

# Troubles bipolaires: mise à jour 2019

Prof. Dr méd. Gregor Hasler<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Martin Preisig<sup>b</sup>, Prof. Dr méd. Thomas J. Müller<sup>c</sup>,  
Prof. Dr méd. Wolfram Kawohl<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Jean-Michel Aubry<sup>e</sup>, Prof. Dr méd. Waldemar Greif<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Freiburger Netzwerk für Psychische Gesundheit, Universität Freiburg, Schweiz; <sup>b</sup> Centre hospitalier universitaire vaudoise (CHUV) et Université de Lausanne, Département de psychiatrie; <sup>c</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen; <sup>d</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Aargau AG; <sup>e</sup> Service des spécialités psychiatriques, Département de psychiatrie, Hôpitaux universitaires de Genève; <sup>f</sup> Sanatorium Kilchberg, Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kilchberg

Ce document de consensus a été élaboré en collaboration avec la Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP). Il s'agit d'une mise à jour des recommandations thérapeutiques de 2011 et 2015 [1, 3].

Les articles de la rubrique «Recommandations» ne reflètent pas nécessairement l'opinion de la rédaction du FMS. Les contenus relèvent de la responsabilité de la société professionnelle ou du groupe de travail soussignés.

## L'essentiel en bref

- Les troubles bipolaires – autrefois également appelés maladie maniaco-dépressive – sont des troubles psychiatriques récidivants sévères qui, non traités, peuvent entraîner de graves préjudices sociaux, une invalidité et des changements neurotrophiques au niveau du cerveau.
- Les objectifs du traitement sont la rémission des symptômes durant les phases aiguës de la maladie, la prévention des récurrences et la neuroprotection.
- Afin d'obtenir un résultat thérapeutique optimal, et ce malgré l'efficacité solidement démontrée des traitements pharmacologiques, des approches thérapeutiques psychosociales – incluant la psychoéducation individuelle et collective, ainsi que l'intégration de l'entourage et, si besoin, l'emploi assisté – sont essentielles en complément.
- En termes de mesures psychothérapeutiques accompagnantes, la *thérapie cognitivo-comportementale* et la *thérapie interpersonnelle* et du *rythme social* présentent la meilleure preuve d'efficacité.
- En ce qui concerne le traitement de la manie aiguë, les recommandations thérapeutiques préconisent comme traitements de première intention la monothérapie par le lithium, le valproate ou divers antipsychotiques atypiques. En raison de leur efficacité particulièrement prononcée, les associations entre un stabilisateur de l'humeur (lithium, valproate) et un antipsychotique atypique sont proposées comme traitements de première intention.
- Dans le cadre de la dépression bipolaire, la monothérapie par quétiapine présente les meilleures preuves d'efficacité, suivie du lithium et de la lurasidone.

Une association entre un stabilisateur de l'humeur ou un agent antimaniaque (par ex. le lithium ou un antipsychotique atypique) et la lamotrigine ou un antidépresseur, principalement les ISRS ou le bupropion, est également recommandée.

- Recommandés comme médicaments de première intention pour la prévention des récurrences: lithium, quétiapine, lamotrigine (cette dernière principalement pour la prévention des épisodes dépressifs), aripiprazole (pour la prévention des épisodes maniaques), olanzapine, valproate, asénapine, association lithium plus valproate, ainsi qu'associations lithium ou valproate plus quétiapine. L'aripiprazole et la rispéridone sont recommandés en association avec un stabilisateur de l'humeur.
- Afin d'éviter les effets indésirables, un contrôle soigneux des facteurs de risque avant l'initiation du traitement ainsi que des contrôles de laboratoire réguliers pendant le traitement sont essentiels pour assurer la sécurité d'un traitement médicamenteux aigu et de longue durée. En raison de son potentiel tératogène, le valproate doit être évité chez les femmes en âge de procréer.
- Les prescriptions «off-label» de psychotropes sont très fréquentes en Suisse. Des substances nouvelles et éprouvées, qui sont recommandées dans les lignes directrices internationales pour le traitement de première intention des troubles bipolaires, ne sont pas autorisées en Suisse pour cette indication. Les substances pour lesquelles il n'existe pas d'indication selon Swissmedic sont marquées par un \*. Lors de la prescription de telles substances, il est essentiel d'informer le patient de l'utilisation «off-label». Cette information doit être documentée. Par ailleurs, il faut tenir compte du fait que les doses ne correspondent pas toujours aux informations Swissmedic pour d'autres indications. Par exemple, la lurasidone et la cariprazine sont administrées à une dose plus faible pour le traitement du trouble bipolaire que pour le traitement de la schizophrénie. L'acide valproïque est quant à lui le plus souvent administré à une dose plus élevée pour les troubles bipolaires que pour l'épilepsie.

## Considérations générales

La Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP) a chargé la Société Suisse des Troubles Bipolaires (SSTB) d'élaborer des recommandations thérapeutiques relatives aux troubles bipolaires. Depuis la mise à jour 2015 [3], de nouvelles études et méta-analyses pertinentes ainsi que des révisions des recommandations thérapeutiques du «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments» (CANMAT) et de la «International Society for Bipolar Disorders» (ISBD), qui sont d'une grande qualité méthodologique, ont été publiées [4]. Pour cette raison, la SSPP a chargé la SSTB de publier une version révisée des recommandations thérapeutiques suisses.

Afin de limiter le volume des recommandations, ces dernières ne contiennent que le premier choix du traitement et aucune proposition en cas d'échec des traitements de première intention. L'ordre dans lequel les substances préconisées sont listées reflète les recommandations des auteurs. Les situations spéciales concernant certaines formes thérapeutiques sont signalées dans les notes de bas de page.

Les recommandations reposent sur des études scientifiques et des directives internationales et ne correspondent pas obligatoirement aux recommandations d'indication du Compendium Suisse des Médicaments. Lors de chaque prescription, le patient doit être informé de l'utilisation «off-label», c.-à-d. d'éventuelles divergences par rapport aux données du Compendium.

