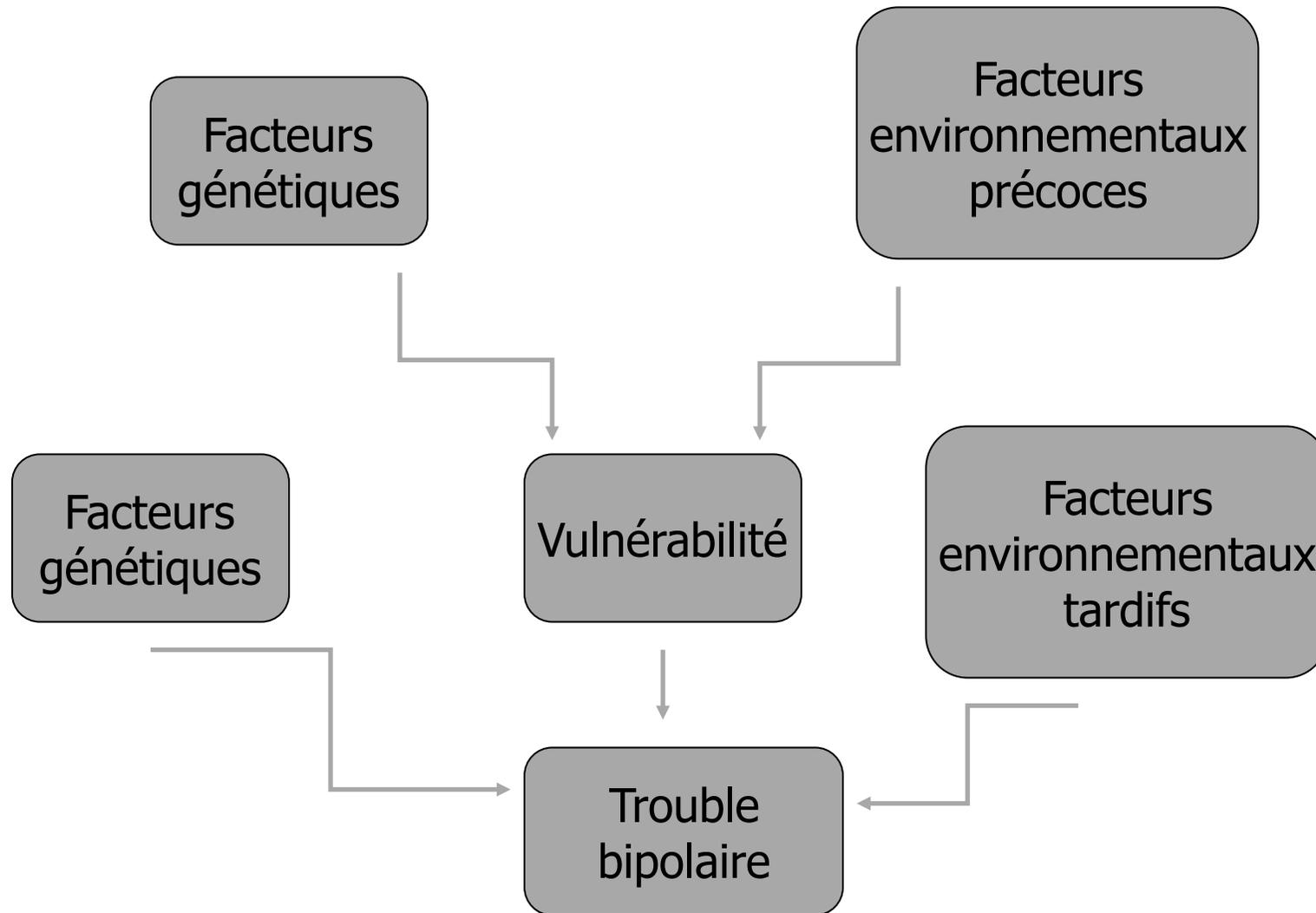


Etiologie du trouble bipolaire



Hypothèses psychobiologiques

- Origines biologiques et génétiques incontournables
- Facteurs psychosociaux
 - Rôle dans le développement du trouble
 - Rôle dans l'évolution du trouble
 - Le plus souvent le 1^{er} épisode est précédé d'une situation environnementale stressante

