

Traitement des troubles bipolaires : quels usages de la pharmacopée thymorégulatrice

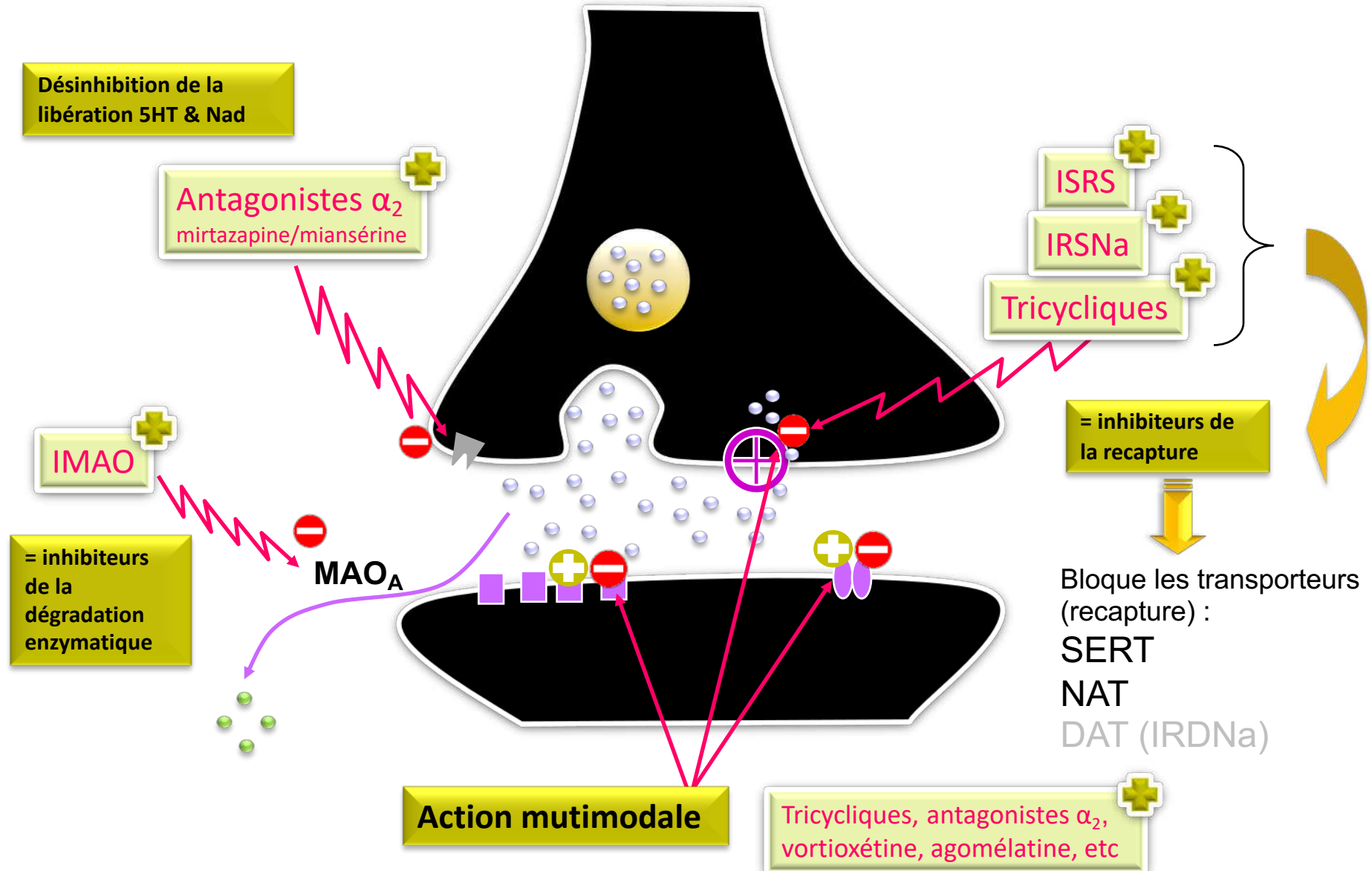
UTILISATION DES ANTIDEPRESSEURS



#Antidépresseurs & bipolarité en 30'

- **Pharmaco**
- **Quelles recos d'usage ?**
 - Episode maniaque
 - ATD & Dépression bipolaire
 - Dépression TBI
 - Dépression TBII
 - Traitement d'entretien
 - Cycles rapides et épisodes mixtes
 - TBIII en pratique !