L'évaluation de l'évidence scientifique des options de traitement médicamenteux a été effectuée selon les critères suivants:

- Niveau 1: méta-analyse ou 2 études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo.
- Niveau 2: au moins 1 étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ou comparateur actif.
- Niveau 3: étude prospective non contrôlée avec au moins 10 sujets test.

Le niveau de preuve est indiqué entre parenthèses après chaque recommandation, par ex. (2).

Les recommandations thérapeutiques ne sont délibérément pas identiques aux preuves scientifiques, car celles-ci ne constituent pas une grandeur absolue objective. Cela est illustré par les exemples suivants:

- La pharmacothérapie fait l'objet de plus de recherches que la psychothérapie.
- Les substances brevetées sont davantage étudiées que les substances dont le brevet a expiré.
- Il n'existe guère d'études relatives à la prévention de longue durée avec une période d'observation suffisante.

- Les études avec «enrichissement du plan» (où sont examinés uniquement des patients ayant déjà répondu à la substance testée avant la période d'étude) faussent la comparaison des médicaments en faveur de la substance à l'étude.
- Il n'existe aucune méthode standardisée destinée à pondérer les effets indésirables. Néanmoins, le choix du traitement ne devrait pas s'orienter uniquement en fonction des preuves d'efficacité, mais être le résultat d'une évaluation soigneuse du rapport risque-bénéfice.
- Pour des groupes spécifiques de patients (par ex. femmes enceintes) ou des patients présentant des comorbidités somatiques spéciales, la recommandation peut s'écarter des preuves générales.

## Aperçu du traitement des troubles bipolaires

Le traitement des troubles bipolaires comprend plusieurs éléments (Assessment, Care, Treatment [ACT]) coordonnés entre eux [5].

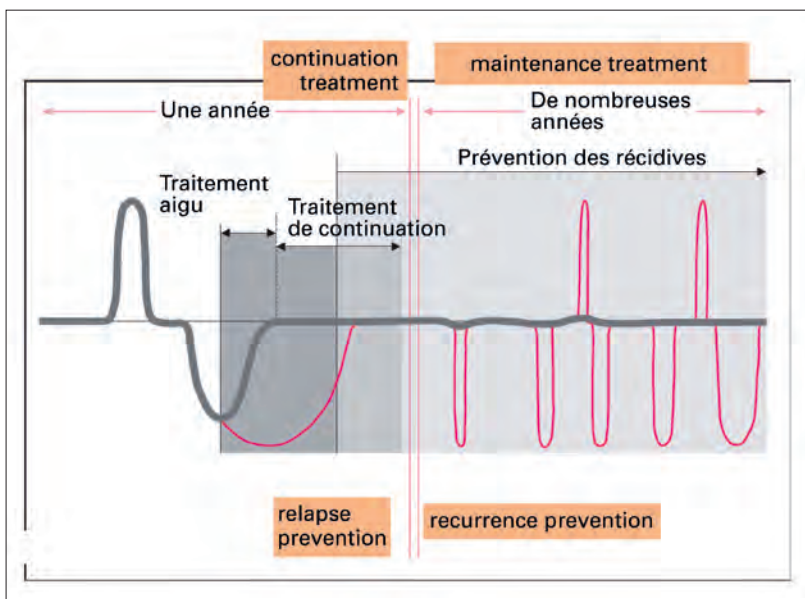
Au départ, un *bilan (Assessment)* est réalisé, incluant l'estimation des risques, l'examen psychiatrique y compris somatique, des examens de laboratoire, ainsi que l'indication de mesures immédiates.

L'*accompagnement (Care)* inclut l'établissement d'une alliance thérapeutique partenaire, l'intégration de l'entourage familial, la psychoéducation et la reconnaissance de signes d'alerte précoces.

Lors du *traitement (Treatment)* du trouble bipolaire, il est admis que le traitement réprime les symptômes, empêche leur réapparition et agit de manière neuroprotectrice. Pour le traitement de troubles affectifs récidivants, la distinction est faite entre *traitement aigu*, *traitement de continuation* et *prévention des récives* (fig. 1).

Lorsque la médication est arrêtée après un traitement réussi des symptômes aigus (traitement aigu) avant que, conformément à l'évolution naturelle de la maladie, la phase de maladie ne disparaisse complètement, il faut s'attendre à une résurgence des symptômes (rechute, angl. «relapse»). Le traitement médicamenteux doit être poursuivi jusqu'à ce que (hypothétiquement) la phase de maladie ait disparu même sans traitement. C'est ce que nous nommons «traitement de continuation», dérivé du terme «continuation treatment».

Les recommandations thérapeutiques du CANMAT et de l'ISBD ne prévoient pas une telle subdivision en traitement de continuation et prévention des récives, puisque que cette séparation n'existe que théoriquement et la transition est progressive dans la pratique [4]. Une telle distinction peut toutefois être utile lorsqu'il est expliqué aux patients pourquoi la poursuite



**Figure 1:** Phases du traitement des troubles bipolaires. Conformément à la dénomination anglaise «continuation treatment», il a été proposé de remplacer le terme «traitement d'entretien» par «traitement de continuation» (modifié d'après: Greil & Giersch. *Stimmungsstabilisierende Therapien*. Thieme; 2006).

du traitement est nécessaire à court et plus long terme, même après la disparition des symptômes.

### Traiter dans les deux directions

L'une des particularités du traitement des troubles bipolaires réside dans le fait que la maladie, comme son nom l'indique, présente deux pôles. Les pôles s'opposent l'un à l'autre à de nombreux égards et nécessitent chacun leur propre stratégie thérapeutique. Pour la manie, le traitement médicamenteux se trouve au premier plan. Concernant la dépression bipolaire, des interventions psychothérapeutiques et médicamenteuses doivent être employées dès le début. Sur le plan psychothérapeutique, des stratégies de thérapie cognitivo-comportementale et interpersonnelle – c'est-à-dire la mise en place d'activités positives, les modifications des cognitions et du comportement interhumain, ainsi que l'intégration des proches – se sont avérées particulièrement efficaces. En termes de traitement des épisodes mixtes, il n'existe pour l'instant que peu de données fiables. L'introduction dans le DSM-5 de la spécification «Avec caractéristiques mixtes» a pour but d'encourager la recherche dans ce domaine.