 - Événements de vie et facteurs de stress environnementaux (deuil, déménagement, mariage, naissance, promotion professionnelle, perte d'activité, séparation...)
 - Personnalité pré-morbide
 - Facteurs cognitifs (troubles du jugement)

Traitement

- Plusieurs objectifs:
 - Sécurité du patient
 - Évaluation diagnostique complète
 - Plan thérapeutique contre les symptômes actuels et pour le bien-être à long terme
- 3 phases de traitement:
 - Traitement de l'épisode aigu
 - Traitement d'entretien (qui s'étend de la rémission clinique au point de rémission spontanée qui serait obtenue sans traitement donc 6 à 12 sem. pour manie et 9 à 12 mois pour EDM)
 - Traitement prophylactique

Traitement d'un épisode maniaque aigu

- Principalement pharmacologique:
 - lithium
 - anticonvulsivants si intolérance, contre-indication ou échappement au lithium
- Restaurer un sommeil normal afin de prévenir aggravation de l'épisode
 - BZD en début de traitement
- En cas d'intensité sévère avec agitation psychomotrice
 - neuroleptiques à visée anxiolytique et sédative
- Traitement adjuvant pour contrôler, si nécessaire, les caractéristiques psychotiques intenses, l'irritabilité
 - antipsychotiques (amisulpride, olanzapine, rispéridone, clozapine)
- Un traitement efficace est généralement maintenu pendant la phase d'entretien voire de prophylaxie en ↓ les sédatifs au maximum.

Un traitement introduit en phase aigue est le plus souvent maintenu au long cours

- Acute and long-term treatment of mania.

Vieta E, Sanchez-Moreno J. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(2):165-79.

- En pratique clinique, la combinaison est plus souvent la règle que l'exception.
- Le traitement de la manie aigue mérite une vision à long terme.
- Quand on prend des décisions thérapeutiques, la tolérance doit être une préoccupation majeure, car les différences de tolérance pourraient excéder les différences d'efficacité.

Associations de traitements

- Recommandations APA
 - Associations recommandées pour manie/état mixte sévère ou survenant malgré un traitement de maintenance
- Associations
 - Synergie thérapeutique, contrôle plus rapide des symptômes (sécurité du patient)
 - Augmentation des effets indésirables => adaptation des doses
 - Interactions médicamenteuses
- Associations approuvées par la FDA dans la manie (RCT)
 - Manie: AP2G (olanzapine, risperidone, quéliapine, aripiprazole) + lithium ou divalproate de sodium
 - Maintenance: Quéliapine + lithium ou divalproate de sodium

Tolérance des antipsychotiques au long cours

- Sédation
 - Utile à court terme
 - Inconvénient à moyen et long termes
- Tolérance à moyen terme
 - Désordres métaboliques
 - Neutropénie
- Tolérance à long terme
 - Dyskinésies tardives
 - Effet dépressogène des AP1G

Tolérance des antipsychotiques au long cours

Table 3. Weight gain during randomized maintenance trials: pooled data

Studies	Treatments	Number randomized	N (%) with weight gain	Ratio
Bowden et al. 2000 (17); Bowden et al. 2003 (44); Calabrese et al. 2003 (45)	Lithium Placebo	261 262	29 (11.1) 16 (5.7)	1.9
Bowden et al. 2000 (17)	Valproate Placebo	187 94	39 (20.8) 7 (7.4)	2.8
Bowden et al. 2003 (44); Calabrese et al. 2003 (45)	Lamotrigine Placebo	279 188	21 (7.5) 16 (5.3)	1.4
Keck et al. 2007 (48)	Aripiprazole Placebo	60 61	12 (20.0) 3 (4.9)	4.1
Tohen et al. 2006 (47)	Olanzapine Placebo	224 133	36 (16.1) 3 (2.2)	7.3
Tohen et al. 2005 (49)	Olanzapine Lithium	214 217	64 (29.8) 21 (9.6)	3.0
Bowden et al. 2003 (44); Calabrese et al. 2003 (45)	Lithium Lamotrigine	166 279	17 (10.2) 21 (7.5)	1.8
Bowden et al. 2000 (17); Calabrese et al. 2005 (50)	Valproate Lithium	215 128	40 (18.6) 13 (10.3)	1.6
Tohen et al. 2003 (51)	Olanzapine Valproate	125 128	31 (24.8) 15 (11.9)	2.1
Tohen et al. 2004 (52)	MS + olanzapine MS + placebo	51 48	14 (27.4) 3 (6.2)	4.4
Langosch et al. 2008 (53)	Quetiapine Valproate	14 12	6 (42.9) 2 (16.7)	2.6