#Antidépresseurs-Pharmaco



#Antidépresseurs & recos TB

1/ Episode maniaque

- **Arrêter traitement antidépresseur** s'il y a lieu

CINP 2017

Utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire :

- **Contre-indication** à l'utilisation des antidépresseurs (AD) :
 - en **monothérapie**
 - en **association avec un thymorégulateur** ;
 - Dans l'épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes
 - En cas de **trouble bipolaire avec cycles rapides**
- Déconseillé d'utiliser un AD chez patients avec ATCD de virage de l'humeur sous AD.

2/ Dépression TBI

CANMAT/ISBD 2018

AFPBN 2015*

Prises en charges	Initiale non hospitalière ou hospitalière avec compatibilité per os – dépression TB I (adapté WFSBP 2010) 	
1 ^{ère} ligne	Quétiapine (A1)* 	300-600mg/j
Moindre rationnel – rapport B/R – pour toutes les alternatives	Lamotrigine* (monoTh ou adj)	50-200mg/j (faire monitoring si inefficacité)
	Lithium* (et Li + LTG)	600-1200 mg (C° plas = 0.8-1.3 mEq/L) 1.2 mEq/L Fr Résultats < 0 dans une étude avec taux sériques moy = 0,61mEq/L
	Valproate	1000-2000mg/j (C° plas = 70-90µg/mL)
	Fluoxétine / ISRS (adj)	20-50mg/j pour fluoxétine
	Olanzapine (et OLZ + FLX)	

Evolution prise en charge dépression bipolaire :

Monothérapie avec des antidépresseurs à risque (TB I) ;

Préférence association

ATD + lithium ou antipsychotique ou valproate / lamotrigine.

⇒ Niveau de preuve modéré + **début d'action relativement lent** est commun à tous (notamment antidépresseurs, lithium et lamotrigine)

⇒ traitement symptomatique supplémentaire avec notamment BZD dans l'intervalle ...

WFSBP 2010



Années 2000/10: (approuvé FDA dans dépression bipolaire)

Quétiapine²⁰⁰⁸

& combinaison olanzapine + fluoxétine²⁰⁰³ ;

- tailles d'effet élevées dans des études contrôlées + séparation précoce du placebo (début d'action plus rapide).
- compte tenu du danger de suicide dans la dépression bipolaire aiguë

⇒ avancée bénéfique de PEC ?



*SYMBYAX® olanzapine (6mg) + fluoxetine (25mg) :

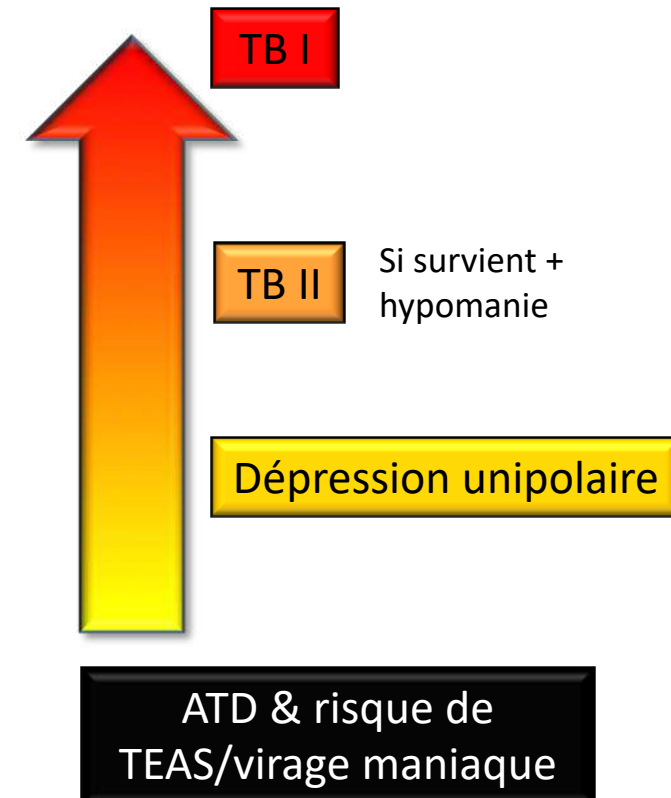
- Acute Depressive Episodes Associated with Bipolar I Disorder
- Treatment Resistant Depression
- Adult Starting Dose: 6 mg olanzapine with 25 mg fluoxetine (6 mg/25 mg, once daily in the evening • Adult Maximum Dose: 12 mg/50 mg once daily