Pour la prévention des épisodes maniaques et dépressifs ultérieurs, la *thérapie du rythme social* et la *thérapie focalisée sur la famille* sont des interventions psychothérapeutiques essentielles. Cela englobe la rythmisation circadienne, la détection des signes d'alerte précoces et la réaction à ces signes d'alerte précoces. Ces derniers peuvent être très différents en fonction des individus (typiquement en cas de manie: diminution du besoin de

sommeil, augmentation des activités). La prise en charge s'attelle aussi à la gestion des contraintes que la maladie occasionne pour les proches. Au demeurant, l'adhérence médicamenteuse revêt une importance centrale.

Une perspective à long terme est décisive pour le traitement des troubles bipolaires, puisqu'il s'agit d'une maladie chronique, potentiellement à vie. Des études réalisées sur des jumeaux suggèrent que le trouble est en grande partie d'origine génétique. Toutefois, des facteurs sociaux et psychologiques relevant d'interactions gène-environnement et de l'épigénétique jouent un rôle clé pour le déclenchement et l'évolution des troubles [6, 7]. C'est pourquoi une approche thérapeutique bio-psycho-sociale sous forme de modèle intégré de «Collaborative Care» est recommandée [4]. Ce modèle a pour but d'inclure la collaboration de différents experts et divers programmes thérapeutiques (par ex. psychothérapie, traitement médicamenteux, «lifestyle-coaching», programmes nutritionnels, sport et contrôle de paramètres métaboliques).

## Psychoéducation et psychothérapie

### Mesures psychosociales basées sur les preuves

- Psychoéducation (y compris pour les proches)
- Psychoéducation de groupe
- Programmes de psychoéducation basés sur internet
- Psychothérapie
  - Thérapie cognitivo-comportementale
  - Thérapie interpersonnelle et du rythme social
  - Thérapie focalisée sur la famille
- Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience
- Emploi assisté

Au début du traitement, il convient toujours d'avoir recours à des éléments thérapeutiques psychoéducatifs [4] afin d'obtenir l'observance du patient («fidélité au traitement»). En effet, le manque d'observance contribue de manière décisive à des taux élevés de récurrence. Les raisons d'un manque d'observance sont avant tout les effets indésirables effectifs ou redoutés des médicaments, le manque de prise de conscience de la maladie durant les phases maniaques et hypomaniaques ou encore une conception dysfonctionnelle de la maladie par le patient [8]. L'observance peut être améliorée grâce à la psychoéducation ou à diverses approches psychothérapeutiques, ce qui s'est avéré efficace en complément de la pharmacothérapie [9, 10].

D'une manière générale, les meilleures preuves d'efficacité des interventions psychosociales sont disponibles pour la prévention des rechutes, suivie de la dépression bipolaire. Des preuves font défaut pour les épisodes maniaques [11, 12]. La psychoéducation ne semble pas être efficace dans les phases aiguës de la maladie.

Au cours des dernières années, divers auteurs ont élaboré différents programmes psychoéducatifs. La distinction est faite entre les approches visant l'intervention individuelle et les approches destinées à l'utilisation en groupes pour les personnes concernées et pour le praticien. La psychoéducation des proches peut diminuer le risque de rechute (principalement des phases hypomaniaques/maniaques) [13] et est particulièrement efficace chez les patients ayant peu conscience de la maladie. De premiers résultats indiquent que la psychoéducation basée sur internet en complément du traitement psychosocial conventionnel peut réduire les symptômes dépressifs résiduels et améliorer la qualité de vie [14, 15]. Pour toutes ces méthodes, la relation thérapeutique, l'empathie et la surveillance des symptômes sont des facteurs d'efficacité majeurs [4].

Outre la psychoéducation, diverses formes de psychothérapie se sont avérées efficaces [16]. La thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonnelle et du rythme social, et la thérapie focalisée sur la famille augmentent la probabilité de guérison, réduisent le délai jusqu'à la guérison et améliorent les compétences interpersonnelles et la satisfaction de vie [17]. Les entraînements cognitifs spéciaux et psychothérapies spécifiques, qui augmentent le niveau fonctionnel général, semblent convenir particulièrement bien aux stades avancés de la maladie [18]. De nouvelles méta-analyses en réseau montrent que la formation et le soutien des proches comptent parmi les interventions psychosociales les plus efficaces [19]. De plus en plus de preuves indiquent que les approches psychothérapeutiques axées sur la pleine conscience et la guérison sont appropriées pour la prévention des rechutes et l'amélioration de la qualité de vie [12, 15].

L'emploi assisté est une méthode de réhabilitation au travail de malades psychiques, visant à la réinsertion dans le premier marché du travail et/ou au maintien des relations de travail à l'aide d'un coach professionnel. Contrairement aux mesures d'entraînement et de préparation à la réhabilitation traditionnelles, le travail n'est pas uniquement considéré comme l'objectif de réhabilitation, mais comme un outil réhabilitatif à proprement parler. La méthode d'emploi assisté la mieux étudiée est le «Individual Placement and Support» (IPS). La méthode se base sur des preuves, les résultats étant issus de plusieurs études randomisées contrôlées et de méta-analyses [20, 21]. Ces méta-analyses contiennent des résultats relatifs à l'IPS chez des sujets atteints de maladies psychiques sévères, notamment de troubles bipolaires. Par ailleurs, au-delà du maintien des relations de travail ou de la réinsertion professionnelle, une amélioration des symptômes psychopathologiques a été démontrée chez les patients

souffrant de psychoses bipolaires affectives et schizophréniques [22, 23]. L'efficacité de l'IPS dans les conditions du marché du travail suisse est démontrée [24].