Tolérance des antipsychotiques au long cours

- Prise de poids = un des 1ers motifs d'arrêt de traitement par les patients
- 20 à 30 ans de vie perdus
 - Mortalité CV
 - Facteurs de risque modifiables chez les patients souffrant de trouble bipolaire
 - Obésité: 21-49%
 - Tabac: 54-68%
 - Hyperglycémie: 8-17%
 - HTA: 35-39%
 - Dyslipidémie: 23%

Choix du thymorégulateur en fonction de la tolérance

	avantages	inconvénients
lithium	Neuroprotecteur Action anti-suicide Action dans l'impulsivité Bonne tolérance à long terme Efficacité à long terme démontrée	Marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance rigoureuse
anticonvulsivants	Plus simples d'utilisation	Térogénèse sauf lamictal

Risque tératogène des anticonvulsivants

Table 2. IQ Scores of Children at 3 Years of Age According to In Utero Exposure to Antiepileptic Drugs.^a

Variable	Carbamazepine (N = 73)	Lamotrigine (N = 84)	Phenytoin (N = 48)	Valproate (N = 53)
Mean IQ (95% CI)†	98 (95–102)	101 (98–104)	99 (94–104)	92 (88–97)
Mean difference in IQ from valproate group (95% CI)‡	6 (0.6–12.0)	9 (3.1–14.6)	7 (0.2–14.0)	
P value§	0.04	0.009	0.04	

* The results are based on regression models for the intention-to-treat population (309 children). See Table 1 in the Supplementary Appendix for full results of the regression models. IQ at 3 years of age was imputed for 77 of the original 309 children born alive who were not assessed at that age (1 of these children died from severe heart malformation, 6 were enrolled in the NEAD study from the United Kingdom study after they had reached 3 years of age, 31 withdrew before 3 years of age, and 39 did not present for testing).

† Least-squares means from the primary analysis are given after adjustment for maternal IQ and age, antiepileptic-drug dose, infant's gestational age at birth, and maternal preconception use of folate.

‡ Although the confidence intervals for carbamazepine and phenytoin overlap with the confidence interval for valproate, the confidence intervals for the differences between carbamazepine and valproate and between phenytoin and valproate do not include zero.

§ P values are for the comparison with the valproate group. P values from tests of the null hypothesis of no difference from the valproate-group mean were adjusted for multiple comparisons.²³

Risque tératogène des anticonvulsivants

	Sample size	Congenital malformation up to birth to 2 months	Congenital malformation up to 1 year	Number seizure free (%)
Carbamazepine				
<400	148	2 (1.3%, 0.16-4.80)	5 (3.4%, 1.11-7.71)	95 (64%)
≥400 to <1000	1047	34 (3.2%, 2.26-4.51)	56 (5.3%, 4.07-6.89)	699 (67%)
≥1000	207	16 (7.7%, 4.48-12.25)	18 (8.7%, 5.24-13.39)	129 (62%)
Lamotrigine				
<300	836	14 (1.7%, 0.92-2.79)	17 (2.0%, 1.19-3.24)	562 (67%)
≥300	444	16 (3.6%, 2.07-5.79)	20 (4.5%, 2.77-6.87)	303 (68%)
Phenobarbital				
<150	166	7 (4.2%, 1.71-8.50)	9 (5.4%, 2.51-10.04)	117 (71%)
≥150	51	7 (13.7%, 5.70-26.26)	7 (13.7%, 5.70-26.26)	35 (69%)
Valproic acid				
<700	431	18 (4.2%, 2.49-6.52)	24 (5.6%, 3.60-8.17)	306 (71%)
≥700 to <1500	480	43 (9.0%, 6.56-11.88)	50 (10.4%, 7.83-13.50)	316 (66%)
≥1500	99	23 (23.2%, 15.33-32.79)	24 (24.2%, 16.19-33.89)	63 (63%)