3/ Dépression TBII

CANMAT/ISBD 2018

Prises en charges	Initiale non hospitalière ou hospitalière avec compatibilité per os – dépression TB II (adapté WFSBP 2010)	
1 ^{ère} ligne	Quétiapine *	300-600mg/j
	Lithium/valproate	Voir poso précédemment Li/Val
Moindre rationnel – rapport B/R – pour les alternatives	Lamotrigine +/- Lithium	Poso AMM
	Antidépresseurs + ThymoR	
	Dépression ^R Pramipexole (+ThR) IMAOs non sél. (+ThR)	

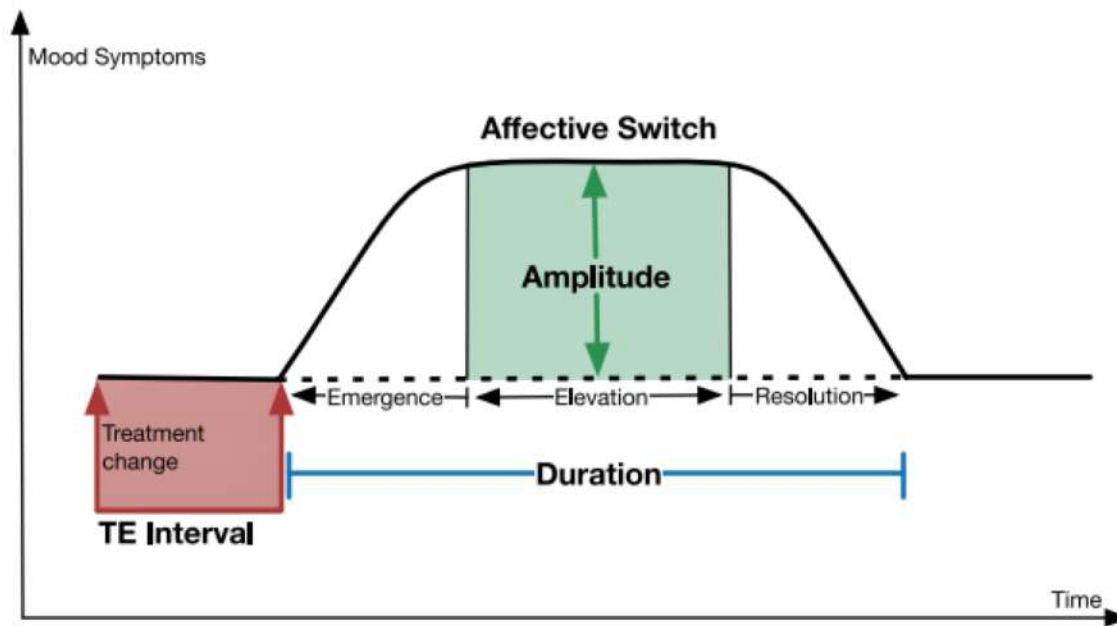
→ Faible risque de « TEAS »/virage maniaque lors d'une dépression en TBII ?



TEAS : treatment-emergent affective switch

« changement affectif en cours de traitement »

Figure 1. Components of a treatment-emergent affective switch (TEAS) into mania.



