

Spécificités du traitement pharmacologique du trouble bipolaire en cas de comorbidités

6^e Journée Pharmacopsy Alsace
14 octobre 2022

Sébastien Weibel



Liens d'intérêt

- invitations congrès, déplacements, repas :
 - H.A.C Pharma, Janssen-Cilag, Otsuka

le poids des comorbidités

- la comorbidité est la règle plus que l'exception...
 - prévalence vie entière ?

90 %

étude National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)

- près de 98 % des bipolaires de type 1
 - > 70 % ont 3 ou plus diagnostics
- parler de TB « compliqué » ?

Comment comprendre les comorbidités ?

- comorbidité =
co-occurrence ou la présence **coïncidente**
de deux **troubles indépendants**
à des niveaux supérieurs au hasard
- possible surestimation des comorbidités
 - distorsion de mesure dans enquêtes en grandes populations (faux positifs)
 - chevauchement de symptômes (ex. en cas d'épisode aigu)
 - prise en compte d'antécédents, pas forcément actuel
 - des symptômes peuvent être la conséquence directe de l'état actuel (ex. anxiété)

quelles comorbidités ?

- **troubles anxieux**
 - **usage de substances**, alcool au 1^{er} plan
 - **TDAH**
 - **TOC**
 - **trouble de la personnalité borderline**
 - autres troubles de la personnalité
 - troubles alimentaires
 - troubles des conduites, troubles du contrôle des impulsions
 - TSPT
 - autisme
 - syndrome de Gilles de la Tourette
 - ne pas oublier les comorbidités physiques !
- 90% - OR ~ 10
 - 50 % OR ~ 4
 - 20 % OR ~ 10
 - 17 % OR ~ 20
 - 10 - 20%

comorbidités physiques dans le TB

- migraines
- maladies thyroïdiennes
- obésité
- diabète type 2
- maladies cardiovasculaires
- troubles du sommeil et troubles circadiens
- ...

➔ à prendre en compte :

tolérance des traitements

stress entretenu et effets pro-inflammatoires

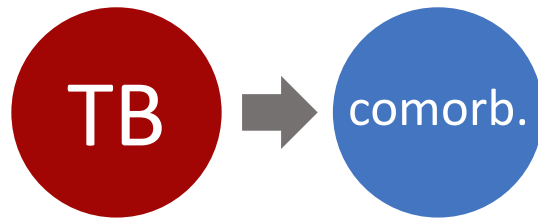
effets protecteurs

modèles explicatifs

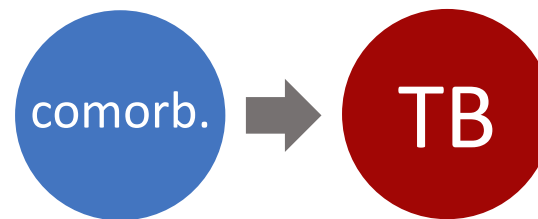
- une compréhension un peu plus fine des interactions
→ implications pour le traitement



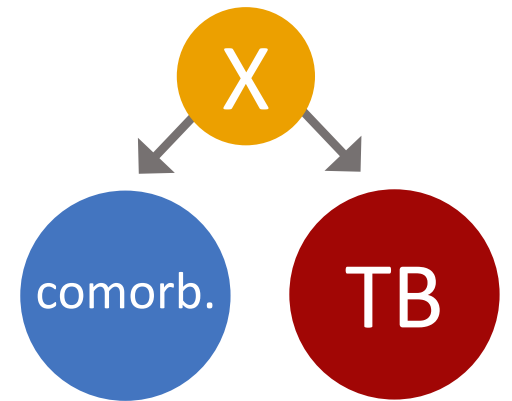
la comorbidité est une
manifestation
précoce/prodrome du TB



TB augmente les chances
d'une comorbidité de survenir



comorbidité augmente les
chances d'un TB de survenir



comorbidité et le TB ont un
terrain commun

modèles explicatifs

- une compréhension un peu plus fine des interactions
→ implications pour le traitement