## Traitement médicamenteux

### Traitement aigu de la manie

#### Traitement aigu de la manie

##### Monothérapies

Lithium (1)<sup>a</sup>, valproate / valproate LP (1)<sup>b</sup>, olanzapine (1)<sup>c</sup>, rispéridone (1)<sup>c</sup>, quétiapine / quétiapine LP (1)<sup>c</sup>, aripiprazole (1), asénapine (1), palipéridone LP\* (1), cariprazine\* (2)

##### Traitements combinés

Lithium ou valproate + quétiapine (1)  
Lithium ou valproate + rispéridone (1)  
Lithium ou valproate + olanzapine (2)  
Lithium ou valproate + aripiprazole (2)  
Lithium ou valproate + asénapine (2)

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> principalement favorable en termes de traitement de longue durée

<sup>b</sup> déconseillé chez les femmes en âge de procréer

<sup>c</sup> déconseillé en cas de risques de troubles métaboliques

Dans le traitement de la manie, il est essentiel d'évaluer le risque de mise en danger de soi et d'autrui et d'exclure une intoxication. Le traitement par antidépresseurs devrait être interrompu.

Ces dernières années, des études contrôlées ont permis de démontrer l'efficacité de divers antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë. L'efficacité de la rispéridone, de l'olanzapine, de la quétiapine, de l'aripiprazole, de la ziprasidone, de l'asénapine et de la cariprazine a été particulièrement bien examinée [4, 25]. La cariprazine est cependant uniquement autorisée en Suisse pour le traitement de la schizophrénie. Concernant l'asénapine, il est recommandé en Suisse que le traitement initial soit généralement mis en œuvre dans le contexte stationnaire. Cela est justifié par le fait qu'en raison de la faible biodisponibilité après l'ingestion des comprimés et du manque d'efficacité potentiel qui en résulte, des contrôles de la prise et de l'évolution sont nécessaires. Les recommandations de dosage des antipsychotiques atypiques pour le traitement de la manie correspondent à celles du traitement de la schizophrénie.

L'encadré «Traitement aigu de la manie» ci-dessus ne signifie pas que la monothérapie doit être privilégiée par rapport au traitement combiné. Il pourrait exister de bonnes raisons de ne pas tenter chacune des substances administrées en monothérapie avant de débuter un traitement combiné. L'anamnèse médica-

menteuse, la sévérité de la manie, l'urgence (les traitements combinés ont tendance à agir plus rapidement que les monothérapies) et la préférence des patients sont des facteurs essentiels dans le choix du nombre de médicaments. En cas de manies sévères, le lithium et le valproate en association avec un antipsychotique atypique se sont avérés particulièrement efficaces [26].

Le lithium a présenté une bonne efficacité antimaniaque, comme le prouvent diverses études contrôlées et une méta-analyse [27]. Il y avait une efficacité supérieure à celle du placebo et un effet comparable par rapport aux antipsychotiques classiques, aux anti-convulsivants et aux antipsychotiques atypiques olanzapine, rispéridone et quétiapine [4]. La concentration plasmatique de lithium visée peut être plus élevée lors du traitement aigu (>0,8 mmol/l) que durant la prévention des récurrences.

De même, une bonne efficacité antimaniaque a été démontrée dans diverses études concernant le valproate. Par rapport au lithium, le valproate présente l'avantage d'une entrée en action plus rapide. Par ailleurs, la dose du médicament peut être augmentée très rapidement. En principe, le valproate doit être évité chez les femmes en âge de procréer en raison de sa tératogénicité.

Pour la gabapentine, le topiramate et la lamotrigine, aucune efficacité antimaniaque n'a été démontrée dans une méta-analyse [28].

Étant donné qu'un effet de prévention des phases de maladie [4] a été démontré pour le lithium, le valproate, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'aripiprazole, l'administration de ces médicaments en cas de manie aiguë permet d'éviter le changement de médicament pour la prévention des récurrences. La rispéridone et l'aripiprazole ont l'avantage de pouvoir être administrés par injection à effet retard.

## Traitement aigu de la dépression bipolaire

### Traitement aigu de la dépression bipolaire

#### Monothérapies (plutôt exceptionnelles)

Quétiapine / quétiapine LP (1), lithium (1), lamotrigine\* (2)<sup>a</sup>, lurasidone\* (1)

#### Traitements combinés

Association de l'une des substances de monothérapie mentionnées ci-dessus et/ou d'un antidépresseur (2), les substances les plus recommandées étant: ISRS (sauf paroxétine) (2) et bupropion (2)

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> limitation: en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves, la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement.

Diverses directives internationales recommandent le recours à l'antipsychotique atypique quétiapine ou quétiapine à libération prolongée comme stratégie de première intention pour le traitement d'une dépression dans le cadre de troubles bipolaires (dépression bipolaire) [4, 29, 30]. En cas de dépression bipolaire, la quétiapine présente, à une dose de 300 mg, une nette efficacité antidépressive [31–34]. Une dose plus élevée, par ex. de 600 mg, n'a pas montré de meilleure efficacité [4].

Par ailleurs, les stabilisateurs de l'humeur lithium et lamotrigine sont suggérés pour le traitement aigu de la dépression bipolaire. Le lithium [35] est mentionné dans certaines directives comme stratégie thérapeutique de première intention, de même que dans la mise à jour CANMAT / ISBD de 2018 [4]. Dans la pratique, le lithium est toutefois employé de préférence en traitement combiné dans le cadre de la dépression bipolaire. L'efficacité de la lamotrigine n'est pas clairement prouvée [36], une méta-analyse basée sur les données individuelles de 1072 patients indique néanmoins une efficacité antidépressive [37], surtout en présence d'une symptomatique dépressive très prononcée [38]. L'emploi de la lamotrigine dans le traitement aigu est limité par le fait que la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves.