The introduction of an antidepressant medication or an increase in dose (treatment change, initial red arrow) results in the emergence of manic symptoms after a Treatment-Emergence (TE) interval (red bar). The emergence of manic symptoms gives way to a period of elevation after which the manic symptoms resolve. The affective switch can be rated on the basis of its amplitude and duration.

Debate

ANZJP

Australian & New Zealand Journal of Psychiatry
2015, Vol. 49(10) 866–868
DOI: 10.1177/0004867415607644

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
anp.sagepub.com
SAGE

Teasing apart Bipolar III: The causes and consequences of a Treatment-Emergent Affective Switch (TEAS) into mania

Gin S Malhi^{1,2,3}, Marc Masson^{4,5} and Frank Bellivier^{6,7,8}

Le terme TEAS retenu
= n'attribue + de causalité, contrairement aux alternatives comme le «changement induit par les antidépresseurs», «hypomanie associée aux antidépresseurs», «manie médicamenteuse» et «hypomanie induite par la pharmacothérapie». (Tohen et al., 2009).

Antidépresseurs & TEAS dans le trouble bipolaire

Pour les patients bipolaires :

Surveillance :

- 1/ changement **hypomaniaque**
- 2/ Symptômes **mixtes**
- 3/ Émergence de **cycles rapides**

- 1. Qui commencent à prendre des antidépresseurs doivent être étroitement surveillés pour les **signes d'hypomanie**, de manie, d'agitation psychomotrice, auquel cas les antidépresseurs devraient être interrompus (mixité + idées suicidaires sont des raisons supplémentaires potentielles de cesser les antidépresseurs).
- 2. L'utilisation d'antidépresseurs doit être évitée :
 - Si ATCD manie, hypomanie ou **épisodes mixtes** au cours d'un traitement antidépresseur.
 - Si forte instabilité de l'humeur (nb d'épisodes) ou ATCD de **cycliques rapides**.

- Autres spécificités dans les recos Fr :
 - Épisode dépressif caract - intensité légère à modérée : monothérapie par Li, AC ou quétiapine
 - Épisode dépressif caract intensité sévère : bithérapie ATD + SH (Li, AC ou APA) ou monothérapie par quétiapine
 - Épisode dépressif caractérisé avec caract psychotiques :
 - 1^{ère} intention : bithérapie APA + ATD ou une monothérapie par quétiapine,
 - 2^{ème} intention : bithérapie ATD + Li ou AC ou (APA + Li)
 - Épisode dépressif caractérisé avec caract mixtes : **CONTRE-INDICATION aux ATD**