- approche pragmatique

1. **CM = facteurs de risque du TB**

2. **CM = conséquence du TB**

3. **CM = facteurs de perpétuation ou de rechute**

4. **CM = facteurs associés limitant le rétablissement**

→ réflexion autour d'une conceptualisation de cas

trouble panique

TOC

alcool

TDAH

Conséquences des comorbidités

- fortement associées à
 - une mauvaise réponse au traitement
 - une plus forte récurrence des épisodes
 - aux tentatives de suicide
 - aux cycles rapides
 - un fonctionnement général et une qualité de vie moins bons

Règles générales de traitement

- avant tout : **diagnostiquer le TB !**
- particulièrement dans des situations parfois complexes
 - TDAH
 - trouble personnalité borderline
- mais aussi
 - troubles liés à l'usage de substances
 - troubles anxieux

Règles générales de traitement

- avant tout : diagnostiquer le TB !
- stabiliser l'humeur en priorité...
 - quelle préférence pour un traitement ?
→ nous allons voir par comorbidité
 - études rares et difficiles à mettre en place
 - comparaison efficacité entre traitements : quel critère ?
 - comparaison efficacité d'un traitement selon présence comorbidité : biais de sévérité

Questions générales sur le traitement

- avant tout : diagnostiquer le TB !
- stabiliser l'humeur en priorité...
- ...mais que faire quand le TB est *instabilisable* à cause de la CM ?
- ...et comment faire si les traitements sont incompatibles ?

troubles anxieux

- 90 % vie entière si on inclut tous les troubles anxieux
 - plus d'usage de substances, de dépression, de TS
- en euthymie :
 - autour de 35%
 - TAG et trouble panique au 1^{er} plan
- plus fréquent
 - TB 2
 - début des troubles précoces
 - si anxiété sociale : plus de risque de trouble lié à l'usage d'alcool

troubles anxieux

- objectif : stabilisation de l'humeur
 - l'anxiété est souvent phase dépendante
 - notamment en période dépressive
- utilisation prudente des AD ? peu de données
- risque augmenté de dépendance aux BZD si TB
- essais en euthymie
 - olanzapine (m=7,7mg) vs. lamotrigine (m=100mg) : équivalents, avec OLZ plus rapide
 - risperidone (0,5-4mg) pas plus efficace que placebo
 - quetiapine (150-300) > divalproex
- en phase dépressive
 - résultats contrastés notamment pour quetiapine

troubles anxieux

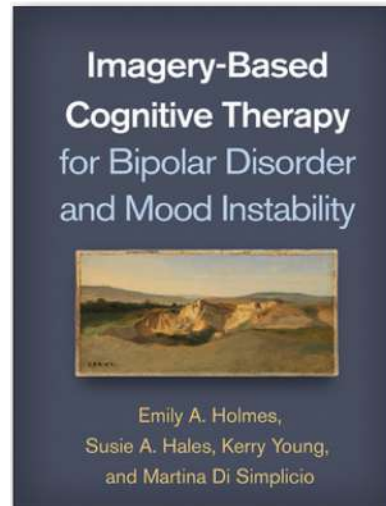
- intérêt des antipsychotiques atypiques
 - notamment Quétiapine
 - recommandations CANMAT

Pharmacological treatment recommendations for bipolar disorders and anxiety disorder comorbidity*

Recommendation level	Pharmacological option
First rank ¹	Gabapentin ² , Quetiapine ³
Second rank	Divalproex sodium, lamotrigine, serotonergic antidepressants ⁴ , olanzapine ³ , olanzapine-fluoxetine combination ³
Third rank	Lithium, risperidone ³ , aripiprazole ³ , pregabalin, intermediate or short-acting benzodiazepines ⁵

troubles anxieux

- ne pas oublier thérapies psychologiques
 - TCC, en euthymie
 - pas d'effet de psychoéducation sur les troubles anxieux
 - thérapie par imagerie



TOC

- fréquence de la comorbidité TB-TOC difficile à expliquer
 - façon de gérer anxiété flottante
 - terrain biologique commun
 - rôle de traitements (olanzapine, clozapine)
- 17 % des patients avec TB
 - la plupart des patients ont eu un TOC avant un TB
 - souvent tableau de TOC plus intermittent
- enjeu particulier : les IRS à fortes doses sont le traitement pharmacologique recommandé pour le TOC
 - comment gérer le risque de virage ou d'instabilité ?

