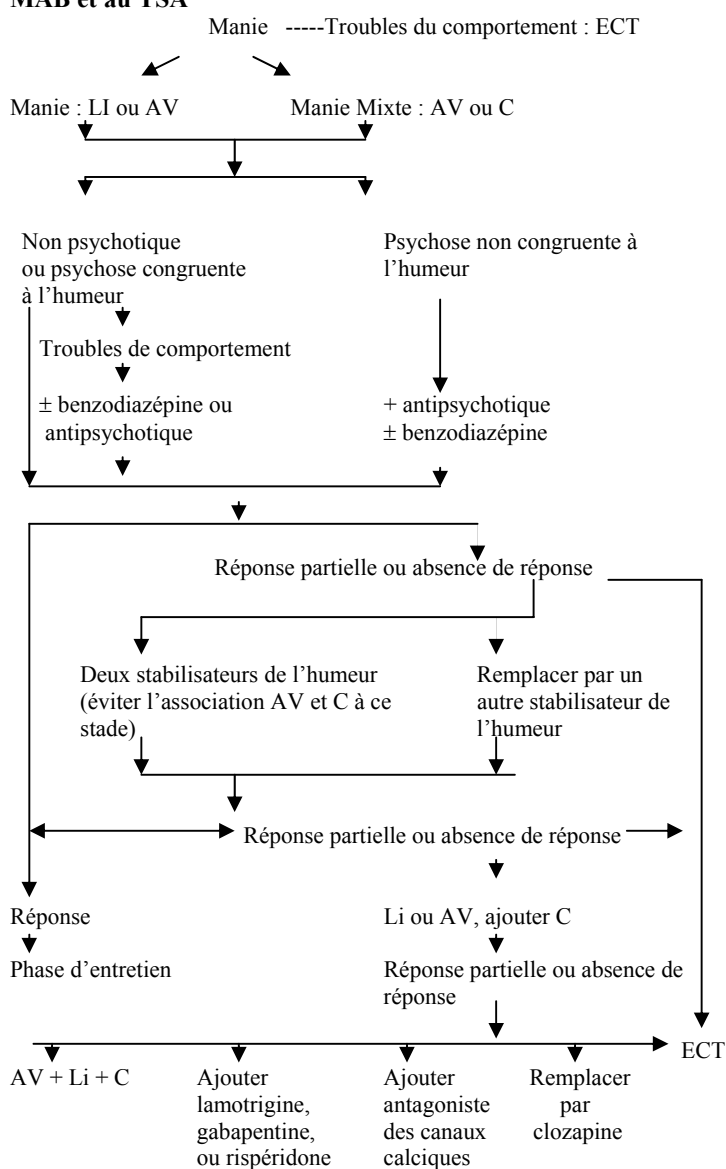
La manie peut se développer soudainement, en l'espace de quelques heures à quelques jours ou progressivement sur quelques semaines et peut apparaître dès l'adolescence<sup>(1,3)</sup>. Un début précoce est associé à un plus grand risque de présenter des éléments psychotiques. Ces éléments psychotiques peuvent être congruents à l'humeur, c'est-à-dire consistants avec le thème de la manie et souvent grandioses. Les éléments psychotiques non congruents à l'humeur sont moins fréquents et sont caractérisés par des délires plutôt bizarres<sup>(4)</sup>.

### Traitement pharmacologique : Stabilisateurs de l'humeur

À ce jour, seuls le lithium et l'acide valproïque possèdent l'indication officielle de la FDA pour le traitement de la manie aiguë<sup>(5)</sup>. L'expérience clinique des deux dernières décennies nous indique cependant que tout près de 40 % des patients en phase aiguë de la MAB et jusqu'à 80 % des patients en phase mixte ou cycle rapide sont résistants au lithium. De plus, une proportion importante de patients sont incapables de tolérer cette médication<sup>(5,6)</sup>. L'introduction de nouveaux stabilisateurs de l'humeur, tel que l'acide valproïque et la carbamazépine, a permis de nouveaux espoirs particulièrement chez les patients présentant

un état mixte ou des cycles rapides. Un algorithme de traitement présenté à la figure I souligne la place de ces nouveaux agents<sup>(7)</sup>.

**Figure I : Algorithme de traitement de la manie associée à la MAB et au TSA<sup>(7)</sup>**



**Légende :**

AV : acide valproïque, C : carbamazépine, ECT : électrochocs, Li : lithium.