Aux États-Unis, l'antipsychotique atypique lurasidone a récemment été autorisé pour la dépression bipolaire. Ce médicament, qui présente un profil favorable d'effets indésirables métaboliques, s'est avéré efficace aussi bien comme monothérapie qu'en association avec le lithium ou le valproate [39, 40]. Cependant, la lurasidone est jusqu'à présent autorisée en Suisse uniquement pour le traitement de la schizophrénie. La dose pour le traitement de la dépression bipolaire, qui est de 20–80 mg, est plus faible que celle pour le traitement de la schizophrénie.

L'antipsychotique atypique cariprazine, que nous recommandons désormais pour la manie, est uniquement autorisé pour la schizophrénie en Suisse, bien qu'il se soit également avéré efficace pour la dépression bipolaire dans une étude publiée et dans des études non publiées [41, 42]. La dose efficace d'1,5 mg est nettement plus faible que les doses recommandées pour la schizophrénie (jusqu'à 6 mg).

Le rôle des antidépresseurs dans le traitement des dépressions bipolaires continue de faire l'objet de controverses. Le risque que les antidépresseurs puissent déclencher des phases hypomaniaques ou maniaques est probablement plus faible que prévu initialement [43, 44]. Plusieurs études ont certes montré que les antidépresseurs étaient sûrs et efficaces dans le traitement aigu de la dépression en cas de troubles bipolaires [45],

mais les différentes études n'ont pas montré d'efficacité uniforme. Une nouvelle méta-analyse confirme néanmoins l'impression clinique que les antidépresseurs sont également efficaces dans la dépression bipolaire [46], tout en sachant que l'efficacité moyenne est nettement plus faible qu'en cas de dépression unipolaire. Malgré la controverse, selon les estimations du projet de pharmacovigilance en psychiatrie (AMSP), plus de 70% des patients souffrant de dépression bipolaire reçoivent des antidépresseurs dans les cliniques participant au projet en Allemagne, Autriche et Suisse, en règle générale combinés à des stabilisateurs de l'humeur ou des antipsychotiques atypiques [47, 48]. La mise à jour CANMAT / ISBD de 2018 [4] considère l'association de stabilisateurs de l'humeur avec des ISRS (sauf la paroxétine, qui est déconseillée) ou du bupropion comme une stratégie thérapeutique de deuxième intention envisageable. En ce qui concerne les autres antidépresseurs, l'état des données est insuffisant pour émettre une recommandation.

### Episodes mixtes

Les épisodes mixtes ou épisodes avec caractéristiques mixtes (DSM-5), c'est-à-dire les épisodes présentant simultanément des symptômes maniaques et dépressifs, sont particulièrement difficiles à traiter. Ils sont considérés comme prédictors d'une augmentation de la comorbidité, d'un nombre accru d'épisodes de maladie, d'un taux accru de contacts thérapeutiques et d'incapacité de travail, ainsi que d'un risque accru de suicide [49, 50]. Le traitement des épisodes mixtes n'a jusqu'à présent pas été suffisamment examiné de manière systématique dans des études prospectives. Dans les études contrôlées contre placebo, les épisodes mixtes sont généralement considérés comme des épisodes maniaques. Des analyses a posteriori montrent que les antipsychotiques atypiques asénapine, aripiprazole et olanzapine [51] sont également efficaces en cas d'épisodes mixtes. Dans le cadre des épisodes mixtes, la lurasidone s'est avérée présenter une efficacité à la fois antidépressive et antimaniaque [52]. Concernant la prévention des épisodes mixtes, les meilleures preuves sont disponibles pour l'olanzapine, la quétiapine, le valproate, le lithium et l'asénapine [53, 54]. Les directives du CANMAT déconseillent le recours aux antidépresseurs en cas d'épisodes mixtes [4].

### Formes évolutives spéciales

La forme dite à cycles rapides («rapid cycling») – une évolution avec quatre ou plus épisodes en une année – est un autre facteur compliquant le traitement. L'hypo-

thyroïdie, les antidépresseurs et l'abus de substances sont fréquemment associés à cette forme évolutive. Pour la phase maniaque, il n'existe pas de preuves indiquant que certaines substances sont plus efficaces que d'autres [55]. Les patients présentant la forme à cycles rapides semblent répondre moins favorablement aux antidépresseurs que d'autres patients bipolaires et présentent un risque de rechutes dépressives trois fois plus élevé [56]. Les directives du CANMAT déconseillent le recours aux antidépresseurs en cas de forme à cycles rapides [4]. Le lithium et la lamotrigine ont montré une action antidépressive dans des études contrôlées [36]. Pour le traitement de longue durée de la forme à cycles rapides, les directives du CANMAT recommandent des traitements combinés par valproate et lithium [4].

La cyclothymie est caractérisée par une alternance d'épisodes subsyndromiques maniaques et dépressifs. Ces épisodes subsyndromiques doivent être présents pendant plus de la moitié du temps au cours d'une période d'au minimum 2 ans. Durant les 2 premières années d'un tel trouble, aucun épisode dont la sévérité atteint celle d'une hypomanie ou d'une dépression ne doit survenir. Les épisodes subsyndromiques peuvent aussi survenir en cas de troubles bipolaires de type I et II. Bauer et al. (2010) appellent à tenir davantage compte des modifications subsyndromiques de l'humeur, car, non traitées, elles sont susceptibles de contribuer à la chronicisation [57]. Cependant, il n'existe aucune directive spéciale concernant le traitement de la cyclothymie. De manière générale, un traitement est préconisé en cas de souffrance correspondante, avec des procédés similaires à ceux employés en cas de troubles bipolaires au sens strict [58, 59]. Conformément aux directives S3 de la DGBS de 2013 [29, 60], les épisodes subsyndromiques et légèrement dépressifs ne nécessitent en règle générale aucune pharmacothérapie spécifique. La psychoéducation, l'intégration de l'entourage et la psychothérapie doivent se trouver au premier plan.