études observationnelles :

- beaucoup d'associations SH et AP (40% des patients)
- les AD sont associés à un risque de switch élevé (plus que dans TB sans TOC)

TOC

- stabilisateurs de l'humeurs utilisés dans toutes les études
- antipsychotiques
 - 6 études dont 1 RCT avec aripiprazole
- au total :
 - beaucoup de TOC sont secondaires au TB (phases dépressives)
 - donnée la plus stable : add-on aripiprazole à lithium
 - l'utilisation d'AD soit être très prudente et réservée aux cas de comorbidité résistante, sous surveillance particulière

addictions

- problème fréquent et associé à
 - une moins bonne réponse aux traitements des épisodes
 - une suicidalité plus importante
 - une moins bonne adhérence aux traitements
 - un retentissement fonctionnel plus important
 - qualité de vie moindre

touche autant TB 1 et TB 2

- plus fréquemment les hommes

addictions

- un stabilisateur de l'humeur est-il meilleur que les autres ?
 - études disponibles sur petits effectifs
 - lithium, valproate, carbamazépine, lamotrigine, antipsychotiques atypiques
 - en général :
 - petits RCT, études ouvertes, comparateurs discutables
 - les traitements restent efficaces sur les symptômes du TB
 - effets modestes sur consommation : lithium, valproate...
 - 2 RCT négatifs pour quétiapine en add-on sur diminution de consommation d'alcool
 - 1 positif sur consommation d'alcool/cannabis si TAG associé
 - impact du médicament ou de l'amélioration de l'humeur ?

addictions

- un stabilisateur de l'humeur est-il meilleur que les autres ?
 - études disponibles sur petits effectifs
 - lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, antipsychotiques atypiques

- place de la clozapine ? analogie avec la schizophrénie

addictions

- un stabilisateur de l'humeur est-il meilleur que les autres ?
- utilisation de traitements spécifiques aux addictions ?
 - alcool
 - Acamprosate : une étude négative (Tollier et al. 2012)
 - Naltrexone : résultats positifs en ouvert, un RCT négatif (Brown et al. 2006 ; 2009)
 - pas d'études pour les autres produits disponibles en France

addictions

TABLE 2 Summary of review findings

Medication name	Number of studies	Substance use outcomes (M, SD & 95% CI)	Average effect size (Cohen's d)	Mood outcomes (M, SD & 95% CI)	±
Quetiapine	8	0.20 (0.5), CI: -0.8 to +1.2	+	0.41 (0.78), CI: -1.15 to + 1.97	+
Valproate	4	2.49 (2.45), CI: -2.41 to +7.39	+++	1.14 (1.20), CI: -1.26 to +3.54	++
Lamotrigine	4	0.76 (0.99), CI: -1.22 to +2.74	++	0.70 (0.66), CI: -0.62 to +2.02	++
Lithium	1	2.13 (0.01), CI: +2.11 to +2.15	+++	0.70 (0.16), CI: +0.38 to +1.02	++
Aripiprazole	1	0.20 (0.78), CI: -1.36 to +1.76	+	1.07 (0.33), CI: +0.41 to +1.73	+++
Olanzapine	1	1.49 (1.0), CI: -0.51 to +3.49	+++	3.73 (0.38), CI: +2.97 to +4.49	+++
Varenicline	1	OR = 8.13; CI, 2.03 to 32.5; $P < 0.002$;	+++	0.06 (0.54), CI: -1.02 to +1.14	-
Bupropion	1	2.23 (1.4), CI: 0.99 to 3.47	+++	1.50 (2.08), CI: -2.66 to +5.66	+++
Topiramate	1	-2.66 (2.39), CI: -7.44 to +2.12	-	-0.32 (0.19), CI: -0.7 to +0.06	-
Acamprosate	1	-1.01 (0.22), CI: -1.45 to -0.57	-	-0.2 (0.14), CI: -0.48 to +0.08	-
Naltrexone	2	0.35 (0.74), CI: -1.13 to +1.83	+	0.13 (0.45), CI: -0.77 to +1.03	+
Icariin	1	1.10 (0.20), CI: +0.7 to +1.5	+++	0.18 (1.23), CI: -2.28 to +2.64	+
Citicoline	3	0.12 (0.32), CI: -0.52 to +0.76; OR = 1.26, 95% CI 0.395 to 4.043, $P = 0.69$; OR = 6.41; 95% CI, 1.25 to 33.33.	+	-0.07 (0.39), CI: -0.85 to +0.71	-