## Neuroleptiques classiques

Malgré l'avènement des nouveaux stabilisateurs de l'humeur, l'ajout d'un traitement antipsychotique est nécessaire lors de manie sévère, de psychose ou d'agitation psychomotrice sévère<sup>(4)</sup>. En pratique, les neuroleptiques classiques sont largement utilisés en association aux stabilisateurs de l'humeur afin de maximiser la réponse et obtenir un effet plus rapide<sup>(3,4)</sup>. Bien que leur efficacité ait été prouvée dans le traitement aigu de la manie, leur rôle est cependant limité par leurs effets secondaires tels que les réactions extrapyramidales (REP) et la dyskinésie tardive. Les neuroleptiques classiques sont également associés à une exacerbation des symptômes dépressifs à court et à long terme. De plus, les patients avec une MAB ou un TSA seraient exposés à un risque plus élevé de développer des REP comparativement aux patients schizophrènes<sup>(4)</sup>.

## Neuroleptiques atypiques

La mise en marché de nouveaux neuroleptiques, dits atypiques, nous permet de reconsidérer leur place dans le traitement de la manie associée à la MAB et au TSA. On peut les distinguer des neuroleptiques classiques par leur affinité pour les récepteurs; les neuroleptiques atypiques démontrant un ratio plus élevé d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques par rapport aux récepteurs dopaminergiques. Cette affinité explique pourquoi les neuroleptiques atypiques ne causent pas ou peu de REP et ne sont pas ou peu associés à une augmentation de prolactine. De plus, par définition, un neuroleptique atypique réduit de façon significative les symptômes positifs et négatifs reliés à la schizophrénie<sup>(8)</sup>. L'interprétation des études publiées à ce jour sur les neuroleptiques atypiques dans la manie associée à la MAB et au TSA doit être faite avec précaution puisque la validité est souvent affectée par le faible nombre de patients inclus et la méthodologie employée.

## Clozapine (Clozaril<sup>MD</sup>)

Introduite sur le marché canadien en 1991, la clozapine est le premier neuroleptique de la classe des atypiques. La clozapine possède une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>, adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et histaminergiques H<sub>1</sub> et une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques et muscariniques. Ses caractéristiques pharmacologiques uniques lui confèrent un statut particulier tant par son efficacité dans les cas réfractaires que par son profil d'effets indésirables<sup>(8)</sup>. En effet, la clozapine est associée à un risque important d'agranulocytose, l'incidence frôlant le 1 % lors des trois premiers mois de traitement. Étant donné les conséquences parfois fatales d'une telle réaction, un suivi régulier de la formule sanguine est nécessaire et limite l'utilisation de la clozapine comme traitement de première intention<sup>(9)</sup>.

La clozapine a démontré des propriétés semblables aux stabilisateurs de l'humeur et s'est avérée supérieure aux neuroleptiques classiques et au lithium utilisés seuls dans le traitement de la manie<sup>(1)</sup>. L'étude de Calabrese et al. démontre que la clozapine utilisée en monothérapie est une alternative de traitement intéressante<sup>(10)</sup>. Vingt-cinq patients en manie aiguë associée à la MAB ou au TSA pour lesquels les traitements conventionnels avaient échoué ou étaient mal tolérés, ont reçu de la clozapine en monothérapie. Après 13 semaines, la clozapine s'est avérée efficace chez 18 des 25 patients (72 %) telle que définie par une amélioration marquée sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et chez 8 patients (32 %) en utilisant l'échelle Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). L'échelle YMRS évalue les symptômes maniaques tel que l'agitation psychomotrice et l'échelle BPRS s'attarde davantage à la dimension psychotique et aux troubles de la pensée. Par conséquent, les symptômes maniaques étant souvent résolus plus rapidement, ceci explique la différence des résultats obtenus avec les deux échelles.

La clozapine serait donc plus efficace chez les patients souffrant d'une MAB que chez les patients souffrant de TSA tel que décrit dans la littérature<sup>(10)</sup>. Une méta-analyse publiée en 1995 et regroupant dix études tire des conclusions similaires<sup>(11)</sup>. En effet, la clozapine s'avère efficace et bien tolérée à court et à long terme chez les patients en manie sévère avec éléments psychotiques. Bien que la clozapine semble avoir sa place lorsque les traitements conventionnels ont échoués, l'absence d'études randomisées avec contrôle placebo ne nous permet pas de tirer des conclusions claires.

## Rispéridone (Risperdal<sup>MD</sup>)

Introduite sur le marché canadien en 1993, la rispéridone présente une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub> et une affinité moindre pour les récepteurs adrénergiques et histaminergiques<sup>(8)</sup>. Son indication est reconnue pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, mais son utilisation dans la manie associée à la MAB et le TSA se fait de plus en plus présente. Quelques études rapportent que la rispéridone, lorsque associée à un stabilisateur de l'humeur, offre des propriétés antimaniaques<sup>(12,13)</sup>.

