

## Traitement des troubles bipolaires : le consensus texan

Alain Bottéro

L'état du Texas a rendu obligatoires la définition et l'application de règles consensuelles pour le traitement des troubles psychiatriques dans les institutions de soin financés par les fonds publics. L'objectif est ambitieux. Est-il seulement réalisable ? Ce n'est pas certain. Le défi a pourtant été relevé par un groupe de psychiatres texans : depuis deux ans on assiste à la publication régulière de leurs propositions consensuelles pour le traitement des affections psychiatriques les plus sévères. Après les schizophrénies (1), vient le tour des troubles bipolaires. Ceux-ci ont fait l'objet d'une conférence de consensus solennelle, à Dallas en août 2000. Experts psychiatres, mais aussi médecins généralistes, directeurs d'hôpitaux, patients et familles y participaient. Le résultat de leurs travaux vient tout juste de paraître (2). Il vaut la peine d'y jeter un œil.

Les auteurs reconnaissent qu'ils n'ont finalement pu traiter qu'un seul aspect du problème : celui des options médicamenteuses. Il est vrai que c'est celui qui se prête le plus à une formalisation du type réponse/non réponse. C'est aussi celui qui intéresse le plus les généreux donateurs... Tous les autres aspects du traitement des troubles bipolaires ne sont pas abordés. Ils sont supposés acquis par le lecteur-prescripteur de ces "guidelines", censé les intégrer aux arbres de décisions qui lui sont proposés. Est-ce si évident ? Rien n'est moins sûr. La méthode paraît problématique en particulier pour tout ce qui touche aux non-réponses thérapeutiques. Celles-ci demandent en effet que soit soigneusement approfondi l'ensemble du contexte affectif et social qui les accompagne. Leur gestion purement médicamenteuse expose plus que jamais au risque d'une pérennisation : on se cantonne dans l'application bornée d'un algorithme rigide, on en oublie qu'il existe des raisons non-chimiothérapeutiques de "résister" à un traitement. C'est malheureusement le risque d'une schématisation par trop poussée en termes uniquement médicamenteux de la prise en charge thérapeutique. Un risque probablement inhérent à ce type de travaux. Il faut bien qu'ils existent, malgré tout. Ne serait-ce que pour que nous en mesurions mieux les limites.

Le consensus texan aboutit donc à deux algorithmes principaux : l'un concerne le traitement d'attaque des états d'excitation (manie et hypomanie), l'autre celui des dépressions bipolaires majeures. Est délibérément laissé de côté le problème thérapeutique des cycles rapides, étant donné le manque de données touchant à cet aspect très particulier des troubles bipolaires. Ces deux algorithmes renvoient à une série de recommandations complémentaires pour le traitement d'entretien qui doit leur

faire suite, ainsi que pour le traitement préventif des rechutes à long terme. La règle que se sont donnée les auteurs pour établir une hiérarchie dans les diverses options médicamenteuses est de privilégier, autant que faire se peut, le rapport efficacité/tolérance. Les arbres de décision proposés obéissent à un modèle d'intervention graduelle, par paliers successifs de non-réponse. En voici la substance essentielle.

### I – L'algorithme texan pour le traitement de la manie (et de l'hypomanie)

#### 1. Le premier palier d'intervention recommande une monothérapie

Trois situations cliniques sont distinguées :

**a) La manie euphorique typique.** Le choix se fait entre le lithium, le divalproex et l'olanzapine.

Ce choix appelle au moins deux commentaires :

- Le divalproex (*Depakote*<sup>®</sup>) est ici privilégié du fait de sa meilleure tolérance digestive. Mais une publication seulement (3) vient appuyer ce point de vue. C'est peu. Rappelons qu'on a tout lieu de penser que son efficacité ne diffère en rien de celle du valproate de sodium (*Depakine*<sup>®</sup>) et, en France, de celle de notre bon vieux valpromide (*Dépamide*<sup>®</sup>).

- L'olanzapine est proposée à ce stade du fait d'essais thérapeutiques récents qui ont convaincu la FDA (*Food & Drug Administration* : l'autorité américaine qui régule les mises sur le marché) de son efficacité dans la manie. Toutefois une partie des experts ayant participé à la conférence était réticente à la proposer en première intention, au motif que l'on manque de recul dans son utilisation dans la manie et qu'elle est grevée d'un certain nombre d'effets indésirables problématiques : prise de poids, diabète.

**b) Les manies mixtes ou dysphoriques :** ici le choix de première intention est réduit au divalproex ou à l'olanzapine, car le lithium serait moins régulièrement efficace dans les formes mixtes. (Mêmes commentaires que précédemment.)