Effect Size Scaling: + = small effect (Cohen's d, 0.01-0.50); ++ = moderate effect size (Cohen's d 0.51-0.80); +++ = large effect size (Cohen's d > 0.80); (-) - no effect (Cohen's d ≤ 0.0). N/A = Not Applicable

addictions

- un stabilisateur de l'humeur est-il meilleur que les autres ?
- utilisation de traitement spécifiques aux addictions ?
- recommandations et guidelines
 - pas de recommandations spécifiques (NICE)
 - recommandations formalisées CANMAT
 - reconnaissent l'absence de données suffisantes : proposent avis uniquement

addictions

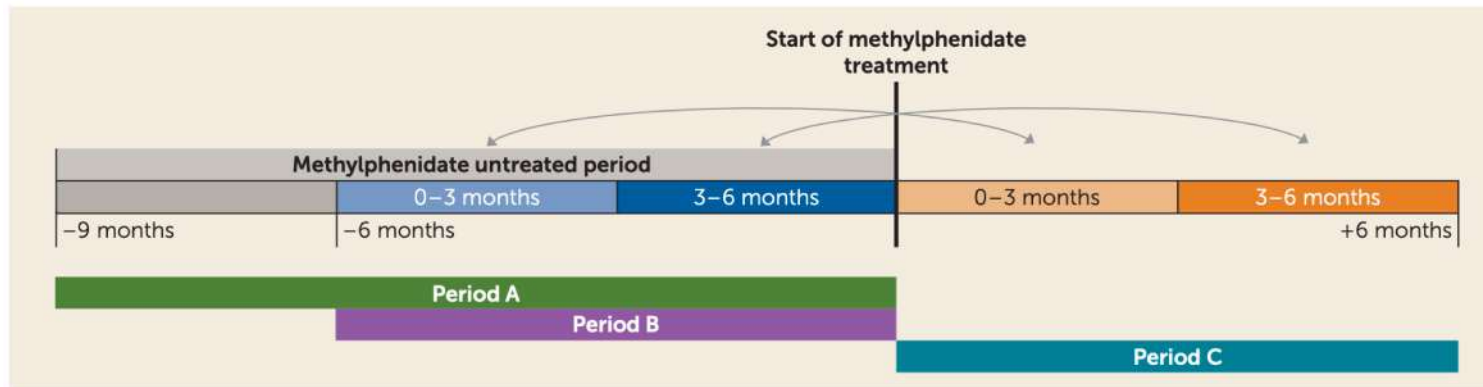
- un stabilisateur de l'humeur est-il meilleur que les autres ?
- utilisation de traitement spécifiques aux addictions ?
- au final
 - optimiser le traitement du TB ; et considérer des associations
 - optimiser l'observance médicamenteuse
 - traitement psychosociaux

TDAH

- environ 20 % des patients avec TB ont un TDAH
- associé à
 - début du TB plus précoce (~5 ans)
 - moins de périodes d'euthymie
 - plus fréquemment déprimés
 - plus de comorbidités
 - troubles anxieux
 - troubles liés à l'usage d'alcool et de substances
- impact fonctionnel important dans les suites de la comorbidité

TDAH

- quel est le risque du traitement par stimulants ?