4/ Traitement d'entretien TB

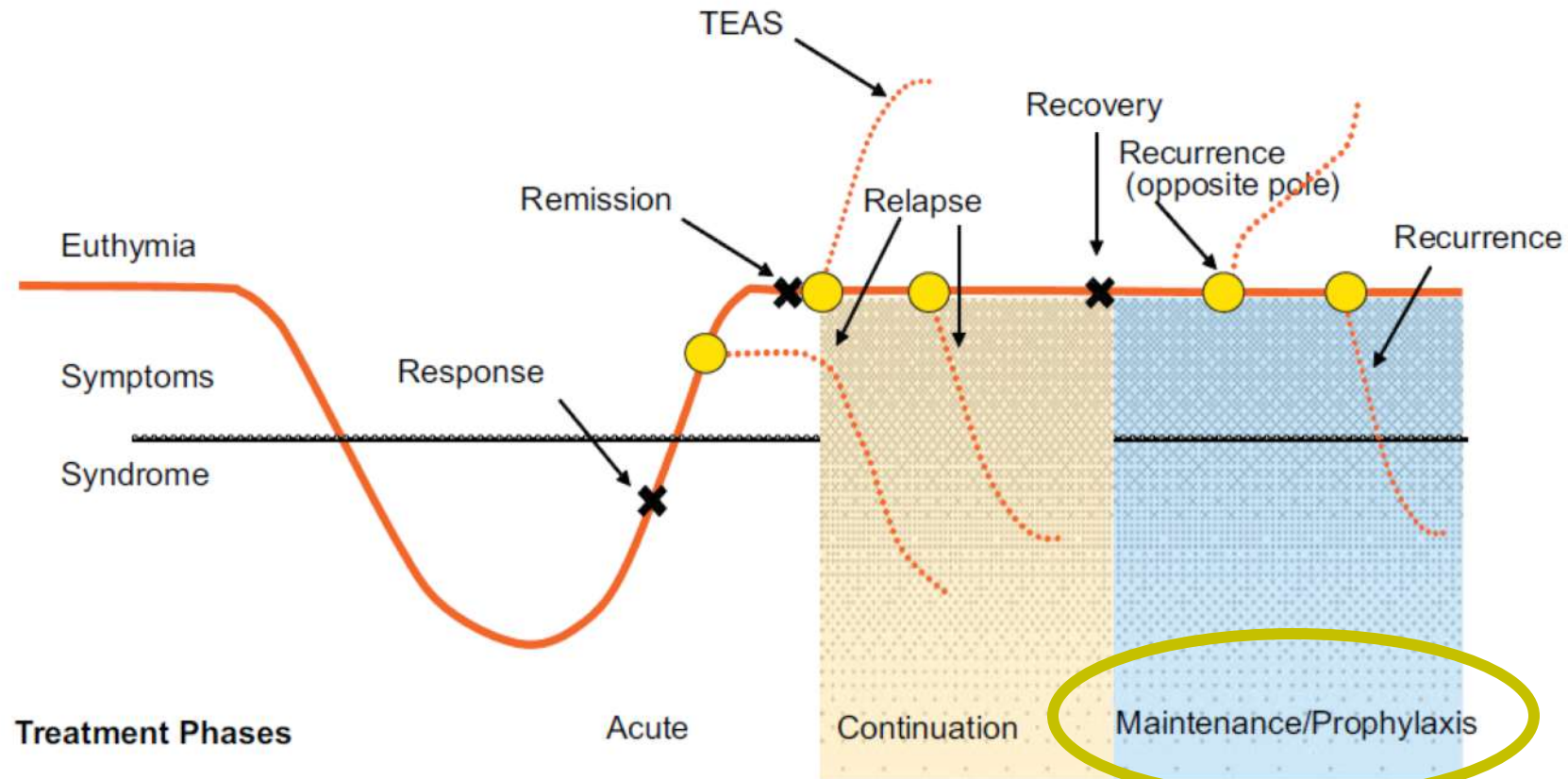


Figure 1. The different phases of treatment in bipolar disorder (modified from Frank et al. (1991)).