Data are events (rate, 95% CI) unless otherwise stated.

Table 2: Number of offspring with malformations for the four monotherapies at different doses at conception (mg per day)

Traitement d'un épisode dépressif aigu

- Haut risque de virage de l'humeur:
 - Lithium, divalproate de sodium, valpromide, carbamazépine
 - Lamotrigine
 - Quétiapine
 - Hormones thyroïdiennes
- Indication d'un antidépresseur:
 - Pas en première intention
 - Aucun signe de mixité
- Si antidépresseur indispensable:
 - Plutôt ISRS
 - Toujours de façon concomitante avec un thymorégulateur
 - 2 manières de faire
 - Arrêt progressif après la stabilisation du fait du risque de virage et de cycles rapides
 - Poursuite au long cours
- En cas de résistance : ECT
- En cas de caractéristiques psychotiques
 - association éventuelle avec antipsychotiques (amisulpride, olanzapine, rispéridone, clozapine)

Traitement prophylactique (1)

- Indications: type, fréquence, nombre total et sévérité des 1ers épisodes
 - Patients hospitalisés
 - 2 épisodes
 - Début brutal des 1ers épisodes maniaques
 - 1er épisode de type maniaque ou sexe masculin: ↑ risque manie
 - Insight, observance, environnement familial
 - Risque suicidaire
- Un traitement prophylactique d'environ 5 ans est nécessaire pour éviter un nouvel épisode thymique
- Lithium ou, si résistance, intolérance ou contre-indication, anticonvulsivants

Le lithium : Téralithe ou Neurolithium (1)