En 1996, Tohen et al. ont étudié la rispéridone en adjuvant à d'autres stabilisateurs de l'humeur dans un contexte de manie psychotique aiguë. Des 13 patients hospitalisés, huit d'entre eux ont eu une amélioration d'au moins 50 % sur l'échelle BPRS et tous ont eu une amélioration d'au moins 25 % après trois semaines de traitement. Des résultats similaires ont été observés en utilisant l'échelle YMRS. La dose moyenne utilisée était de 3,3 mg par jour<sup>(13)</sup>. Parallèlement, dans une étude menée par Ghaemi et al., neuf des 14 patients (64 %) traités pour une MAB ont eu une bonne amélioration selon l'échelle Clinical Global Impression (CGI). L'étude était menée sur une période d'environ six

semaines avec une dose moyenne de rispéridone de 2,75 mg par jour. La majorité de ces patients en manie recevaient également des stabilisateurs de l'humeur<sup>(12)</sup>.

Deux études rapportent des résultats contradictoires à ceux présentés ci-haut. Dwight et al. ont publié une série de cas de huit patients hospitalisés pour un TSA chez lesquels la rispéridone était utilisée en monothérapie. La moitié de ces patients ont expérimenté une exacerbation de leur état maniaque laissant croire aux auteurs l'implication de la sélectivité sérotoninergique de la rispéridone dans l'induction de la manie<sup>(14)</sup>. Dans une étude similaire réalisée par Sajatovic et al., deux des six patients en manie aiguë ont vu leurs symptômes s'aggraver avec la rispéridone utilisée en monothérapie<sup>(15)</sup>. L'interprétation de ces cas doit cependant être nuancée puisqu'ils sont de moins en moins rapportés malgré l'utilisation croissante de la rispéridone. En pratique, la rispéridone est également souvent donnée en adjuvant aux stabilisateurs de l'humeur.

Dans un autre ordre d'idée, Keck et al. se sont penchés sur les éléments pouvant prédire la réponse clinique à la rispéridone. Ils ont étudié rétrospectivement 144 dossiers de patients souffrant de schizophrénie, TSA et de la MAB pour lesquels la rispéridone était débutée depuis au moins deux semaines. Un peu plus de la moitié des patients (62 %) recevaient d'autres médicaments psychotropes en concomitance. Dans l'ensemble, les patients qui démontraient une efficacité modérée à marquée avaient tendance à être plus jeunes, à souffrir de MAB ou TSA de type dépressif et souffrir de cette maladie depuis peu de temps. De plus, ces patients avaient séjourné à l'hôpital moins longtemps que les gens qui n'ont pas répondu à la rispéridone. Finalement, les patients répondaient mieux à la rispéridone lorsque celle-ci était utilisée en adjuvant à des stabilisateurs de l'humeur<sup>(16)</sup>. La place de la rispéridone dans l'algorithme de traitement de la manie associée au TSA et la MAB n'est pas encore clairement définie. Lorsque utilisée à faible dose en adjuvant aux stabilisateurs de l'humeur, la rispéridone semble efficace, mais sa place en monothérapie est plutôt limitée<sup>(16)</sup>.

## Olanzapine (Zyprexa<sup>MD</sup>)

Mise sur le marché canadien en 1997, l'olanzapine possède une structure chimique analogue à la clozapine, mais diffère par ses propriétés pharmacologiques et son affinité pour les récepteurs. L'olanzapine démontre une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> et muscariniques M<sub>1</sub> et une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques, adrénergiques et histaminergiques<sup>(8)</sup>. Contrairement à la rispéridone, l'olanzapine s'avère efficace en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë et apporte des bénéfices pour les patients souffrant de troubles affectifs en phase dépressive<sup>(17)</sup>.

En 1997, Tohen et al. se sont servi des résultats d'une plus grande étude faite auprès de patients schizophrènes afin de réaliser une

sous-étude évaluant l'efficacité de l'olanzapine par rapport à l'halopéridol chez les patients souffrant de trouble affectif. Cette première grande étude avait démontré la supériorité de l'olanzapine par rapport à l'halopéridol pour le contrôle des symptômes dépressifs. Dans la sous-analyse, ces auteurs s'intéressaient à cinq concepts de l'échelle BPRS, soit la désorganisation, la grandiosité, l'hostilité, l'excitement et la désorientation. L'olanzapine s'est avérée aussi efficace que l'halopéridol chez les patients en manie<sup>(6)</sup>. L'olanzapine aurait donc une place dans la phase dépressive des troubles affectifs, mais sa place dans le traitement aigu des épisodes maniaques restait à être confirmée.