**c) Les manies psychotiques :** le choix se fait entre lithium, divalproex ou olanzapine.

- En cas réponse partielle/insuffisante à la monothérapie qui précède, il est recommandé de passer à une bi-thérapie : association de deux parmi les trois agents conseillés à ce premier palier. Cette alternative est retenue, de préférence à un changement de molécule,

uniquement en cas d'absence de signes d'intolérance. Dans le cas contraire, il est préférable de changer pour le troisième antimaniaque disponible.

- Cas particulier : pour les manies psychotiques qui ne répondent pas à la monothérapie, il est conseillé de passer directement au 4<sup>e</sup> palier (voir ci-après).

## 2. Deuxième palier d'intervention, en cas de non-réponse : bi-thérapie.

Sont possibles les associations *lithium ou anticonvulsivant + anticonvulsivant*, ou *lithium ou anticonvulsivant + antipsychotique atypique*. Le choix est libre parmi les cinq produits suivants : lithium, divalproex, oxcarbazépine, olanzapine, rispéridone.

### Commentaires :

- L'oxcarbazépine est une molécule structurellement semblable à la carbamazépine qui ne produit pas de métabolite époxyde, lequel serait responsable de la toxicité et des phénomènes d'intolérance de la carbamazépine. Son efficacité est identique dans les épilepsies et le "serait" des troubles bipolaires. Le conditionnel est de rigueur car ce point n'est pas encore formellement démontré. L'oxcarbazépine a pour elle d'être mieux tolérée et de ne pas nécessiter de surveillance des taux plasmatiques. Devant l'absence de données, une partie des experts estime précipitée l'inclusion de l'oxcarbazépine à la place de la carbamazépine dans l'algorithme, ce d'autant que cette dernière a non seulement fait la preuve de son efficacité, mais qu'il existe aujourd'hui un consensus général pour l'associer en cas de non-réponse à ce stade.
- La rispéridone est incluse à ce palier, en précisant qu'on manque encore d'essais thérapeutiques qui en confirment l'efficacité dans cette indication.

**3. Troisième palier**, toujours en cas de non-réponse à l'étape précédente : il est recommandé de procéder à une autre association entre les mêmes produits proposés au palier précédent.

**4. Quatrième palier**, en cas de non-réponse : associer deux agents, dont cette fois un antipsychotique atypique dans tous les cas.

Soit : *lithium ou anticonvulsivant* (les mêmes que précédemment) + *antipsychotique atypique*, avec une sélection plus grande pour ce dernier : olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone sont possibles.

- L'efficacité de la quétiapine et celle de la ziprasidone sont démontrées, mais de façon moins nette que celle de l'olanzapine dans cette indication.
- Pour une manie psychotique, en cas de non-réponse/réponse insuffisante au premier palier d'intervention, on passe directement à ce 4<sup>e</sup> niveau (adjonction d'un antipsychotique atypique à la monothérapie).

**5. Cinquième palier**, en cas de non-réponse : **tri-thérapie**

Soit *lithium + anticonvulsivant* (divalproex ou oxcarbazépine) + *un antipsychotique atypique* (parmi olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone).

**6. Sixième palier**, en cas de non-réponse : choix entre l'ECT et une **tri-thérapie à la clozapine** (*lithium + anticonvulsivant + clozapine*).

**7. Septième palier (!)** : Au choix, topiramate, association de deux antipsychotiques atypiques, neuroleptiques classiques, lamotrigine, etc. Bref, au petit bonheur la chance...

Le moins qu'on puisse dire, c'est que cet algorithme est loin d'être parfait. Son consensus s'étend peut-être jusqu'aux rives du Rio Grande, mais risque d'avoir du mal à traverser intact l'Atlantique. Il appellerait beaucoup de commentaires. Remarquons simplement ici que s'il faut compter 4 à 6 semaines pour se faire une opinion de l'absence d'efficacité de chaque stratégie proposée, un patient vraiment réfractaire a toutes les chances de subir une année entière d'essais variés, avant d'avoir épuisé toutes les combinaisons possibles. Son seul espoir : la probabilité d'une guérison spontanée augmente avec un tel délai...

## II – L'algorithme texan pour le traitement des dépressions des troubles bipolaires de type I

Les auteurs prennent d'abord soin de rappeler que l'on ne dispose que de très peu de travaux contrôlés dans cette indication : si le traitement des dépressions, entendues au sens nosographique large, est bien documenté, celui des dépressions bipolaires l'est beaucoup moins. L'algorithme est donc à prendre avec souplesse. Une règle fondamentale commande ses propositions : pas d'antidépresseur sans thymorégulateur, du fait d'un risque de virage thymique. Avec un corollaire : si des symptômes d'excitation apparaissent sous antidépresseur, interrompre l'antidépresseur et ajuster le thymorégulateur.