## Prévention médicamenteuse des récives

### Prévention médicamenteuse des récives

#### Monothérapies

Lithium (1), quétiapine (1), lamotrigine (1)<sup>a</sup>, (2)<sup>b</sup>, efficacité limitée dans la prévention de la manie), aripiprazole (1, essentiellement pour la prévention de la manie), olanzapine<sup>c</sup> (2), valproate (2), asénapine (2), rispéridone en injection à effet retard\* (2), aripiprazole en injection à effet retard\* (2, essentiellement pour la prévention de la manie)

#### Traitements combinés

Lithium + valproate

Lithium + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine

Valproate + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> concernant la prévention de la dépression;

<sup>b</sup> concernant la prévention de la manie;

<sup>c</sup> les effets indésirables métaboliques doivent être pris en considération et surveillés en cas d'indication.

Pratiquement tous les patients souffrant de trouble bipolaire requièrent un traitement préventif des récurrences. Il existe de plus en plus de données indiquant que le trouble bipolaire pourrait être une maladie neuroprogressive, lors de laquelle les altérations neurotrophiques et inflammatoires de la substance grise et blanche du cerveau ainsi que les déficits cognitifs augmentent avec chaque récurrence [61]. En général, les médicaments qui étaient efficaces dans la phase aiguë conviennent également pour le traitement de continuation [4].

L'efficacité du lithium en termes de prévention des récurrences de troubles bipolaires a jusqu'à présent été la mieux examinée et a pu être démontrée dans de nombreuses études [62, 63]. Le lithium sous forme de monothérapie et l'association de lithium et de valproate ont montré une efficacité plus prononcée que le valproate seul [64]. Dans le cas du lithium, le tableau clinique de la maladie joue un rôle essentiel pour l'efficacité prophylactique. Ainsi, le traitement par lithium est très prometteur chez les patients maniaco-dépressifs «typiques», tandis qu'il s'avère beaucoup moins efficace en présence d'une symptomatique «atypique» et d'une évolution non typique [35, 65]. Lorsque le lithium est utilisé à la dose actuellement courante avec une concentration de lithium entre 0,6 et 0,8 mmol/l, il agit de manière préventive à la fois contre la manie et la dépression [66]. En ce qui concerne la suicidalité, le lithium semble présenter une action prophylactique plus prononcée par rapport aux substances de comparaison [67].

Au vu des résultats positifs de quelques études de longue durée [68] et d'une méta-analyse [63], les directives CANMAT/ISBD [4] préconisent la quétiapine comme médicament de première intention pour le traitement de longue durée des troubles bipolaires. La quétiapine est particulièrement appropriée pour la prévention des épisodes mixtes [4].

Concernant la lamotrigine, une méta-analyse a révélé une efficacité de prévention des récurrences principalement contre les épisodes dépressifs [63].

Pour ce qui est de l'aripiprazole, il existe jusqu'à présent une étude contrôlée contre placebo d'une durée de 6 mois [69] et une autre sur 2 ans [70]. Ces études confirment un avantage en termes de durée de l'intervalle sans symptôme. La survenue des récurrences maniaques a été retardée, mais pas celle des récurrences dépressives. Dans les

directives du CANMAT, l'aripiprazole est recommandé en association avec le lithium ou le valproate comme traitement de première intention. L'aripiprazole présente l'avantage de pouvoir être administré sous forme de préparation à libération retardée.

L'olanzapine a présenté une efficacité cohérente sur la prévention de phases maniaques dans de grandes études randomisées en double aveugle [71]. L'olanzapine s'est également avérée efficace pour la prévention des épisodes mixtes [72]. L'olanzapine devrait, malgré une preuve d'efficacité favorable, être plutôt utilisée comme médication alternative, car le risque de certains effets indésirables (en particulier prise de poids et conséquences métaboliques) serait plus élevé qu'avec le lithium, la lamotrigine ou le valproate [4].

Il existe de nouvelles données indiquant que l'asénapine prévient les épisodes maniaques, dépressifs et mixtes [54]. L'effet le plus élevé s'observe dans la prévention des épisodes maniaques. Concernant les effets indésirables, l'asénapine est supérieure au lithium et à la quétiapine [4].

Dans les nouvelles directives du CANMAT [4], le valproate est considéré comme la stratégie thérapeutique de première intention. Cette recommandation se justifie par le fait que le valproate a présenté une efficacité comparable à celle du lithium et de l'olanzapine dans deux études en double aveugle et une étude ouverte contrôlée [73]. Une méta-analyse approfondie confirme l'efficacité [74]. Par ailleurs, l'expérience clinique et la tolérance relativement bonne du valproate sont en faveur d'une utilisation dans le traitement de longue durée des troubles bipolaires. Chez les femmes en âge de procréer, le valproate ne doit pas être administré.

Afin de pouvoir mieux contrôler les divers aspects des troubles bipolaires, les traitements combinés sont courants dans la pratique clinique quotidienne. Il existe au moins une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle portant sur les associations lithium + valproate [64], lithium + lamotrigine [75], lithium ou valproate + olanzapine (ou quétiapine) et l'association d'antimaniaques et de stabilisateurs de l'humeur avec la rispéridone en injection à effet retard [76]. Une étude naturaliste sur 4 ans a mis en évidence une bonne efficacité de prévention des récurrences, même concernant les états sous-dépressifs, des associations quétiapine + valproate et, en particulier, quétiapine + lithium [77]. Une nouvelle étude a montré que la lurasidone associée au lithium ou au valproate était efficace pour la prévention des épisodes dépressifs [78]. L'arrêt des antidépresseurs peut contribuer à une augmentation des rechutes [62].