WFSBP 2010

4/ Traitement d'entretien TB

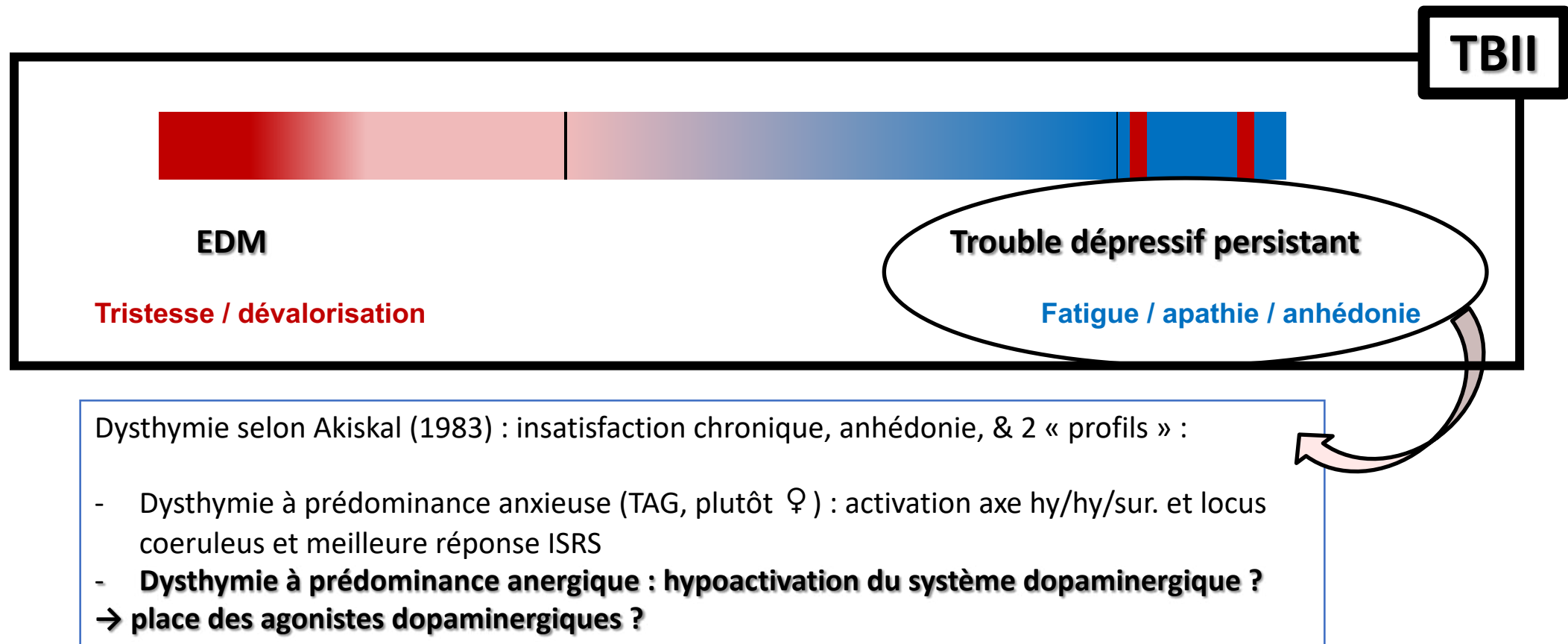
CANMAT/ISBD 2018

Grade des stratégies (niveau de preuve)	Traitement d'entretien du TB (adapté WFSBP 2010 / CANMAT&ISBD 2018)	
1 ^{er} intention « tout épisode »	<u>Lithium</u> 🏰	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	<u>Quétiapine</u> 🏰	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018 + CANMAT&ISBD 2018 : QUET + Li/Val
	<u>Lamotrigine</u>	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	Aripiprazole	WFSBP 2010 CANMAT&ISBD 2018 : unique prévention manie pour ARI ou ARI + Li/Val
	Valproate	CANMAT&ISBD 2018
2 ^{ème} grade « tout épisode »	<u>Olanzapine</u>	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	Risperidone ou Risperidone NAP	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
3 ^{ème} grade	Antidépresseurs	Dépression / WFSBP 2010
	Valproate	Dépression / WFSBP 2010



Mais TB II ...

Dépression TB II au long cours ?



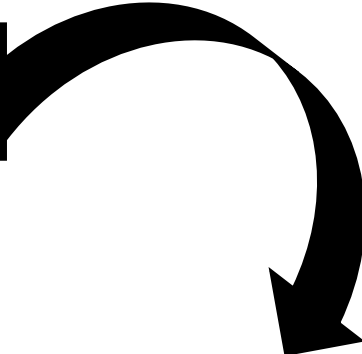
5/ Cycles rapides & épisodes mixtes

CONTRE-INDICATION = Arrêt des antidépresseurs

Cycles rapides

4 épisodes thymiques ou +/- an
1/3 patients atteints de BDI.

*validé CINP 2017



Hypothyroïdie
Utilisation d'antidépresseurs
Toxicomanie



Antidépresseurs, induction d'une dépression mixte, fromage et cerise sur le gâteau

proposées par Gilles BERTSCHY (H.U.S.)

Une patiente de 79 ans est hospitalisée après une intoxication médicamenteuse volontaire avec une lettre d'adieu. L'entourage est très inquiet. Son discours par rapport à l'intentionnalité suicidaire de son geste est changeant : par moments il y a une tonalité mélancolique, à d'autres moments elle en parle comme d'une banalité sans signification et s'agace qu'on en fasse « tout un fromage ».