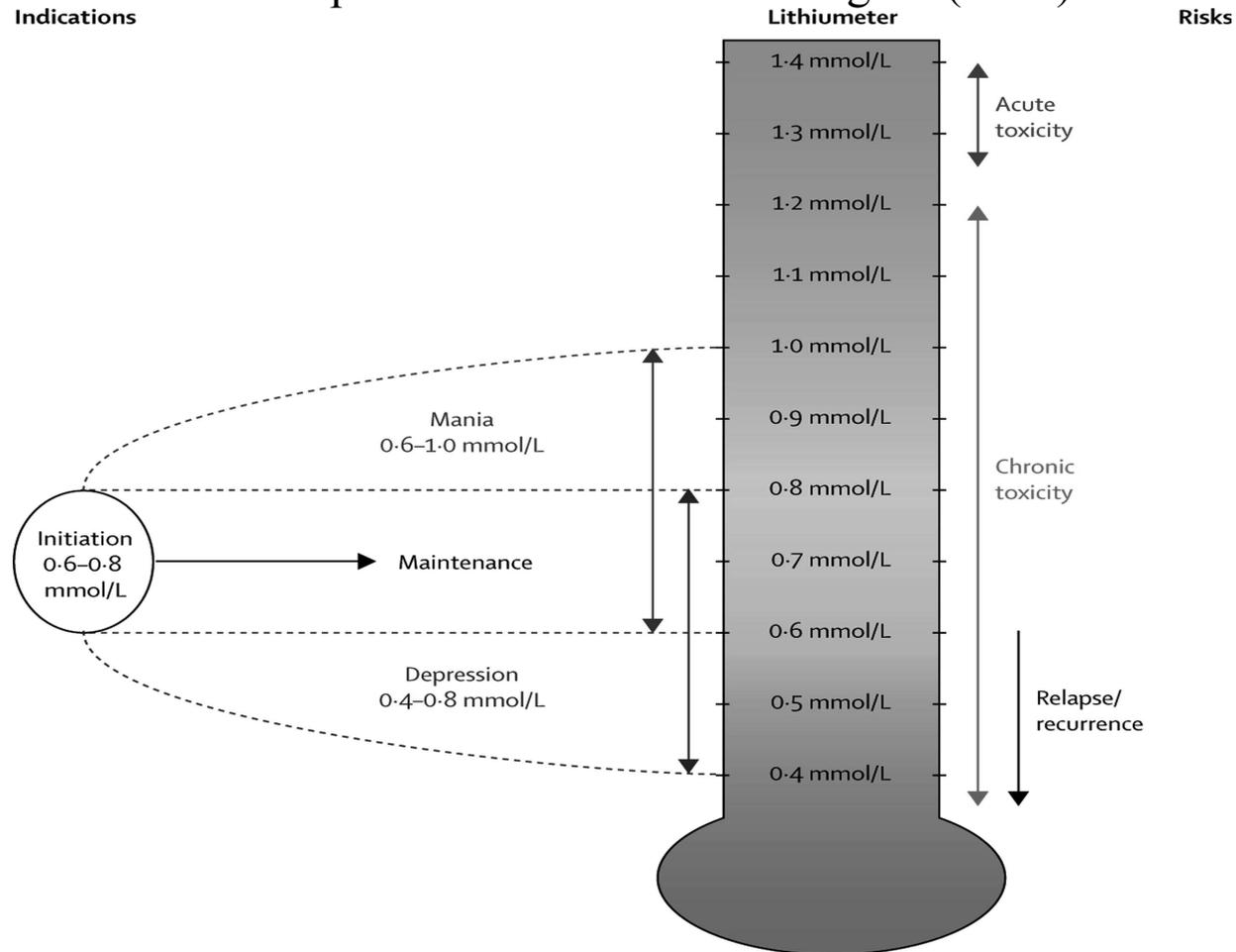
- Délai d'efficacité
 - 2 à 3 semaines dans épisode maniaque
 - 3 à 4 semaines dans épisode dépressif
- Taux de réponse: 50 à 75%
- Posologie corrélée à la lithiémie
 - 0,8 à 1 mEq/l en phase aiguë
 - 0,5 à 1 mEq/l en prophylaxie
- Premier temps: surveillance 1 à 2 fois/semaine puis tous les mois puis tous les 2-3 mois
- Bilan pré-lithium:
 - β HCG
 - Fonction rénale, ionogramme sanguin, HLM, protéinurie
 - TSH
 - ECG, EEG
- Effets secondaires:
 - Précoces et transitoires: nausées, vomissements, soif, tremblements
 - Tardifs et durables: Tremblements d'action, sd polyuro-polydypsique, prise de poids
 - Toxicité directe : Hypothyroïdie et insuffisance rénale → surveillance tous les 6 mois

Le lithium : Téralithe ou Neurolithium (2)

- Tout patient sous lithium doit connaître:
 - Les circonstances → ↑ lithiémie
 - Intervention chirurgicale (↓ posologie 3 jours avant de moitié)
 - Régime diététique → déplétion en Na
 - Activité physique → déshydratation
 - Clairance rénale ↓ selon état clinique et âge
 - Pendant grossesse et en post partum
 - Interactions médicamenteuses: AINS, diurétiques, IEC...
 - Les signes de surdosage
 - Aggravation des tremblements
 - Nausées, vomissements
 - Diarrhée
 - Fasciculations, vertiges, lipothymie
 - Incoordination motrice et troubles de la vigilance
 - Coma puis mort
- Risques
 - Surdosage
 - Rechute à l'arrêt: 50% à 5 mois et 90% à 18 mois
 - Rebond à l'arrêt → progressif

The optimum lithium plasma concentrations for the treatment of bipolar disorder and those associated with the risks of toxicity and relapse.