**Pallier 1** : démarrer, ou optimiser (↑ ou ↓) le thymorégulateur.

(En sachant qu'il n'y a pas d'étude contrôlée documentant l'effet d'un ajustement posologique.)

**Pallier 2** (en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante) : associer un antidépresseur inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS ; choix entre fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, citalopram), ou du bupropion à libération prolongée, ou de la lamotrigine.

#### Commentaires :

- En France, le bupropion n'est pas admis dans cette indication, et sa forme LP indisponible. Nos confrères texans recommandent cette forme galénique en raison de sa meilleure tolérance clinique.
- La lamotrigine expose à de sérieuses complications : rashes cutanés fréquents, habituellement sans conséquence, mais qui peuvent dégénérer en syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique). Cette redoutable complication dépendrait du rythme d'instauration posologique : respecter les paliers.

**Pallier 3** : plusieurs options peuvent être discutées à ce stade :

- Adjonction de lithium
- Changement d'antidépresseur. On a le choix entre un autre des 5 ISRS proposés au palier précédent, la venlafaxine et la néfazodone (indisponible en France).
- Adjonction de lamotrigine à l'antidépresseur du palier précédent.
- Adjonction d'un ISRS si lamotrigine au palier précédent.

**Pallier 4** : associer deux antidépresseurs de classes différentes, choisis parmi les ISRS, le bupropion LP, la néfazodone, la venlafaxine, et même la lamotrigine (considérée comme un anticonvulsivant doué de propriétés antidépresseuses), en se méfiant des interactions...

**Pallier 5** : Deux alternatives : changer l'antidépresseur pour un IMAO classique (précautions d'usage), ou rajouter un antipsychotique atypique.

**Pallier 6** : soit l'alternative non pratiquée au pallier précédent, soit l'ECT, soit un traitement empirique faisant appel à l'un des candidats suivants : inositol, agonistes dopaminergiques, psychostimulants, L-thyroxine, neuroleptiques conventionnels, tricycliques, acides gras oméga-3, acupuncture, oestrogènes, etc.

Ces deux algorithmes sont complétés par un manuel *ad hoc*, qui précise les règles d'usage et un ensemble de recommandations non spécifiques concernant le traitement médicamenteux des symptômes annexes, tels que l'insomnie, l'anxiété, l'agitation, etc.

### III – Recommandations pour le traitement d'entretien

#### 1. Manie et hypomanie

- Poursuivre au moins trois mois le traitement auquel le sujet a répondu à la posologie qui s'est montrée active en aigu.
- Après ECT, relais par un antimaniaque.

#### 2. Dépression bipolaire

- Poursuivre au moins trois mois le traitement auquel le sujet a répondu à la posologie qui s'est montrée active en aigu.
- Après ECT, relais par un thymorégulateur.

### IV – Recommandations pour le traitement au long cours

1. Nos confrères texans ne plaisaient pas avec les troubles bipolaires maniaques. Ils recommandent de prescrire "à vie" un antimaniaque (à la plus petite dose possible) à partir de deux accès maniaques, voire même à partir d'un seul, lorsque celui-ci a été particulièrement sévère, ou qu'il survient dans un contexte d'antécédents familiaux de troubles bipolaires ou de trouble dépressif majeur. (On se demande si avec de tels critères tout le Texas ne pourrait pas se retrouver un jour sous traitement thymorégulateur.)

2. Pour un premier épisode de manie dépourvu d'antécédents familiaux de trouble bipolaire et de trouble dépressif majeur, il est possible d'envisager une diminution progressive du traitement, suivie de son arrêt, après 6 mois de rémission.

En dépit de tous leurs efforts pour tendre à l'objectivité scientifique, les conférences de consensus semblent vouées à rester enracinées dans la culture médicale de leurs experts. Cette conférence sur les troubles bipolaires offre malgré tout plus d'un intérêt. Elle met en ordre nombre de données éparses, quitte à privilégier systématiquement les produits qui sont dans l'air du temps (comme par hasard, ceux dont les fabricants étaient les bailleurs de fonds de la conférence). Elle a le mérite de privilégier un format décisionnel. Elle permet de réviser nos routines de prescription. C'est déjà ça. Libre à nous d'adapter ses recommandations à notre pratique.

### REFERENCES

1. Miller A.L., Chiles J.A., Chiles J.K., Crismon M.L., Rush A.J., Shon S.P. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 649-657.
2. Suppes T. et coll. Report of the texas consensus conference panel of medication treatment disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 288-299.
3. Zarate C.A. Jr, Tohen M., Narendran R. et coll. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid : a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 232-236.