Elle était une femme très dynamique, battante, optimiste et très sociable. Mais il y a un an, le décès de son compagnon l'a profondément affectée et un traitement par paroxétine 20 mg a été débuté devant une dépression de deuil. Dans un premier temps elle est allée un peu mieux avant que son état psychique se dégrade à nouveau, avec la verbalisation intermittente d'un découragement et d'idées suicidaires.

A y regarder de plus près pendant les premiers jours d'hospitalisation, on observe des fluctuations de son humeur et de son comportement. Elle est parfois vive et même irritable. Dans les entretiens elle parle très volontiers et son discours est surabondant, excessivement détaillé. Il n'y a aucune inhibition psychomotrice et elle passe par des états affectifs très différents dans le même entretien. Une question plus précise à la recherche d'une accélération et surabondance de pensées confirme l'existence d'une tachypsychie subjective. Tous ces éléments sont en faveur d'une dépression mixte (1) et la « cerise sur le gâteau » c'est quand une dernière question sur ses relations familiales l'amène à évoquer en passant ses deux frères bipolaires.

La paroxétine est arrêtée en 5 jours et du lithium (forme LP) est introduit compte-tenu des risques suicidaires. En deux semaines la rémission est obtenue (alors que la lithiémie n'est qu'à 0,45mEq/l).

Cette vignette illustre le risque de transformation ou rechute d'un épisode dépressif vers ou sous forme d'un épisode de dépression mixte au cours d'un traitement antidépresseur chez une personne avec un terrain de vulnérabilité bipolaire (antécédents familiaux et tempérament avec une note hyperthymique). Difficile de dire si le lithium a joué un rôle majeur dans la rapide amélioration, mais il est hautement probable que l'arrêt de l'antidépresseur a été déterminante (2). Et attention, ces patients en dépression mixtes sont parfois déroutants par la fluctuation de leur état ce qui peut rendre difficile la juste appréciation d'un risque suicidaire.

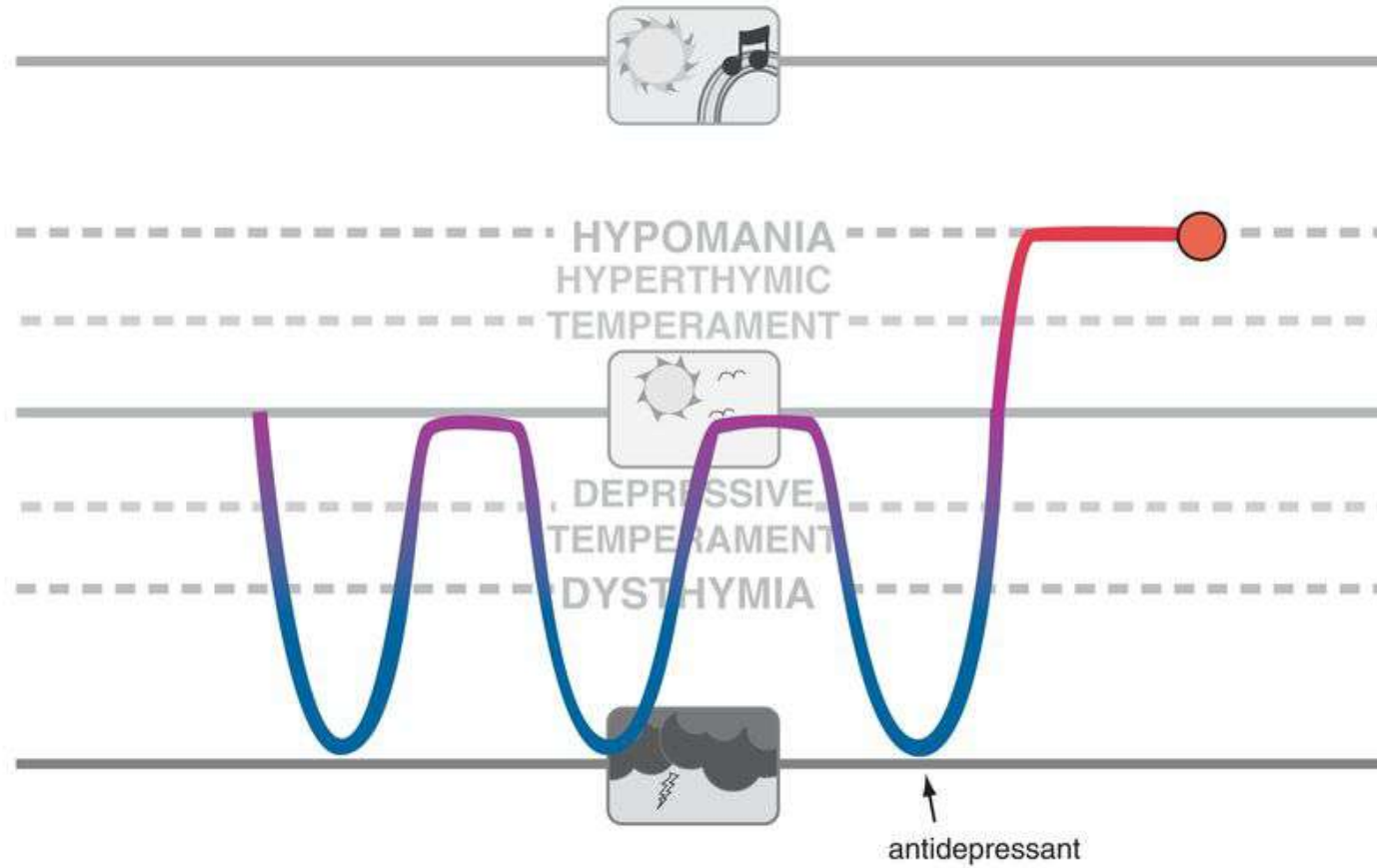
PS : cette situation a été présentée lors d'une réunion récente de concertation des équipes du CEDRA (Centre Expert Dépression Résistante d'Alsace)