N=65000 TB ;
~5500 traités par MPH (8%)
dont la moitié : initiation

Group	Hazard Ratio	p	95% CI	Mania Events (12-Month Follow-Up)	
				N	Rate ^b
No mood-stabilizing medication ^c (N=718)				61	0.08
0-3 months	6.67	0.002	1.98-22.4		
3-6 months	9.67	<0.001	2.94-31.7		
Mood-stabilizing medication ^d (N=1,103)				195	0.18
0-3 months	0.56	0.010	0.36-0.87		
3-6 months	0.91	0.758	0.50-1.67		

définition EM : nouvelle prescription AP ou SH

Group	Hazard Ratio	p	95% CI	Mania Events (12-Month Follow-Up)	
				N	Rate ^b
No mood-stabilizing medication ^c (N=718)				24	0.03
0-3 months	3.33	0.067	0.92-12.11		
3-6 months	1.00	1.000	0.20-4.95		
Mood-stabilizing medication ^d (N=1,103)				144	0.13
0-3 months	0.48	0.002	0.30-0.77		
3-6 months	0.86	0.640	0.47-1.60		

définition EM : diagnostic EM posé

TDAH

- traiter **d'abord le trouble la plus sévère** (presque toujours le TB)
- le **traitement du TDAH** doit être envisagé lorsque les symptômes persistent après la stabilisation de l'humeur / impact modéré à sévère sur le fonctionnement : qualité de vie
- par étapes :
 - un ou plusieurs stabilisateurs de l'humeur pour le TB
 - puis méthylphénidate pour le TDAH
 - optimiser le traitement selon profil : rôle des antipsychotiques
- si le diagnostic de TDAH est clair et que le **TB est seulement suspecté** :
 - le TDAH peut être traité en premier
 - surveiller +++
- si le **TB survient pendant le traitement du TDAH** :
 - arrêter le traitement du TDAH jusqu'à ce que le TB soit stabilisé, puis réévaluer le TDAH

trouble de la personnalité borderline

- diagnostic difficile...
 - à la fois **sous-diagnostic** et **sur-diagnostic**
 - la comorbidité TB et TPB augmente le risque d'autres comorbidités supplémentaires :
anxiété, TDAH, usage de substances...
- diagnostic peu investi par les psychiatres
 - mythe de l'intraitabilité
 - peur de la chronicité
 - peur de la stigmatisation
- le TPB a des conséquences pour le traitement du TB
 - les possibilités de demande d'aide (difficultés à faire confiance)
 - l'observance médicamenteuse
 - l'interruption des soins

TPB ou maltraitance infantile associée au TB ?

- maltraitements infantiles (abus, négligences)
 - associé à plus mauvaises réponses au traitement
- impact biologique
 - phénotypes développementaux
 - ex: modifications de épaisseur SG cans CxOF et insula vs. contrôles observables dans TB avec MI, mais pas TB sans MI
- impact interpersonnel et social
 - génération de stress social
 - affaiblissement du réseau social
- surreprésentation de la maltraitance infantile si traits de TPB

trouble de la personnalité borderline

- rappel :
 - efficacité limitée des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques pour le TPB en tant que tel
 - notamment lamotrigine

The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Lamotrigine in Borderline Personality Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Trial

The American Journal of
Psychiatry

Mike J. Crawford, M.D., Rahil Sanatinia, Ph.D., Barbara Barrett, Ph.D., Gillian Cunningham, B.Sc., Oliver Dale, M.B.B.S., Poushali Ganguli, M.Sc., Geoff Lawrence-Smith, M.B.B.S., Verity Leeson, Ph.D., Fenella Lemonsky, Georgia Lykornitrou, M.Sc., Alan A. Montgomery, Ph.D., Richard Morriss, M.D., Jasna Munjiza, Ph.D., Carol Paton, B.Sc., Iwona Skorodzien, M.Sc., Vineet Singh, M.B.B.S., Wei Tan, M.Sc., Peter Tyrer, M.D., Joseph G. Reilly, D.M., on behalf of the LABILE study team

N=276

12 mois

TB ou SH antérieur exclus

Objective: The authors examined whether lamotrigine is a clinically effective and cost-effective treatment for people with borderline personality disorder.

Method: This was a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. Between July 2013 and November 2016, the authors recruited 276 people age 18 or over who met diagnostic criteria for borderline personality disorder. Individuals with coexisting bipolar affective disorder or psychosis, those already taking a mood stabilizer, and women at risk of pregnancy were excluded. A web-

quality of life, resource use and costs, side effects of treatment, and adverse events.