Il n'existe aucun résultat fiable concernant la durée de la prévention des récurrences. Il peut être recommandé

de convenir d'abord d'une durée de traitement d'env. 2–3 ans, pour ensuite évaluer l'efficacité du traitement et l'adapter si besoin. Les données épidémiologiques montrent que, dans la plupart des cas, les troubles bipolaires persistent à vie et que la fréquence des épisodes a même plutôt tendance à augmenter avec le temps [79]. Cela suggère qu'une prévention des récurrences doit en règle générale être effectuée à vie.

## Trouble bipolaire de type II

Le trouble bipolaire de type II est à peu près aussi fréquent que le trouble bipolaire de type I [80]. Le trouble bipolaire de type II est défini par la survenue d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeures, sans épisodes maniaques. Les épisodes hypomaniaques durent au minimum 4 jours et des symptômes psychotiques font défaut. Contrairement à la manie, l'hypomanie n'entraîne pas d'altération considérable du fonctionnement. Les deux troubles sont comparables en termes de chronicité, de capacité de travail et de qualité de vie objective. Cela signifie que le trouble bipolaire de type II est également une maladie psychiatrique grave.

Malgré la grande importance du trouble bipolaire de type II, il existe beaucoup moins de recherches pharmacologiques que pour le trouble bipolaire de type I. Dès lors, les recommandations suivantes sont moins nettement moins basées sur l'évidence et reposent en partie sur l'expérience clinique.

L'expérience clinique montre que les médicaments qui se sont avérés efficaces dans la manie sont également efficaces pour les hypomanies. Des études conduites avec la rispéridone, la quétiapine et le valproate confirment cette expérience clinique [4].

Toutefois, le véritable défi dans le cadre du trouble bipolaire de type II est la dépression. La quétiapine représente également une option essentielle dans le traitement de la dépression bipolaire de type II. A cet égard, il convient de garder à l'esprit que sur cinq études, deux n'ont pas montré d'efficacité dans le trouble bipolaire de type II. Cela contraste avec les cinq études ayant évalué la quétiapine dans le cadre de la dépression bipolaire de type I, qui ont toutes montré une efficacité significative [81, 82]. La quétiapine semble agir plus lentement dans le trouble bipolaire de type II que dans le trouble bipolaire de type I.

Alors que l'emploi d'antidépresseurs est sujet à controverses dans le trouble bipolaire de type I, le rapport coût-bénéfice des antidépresseurs est plus favorable dans la dépression bipolaire de type II [83]. Par ailleurs, les effets indésirables potentiels et le développement d'une manie, qui est également discuté de façon contro-

versée dans le trouble bipolaire de type I, semblent être moindres. Pour ces raisons, les directives actuelles du CANMAT recommandent pour la dépression bipolaire de type II le bupropion, la sertraline et la venlafaxine en association avec des stabilisateurs de l'humeur ou en monothérapie (médicaments de deuxième intention).

Pour le traitement de continuation en cas de trouble bipolaire de type II, les directives CANMAT recommandent la quétiapine, le lithium et la lamotrigine. Notamment le lithium a montré une très bonne efficacité prophylactique dans des études naturalistes à long terme [84]. Dans des études comparatives directes, la fluoxétine et la venlafaxine étaient plus efficaces que le lithium pour la prévention des récurrences, en sachant que la concentration de lithium, qui était de 0,7 mmol/l [85, 86], était plutôt basse. Ainsi, compte tenu de leur bonne efficacité et tolérance, ces deux antidépresseurs administrés en monothérapie représentent des options acceptables pour la prévention des récurrences en cas de trouble bipolaire de type II.

## Contrôles de laboratoire et autres examens routiniers

Le traitement médicamenteux des troubles bipolaires peut causer une série d'effets indésirables graves, qui ne se manifestent généralement qu'au bout d'un certain temps et peuvent contribuer à une augmentation de la morbidité et la mortalité s'ils restent non détectés et non traités. C'est pourquoi tout traitement doit s'accompagner d'un contrôle soigneux des facteurs de risque avant son initiation, ainsi que de contrôles de laboratoire réguliers pendant le traitement. Le résumé suivant des analyses de laboratoire s'inspire des recommandations de l'ISBD [87].

## Mesures de référence pour tous les stabilisateurs de l'humeur

### International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

#### Antécédents

Antécédents médicaux

Tabagisme, consommation d'alcool

Anamnèse familiale concernant les risques cardiovasculaires, l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète sucré

Grossesse, contraception

#### Examen clinique

Circonférence de la taille et/ou

Indice de masse corporelle (poids [kg]) / taille [m]<sup>2</sup>)

Pression artérielle, inspection de la peau

#### Analyses de laboratoire

Hémogramme différentiel

Electrolytes, urée, créatinine



Valeurs hépatiques (minimum ASAT, ALAT, GGT)  
Glycémie à jeun\*  
Profil lipidique à jeun\*  
Test de grossesse (si indiqué)

*\*le cas échéant, valeurs non à jeun*

### Examens complémentaires selon les stabilisateurs de l'humeur choisis

#### Lithium

*Etat de référence:* TSH, calcium (Ca)

*Début du traitement:* Taux sérique: 2 déterminations jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique, puis tous les 3 à 6 mois, après une augmentation de la dose et lorsque cela est indiqué.

*Surveillance à long terme:* Electrolytes, urée, créatinine tous les 3 à 6 mois; Ca, TSH, poids après 6 mois, puis annuellement.

#### Antipsychotiques atypiques

*Etat de référence:* Glycémie, profil lipidique (voir ci-dessus: Mesures de référence pour tous les médicaments).

*Surveillance à long terme:* Poids, mensuellement pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Pression artérielle et glycémie, tous les 3 mois durant 1 an, puis annuellement. Profil lipidique après 3 mois, puis annuellement. ECG et taux de prolactine, si cliniquement indiqué.

#### Antiépileptiques

*Etat de référence:* Hématologie et antécédents hépatiques

*Début du traitement:* Taux sérique: 2 contrôles après l'atteinte de la dose thérapeutique.

*Surveillance à long terme:*

*Valproate:* Poids, hémogramme, valeurs hépatiques, cycle, tous les 3 mois durant la 1<sup>ère</sup> année, puis annuellement; glycémie, profil lipidique et densité osseuse si indiqués.