Bibliographie:

1. Weibel S, Bertschy G. [Mixed depression and DSM-5: A critical review]. *Encephale*. 2016;42(1):90-8.
2. Jain R, Maletic V, McIntyre RS. Diagnosing and Treating Patients With Mixed Features. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1091-102.

Bipolar III

Depressive Episodes with Antidepressant-Induced Hypomania



6/ TBII en pratique !

- Recommandation d'éviter les antidépresseurs après une induction d'épisode hypo/maniaque sous ATD ... ?
- **En pratique** : peu d'éelts dans la littérature pour éclairer les décisions sécurité/efficacité / réalisation d'un **nouvel essai avec un ATD ?**

6/ TBIII en pratique : quelles recos si besoin de réintro de l'antidép ?

- **Réintro d'un antidépresseur** après induction d'un virage hypo/maniaque
 - Avec indication...
 - Hors cxe clinique de contre-indication : persistance état hypomane, épisode mixte, cycles rapides

1/ Différent de l'ATD inducteur de l'épisode

2/ Purement 5HT (ISRS) : globalement - à risque de destab° humeur vs IRSNA, tricycliques

3/ Délais de 2 mois après l'épisode (déconseillé de manière + précoce)

4/ Associations à un thymorégulateur (poso + durée efficace moment réintro)

6/ TBII en pratique : quelles recos si besoin de réintro de l'antidép ?

- **Réintro d'un antidépresseur** après induction d'un virage hypo/maniaque
 - Avec indication...
 - Hors cxe clinique de contre-indication : persistance état hypomane, épisode mixte, cycles rapides

5/ Suivi Patients:

- **Surveillance étroite / consultations mini hebdo**
(exacerbation dépression / récurrence des symptômes hypo/manie)
- **ATD arrêté rapidement 1^{ers} signes virage** accél° psychomot et/ou app° caract mixtes
- **+/- Proches informés du risque de virage** (familiariser avec principaux sympt cibles @surveiller)

Merci 😊



EPSAN Etablissement Public
de Santé Alsace Nord
Un acteur majeur du dispositif de santé mentale dans le Bas-Rhin

Ligne directe : 03 88 64 61 70

herve.javelot@ch-epsan.fr

&

crepp@ch-epsan.fr