Results: A total of 195 (70.6%) participants were followed up at 52 weeks, at which point 49 (36%) of those in the lamotrigine group and 58 (42%) of those in the placebo group were taking study medication. The mean ZAN-BPD score was 11.3 (SD=6.6) among those in the lamotrigine group and 11.5 (SD=7.7) among those in the placebo group (adjusted difference in means=0.1, 95% CI=-1.8, 2.0). There was no evidence of any differences in secondary outcomes. Costs of

impact sur labilité de l'humeur ?

Crawford et al. (2018) *Am J Psych*

trouble de la personnalité borderline

- rappel :
 - efficacité limitée des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques pour le TPB en tant que tel
 - notamment lamotrigine : négatif
 - APA, valproate, topiramate : éventuellement effet sur certains symptômes : impulsivité, colère, symptômes psychotiques transitoires
 - peu de données sur Lithium
 - les traitements pharmacologiques n'ont pas d'effet sur fonctionnement, ni symptomatologie spécifique du TPB

trouble de la personnalité borderline

- rappel :
 - efficacité limitée des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques pour le TPB en tant que tel
- si un trouble bipolaire est diagnostiqué
 - le traiter !
 - et notamment par lamotrigine
 - réponse aux traitements moins bonne :
 - en vie réelle
 - moins de patients obtiennent une stabilisation (25% vs. 74)
 - durée plus longue (95sem vs. 35)

trouble de la personnalité borderline

- rappel :
 - efficacité limitée des stabilisateurs de l'humeur et des antipsychotiques pour le TPB en tant que tel
- si un trouble bipolaire est diagnostiqué
 - le traiter !
 - et notamment par lamotrigine
 - réponse aux traitements moins bonne
 - a quel moment décider d'aller dans l'augmentation thérapeutique vs. limitation thérapeutique ?
- distinguer (difficile)
 - labilité émotionnelle/thymique
 - sentiment de vide/dépression

trouble de la personnalité borderline

- quelques pistes médicamenteuses :
 - traiter facteurs associés : TDAH, troubles du sommeil
 - éviter les prescriptions problématiques :
 - BZD
 - sédatifs, antipsychotiques typiques, fortes doses
 - traitements inutiles
 - traitements « dangereux » ?



"Could we up the dosage? I still have feelings."

trouble de la personnalité borderline

- quelques pistes médicamenteuses :
 - traiter facteurs associés : TDAH, troubles du sommeil
 - éviter les prescriptions problématiques
 - gérer la question du risque médicamenteux
 - observer l'évolution du TPB avec l'évolution favorable du TB
 - pour un TB avec réponse partielle
 - associations médicamenteuses de stabilisateurs de l'humeur (avec complémentarité)
 - peser le pour et le contre d'une augmentation pharmacologique
 - clarifier les attentes et les objectifs raisonnables
 - être capable de faire marche arrière
 - suicidalité importante : clozapine ? lithium ? (case reports)
- envisager psychothérapies TPB en add-on, même en phase aiguë

trouble personnalité borderline

- prendre en charge la composante borderline
 - approche psychosociale associée au traitement médicamenteux
- au minimum :
 - valider et expliciter les difficultés émotionnelles
 - valider et expliciter les difficultés relationnelles
 - psychoéducation
 - intégrer la prescription dans la question de la relation thérapeutique
 - voir le modèle *Good Psychiatric Management* (Gunderson)
- au mieux :
 - proposer une thérapie spécifique (TCD, TBM, ...)

Conclusions

- le profil de comorbidités ne permettent pas de déterminer le meilleur traitement pour les patients avec trouble bipolaire
- importance d'une conceptualisation psychiatrique s'intéressant aux :
 - développement neurologique et psychoaffectif
 - interactions entre troubles psychiatriques
 - interactions entre traitements et troubles psychiatriques
- la stabilisation TB est très souvent la priorité
- nécessité de considérer un traitement conjoint si difficultés de stabilisation

merci pour votre attention !