Adapted from Malhi and colleagues (2011)



Les anticonvulsivants: la carbamazépine

- Activité antimaniaque propre, et antidépressive mais modérée
- Activité prophylactique maniaque et dépressive
- Indication: échec du lithium
- Fourchette thérapeutique: 6 à 10 mEq/l, 6 à 8 en prophylaxie
- Effets secondaires:
 - Somnolence, vertiges, anorexie, diarrhée ou constipation, sécheresse buccale, céphalées, diplopie
 - Leucopénie, thrombopénie, anémie, agranulocytose → surveillance régulière toutes les 3 semaines puis tous les 3 mois
 - Cytolyse hépatique → surveillance régulière
 - Réactions cutanées allergiques
- Nombreuses interactions médicamenteuses

Les anticonvulsivants: Dépakote et Dépamide

- Taux plasmatique: 50 à 100 $\mu\text{g/l}$
- Quelques interactions médicamenteuses
- Effets secondaires:
 - Somnolence
 - Confusion
 - Nausées, vomissements, épigastralgie, tremblements, alopécie (zinc et sélénium)
 - Rares: hépatite, thrombopénie
- En France l'indication du Dépakote est limitée au traitement de la manie en cas d'échec du lithium

Les anticonvulsivants: Lamictal

- Action antidépressive et thymorégulatrice
- Pas d'action antimaniaque
- AMM
 - Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs
 - Pas indiqué dans les épisodes aigus en France
- Posologie quotidienne 100 - 400 mg /jour
- Principal effet secondaire
 - Effet cutané dans les 8 premières semaines
 - Majorité bénigne mais parfois très grave (1 patient / 1000 traités)
 - Schéma posologique très progressif surtout en cas d'association au dépakote

Les antipsychotiques

- AMM dans le trouble bipolaire
 - Olanzapine
 - Déc 2002: « traitement des épisodes maniaques modérés à sévères »
 - Juin 2004: « prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement lors d'un épisode maniaque »
 - Risperidone
 - Avril 2006: « traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés et sévères ».
 - Abilify: Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et prévention des récurrences maniaques chez les patients chez des patients ayant fait l'expérience d'épisodes maniaques de manière prédominante et ayant répondu à ces médicaments lors d'un épisode maniaque antérieur.
- Effets secondaires
 - Syndromes extra pyramidaux
 - Effets endocriniens
 - Impact métabolique: prise de poids, diabète, dyslipidémies

Surveillance du risque métabolique sous antipsychotique

	Initiation	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	Chaque année
Antécédents	x					
Poids	x	x	x	x	x	Tous les 3 mois
Tour de taille	x					x
BMI	x					x
NFS	x					x
Glycémie	x			x		x
Na / K	x					x
Triglycérides	x			x		x
Cholestérol	x			x		x
TGO /TGP	x					x
TA	x			x		x
TA debout	x			x		x
ECG, FC, QTc	x					x

Mesures de protection

- Risques sociaux et vitaux
- Mesures de protection
 - Sauvegarde de justice
 - Curatelle
- Mesures d'hospitalisation éventuellement assorties de mesures de contrainte.

Psychoéducation

1) *Conscience du trouble*

- Information sur sémiologie, facteurs étiologiques, facteurs déclenchant des rechutes, évolution et pronostic

2) *Détection précoce des prodromes d'une rechute*

- Objectif = détecter précocement les rechutes afin de permettre une intervention anticipée.

3) *Amélioration de l'adhésion pharmacologique*

- Objectif = améliorer l'adhésion du patient au traitement psychiatrique pour améliorer l'efficacité des traitements pharmacologiques, qui contribuent à améliorer l'évolution des patients et prévenir le risque suicidaire.
- Informations sur les médicaments, explications / essais cliniques et méthode scientifique, risques associés à l'arrêt du traitement

4) *Régularisation des habitudes*

- éviter les abus de substances, les excitants
- régularité du sommeil, registre de sommeil, 7 à 9h de sommeil la nuit et max 30 min de sieste
- sport régulier (sauf dans rechutes maniques ou hypomaniaques)
- emploi qui permette une certaine stabilité des horaires
- alimentation : pas de régime restrictif