Récemment, une étude randomisée à double insu avec contrôle placebo visant à comparer l'efficacité de l'olanzapine par rapport au placebo chez 139 patients en manie aiguë a été publiée. Dans l'ensemble, l'olanzapine s'est avéré supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration des symptômes maniaques avec une réponse clinique chez 48,6 % des patients sous olanzapine comparé à 24,2 % pour les patients sous placebo. L'utilisation d'une benzodiazépine en adjuvant était permise et la dose moyenne utilisée d'olanzapine était de 15 mg par jour. Cette étude supporte l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement de la manie<sup>(18)</sup>.

Comme dans le cas de la rispéridone, certains auteurs se sont attardés aux éléments pouvant prédire la réponse clinique à l'olanzapine. Une évaluation rétrospective de 150 dossiers médicaux de patients atteints de MAB, dépression majeure avec éléments psychotiques, schizophrénie, TSA et de psychose a permis de tracer le profil type d'un patient répondant à l'olanzapine. Les patients démontrant une réponse modérée à marquée avaient tendance à être plus jeunes, de sexe féminin et souffrir de MAB depuis peu. De plus, ces patients étaient hospitalisés et prenaient l'olanzapine depuis moins longtemps<sup>(19)</sup>.

## Quétiapine (Seroquel<sup>MD</sup>)

La quétiapine est le plus récent des neuroleptiques atypiques. À ce jour, une seule étude adressant l'efficacité de la quétiapine chez les patients souffrant de MAB a été publiée. Une analyse rétrospective de seize cas démontre que 33 % des patients ont répondu par une amélioration modérée à marquée sur l'échelle CGI<sup>(20)</sup>. Étant donnée les lacunes méthodologiques et le petit nombre de patients inclus, il est impossible pour l'instant de tirer des conclusions claires. D'autres études sont nécessaires.

## Conclusion

La publication des études faites à ce jour sur les neuroleptiques atypiques supporte la place de ces nouveaux agents dans le traitement de la manie associée à la MAB et au TSA. La faible qualité méthodologique et l'absence de comparaison entre deux

agents nous incite cependant à la prudence lorsqu'on doit déterminer un agent de premier choix. Bien que l'olanzapine et la rispéridone soient les deux neuroleptiques les plus utilisés grâce à leur innocuité et aux études publiées à ce jour, il n'y a pas de consensus quant à l'agent à privilégier. L'expérience clinique et la réalisation d'études comparatives supplémentaires nous aidera à définir précisément la place des neuroleptiques atypiques dans le traitement de la manie associée à la MAB et au TSA.

**Préparé par :** Karina Gauthier, résidente en pharmacie au CHUL du CHUQ

**Revisé par :** Dr Yvon Garneau, psychiatre et Sonia Boulanger, pharmacienne au CHUL du CHUQ

#### Références :

- Hirschfeld RMA. Schizoaffective disorder and psychotic mania. *Psychiatric Annals* 1996; 26(suppl 7) : S435-9
- Dieperink ME et Sands JR. Bipolar Mania with psychotic features : diagnostic and treatment. *Psychiatric Annals* 1996; 26 : 633-7
- Daly I. Mania. *Lancet* 1997; 349 : 1157-60
- McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. Mania, Psychosis, and Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 3) :14-50
- Tohen M et Grundy S. Management of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 5) :31-4
- Tohen M, Zarate CA. Antipsychotic Agents and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 1): 38-49
- Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DRS, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 1997;42(suppl 2) : 79S-86S
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical Antipsychotics Part I: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Efficacy. *Ann Pharmacoth* 1999;33 :73-85
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR, Parker NG. Atypical Antipsychotics Part II : Adverse Effects, Drug Interactions, and Costs. *Ann Pharmacoth* 1999;33 :210-7
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Raaport DJ, Fraust CJ, Thompson Paet al. Clozapine of treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153(6) :759-64
- Zarate CA, Tohen M et Baldessarini J. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56 :411-7
- Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF et Truman CJ. Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. *Can J Psychiatry* 1997;42 :196-9
- Tohen M, Zarate CA, Centorrino F, Hegarty JJ, Froeschl M et Zarate SB. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57 :249-53
- Dwight MM, Keck PE, Stanton SP, Strakowski SM, McElroy SL. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment in schizoaffective disorder. *Lancet* 1994; 344 :554-5
- Sajatovic M, DiGiovanni SK, Bastani B, Hattab H, Ramirez LF. Risperidone therapy in treatment refractory acute bipolar and schizoaffective mania. *Psychopharmacol Bull* 1996;3 :55-61
- Keck PE, Wilson DR, Strakowski SM, McElroy SL, Kizer DL, Balistreri Tmet al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56 :466-70
- Ghaemi SN, Goodwin FK. Use of atypical antipsychotic agents in bipolar disorder and schizoaffective disorders : review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19(4) :354-61
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SI et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156 :702-9
- Zarate CA, Narendran R, Tohen M et al. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;59 :24-8
- Gahemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder : a case series. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11(3) :137-40

*Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.*