*Lamotrigine:* Attention aux réactions cutanées (interrogatoire et inspection périodiques).

### Biomarqueurs, pharmacogénétique

Jusqu'à la survenue du premier épisode maniaque ou hypomaniaque, il n'existe pas de possibilité de prédire si un trouble restera unipolaire ou si des épisodes maniaques ou hypomaniaques surviendront ultérieurement. Cela vaut également en cas d'anamnèse familiale

positive pour les troubles bipolaires. Avant la survenue du premier épisode maniaque ou hypomaniaque, une prévention pharmacologique spécifique du trouble bipolaire est dès lors impossible. En cas de troubles bipolaires diagnostiqués, certaines caractéristiques cliniques permettent en revanche de prédire la réponse à certains psychotropes. Malheureusement, ces informations sont souvent d'une faible utilité pratique.

Des informations sur la répartition des épisodes maniaques et dépressifs sur le long terme sont uniquement disponibles si le patient n'a pas été traité ou s'il a été traité de manière infructueuse durant des années. La nécessité d'un traitement prophylactique des récurrences et sa durée ne peuvent pas être évaluées avec fiabilité sur la base de l'observation clinique.

L'efficacité variable en fonction des individus des interventions pharmacologiques et psychosociales est à l'origine de longues optimisations du traitement. Pour cette raison, des biomarqueurs prédisant l'évolution et la réponse à certains traitements sont intensivement recherchés. Les procédés d'imagerie, les dosages des protéines sanguines et la génétique font partie des méthodes les plus fréquemment utilisées pour la découverte de biomarqueurs [88, 89].

Malgré des résultats prometteurs, il n'a jusqu'à présent pas été possible d'améliorer la pratique clinique au moyen de biomarqueurs. Les méthodes diagnostiques ne sont pas régulées par Swissmedic. Par conséquent, les entreprises ont le droit de proposer et promouvoir des biomarqueurs, par ex. des tests génétiques, même si des preuves de leur utilité font défaut. Il est vivement déconseillé d'utiliser des tests douteux. Les médecins et les patients surestiment régulièrement la teneur informative des tests biologiques par rapport à l'observation clinique, ce qui conduit à des changements médicamenteux inutiles. Dans le cadre du trouble bipolaire, cela peut se solder par un risque de récurrences et une détérioration du pronostic à long terme.

### Conclusions

Les principaux principes thérapeutiques relatifs aux troubles bipolaires sont les suivants:

1. Le lithium est toujours le médicament de référence pour le traitement des troubles bipolaires. Il est le médicament de première intention en cas de manie aiguë et avant tout pour le traitement de longue durée des troubles bipolaires.
2. Les antipsychotiques atypiques entrent également en ligne de compte en tant que médicaments de première intention en cas de manie, en cas de dépression bipolaire et pour le traitement à long terme (cela vaut tout particulièrement pour la quétiapine).

3. Les anticonvulsivants présentent une efficacité différentielle sur les pôles maniaque et dépressif: le valproate exerce une action antimaniaque aiguë, tandis que la lamotrigine agit de manière préventive contre la dépression.
4. Des interventions supplémentaires jouent un rôle essentiel:
  - Psychoéducation (également pour l'entourage du patient)
  - Psychothérapie
  - Conseil diététique, sport
  - Coaching sur le mode de vie
5. Les principaux changements depuis la première publication de ces recommandations [1] sont les suivants:
  - La période thérapeutique jusqu'à présent appelée «traitement d'entretien» est rebaptisée «*traitement de continuation*», afin de mieux concorder avec la dénomination anglaise «*continuation therapy*».
  - La psychoéducation de groupe et les programmes psychoéducatifs disponibles sur internet se sont avérés être des interventions efficaces en cas de troubles bipolaires. En outre, l'emploi assisté est proposé pour l'intégration professionnelle.
  - L'asénapine et la palipéridone sont depuis peu recommandées sous forme de monothérapie et de traitement combiné de la manie aiguë.
  - La lamotrigine est depuis peu recommandée dans le traitement aigu de la dépression bipolaire.
  - En termes de prévention des récurrences, les associations du lithium ou du valproate avec l'aripiprazole, la rispéridone et la lamotrigine sont depuis peu recommandées.

#### Disclaimer

Pour promouvoir la qualité des traitements psychiatriques et psychothérapeutiques, la SSPP élabore à l'intention de ses membres des recommandations dans le domaine thérapeutique et d'autres importantes questions d'ordre pratique. Ces recommandations reposent sur les connaissances scientifiques actuelles et des procédures éprouvées dans le domaine de la consultation. Dans des cas particuliers, d'autres types de traitement ou de procédure peuvent également atteindre le même objectif. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement réexaminée. La SSPP publie ses recommandations avec le plus grand soin dans une forme susceptible de convenir à ses membres ainsi qu'à toute autre personne intéressée. Le fait de suivre ou non ces recommandations n'engage ni ne dégage le médecin de sa responsabilité.

#### Disclosure statement

Dr. Hasler: personal fees from Lundbeck, Servier, Ricordati, Vifor, Schwabe, Sunovion, Drossapharm and Lilly outside the submitted work. Dr. Müller: speaker's fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Eli Lilly, Zeller Medical, Mepha, Schwabe Pharma and Sandoz; he is or has been a consultant to: Eli Lilly, Lundbeck, Otsuka, Sunovion, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Recordati and Janssen.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08325>.

Correspondance:  
Prof. Dr méd. Gregor Hasler  
Ordentlicher Professor für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie der Universität  
Freiburg  
Chefarzt Freiburger  
Netzwerk für  
psychische Gesundheit  
Chemin du Cardinal-  
Journet 3  
CH-1752 Villars-sur-Glâne  
[gregor.hasler\[at\]unifr.ch](mailto:gregor.hasler[at]unifr.ch)