Recommandations thérapeutiques de la Société Suisse des Troubles Bipolaires (SSTB)

Troubles bipolaires: mises à jour 2015*

Gregor Hasler, Martin Preisig, Thomas Müller, Wolfram Kawohl, Erich Seifritz, Edith Holsboer-Trachsler, Jean-Michel Aubry, Waldemar Greil

*** Il s'agit d'une actualisation des recommandations thérapeutiques de 2011 [1, 2]**

En collaboration avec: Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie: Daniel Bielinski, Hélène Beutler, Anouk Gehret Germann et Pierre Vallon; Société Suisse de Psychiatrie Biologique: Martin Hatzinger

Quintessence

- 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 récidives et la neuroprotection.
- Afin d'obtenir un résultat thérapeutique optimal, et ce malgré l'excellente efficacité 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 la quétiapine présente les meilleures preuves d'efficacité. 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.
- Les substances suivantes sont recommandées comme médicaments de première intention pour la prévention des récidives: lithium, quétiapine, lamotrigine (cette dernière principalement pour la prévention des épisodes dépressifs), aripiprazole (pour la prévention des épisodes maniaques), olanzapine, valproate, suivis de l'association entre le lithium et le valproate, ainsi que les associations entre le lithium ou le valproate et la 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 biologiques 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 articles de la rubrique «Recommandations» ne reflètent pas nécessairement l'opinion de la rédaction du SMF. Les contenus relèvent de la responsabilité de la société professionnelle ou du groupe de travail soussignés.

Abstract

This article summarizes the treatment recommendations for Bipolar disorders developed by the Swiss Society of Bipolar Disorders. It is an update of our recommendation published in 2011. They are based on evidence from randomizedcontrolled studies, international treatment guidelines and observational studies. Although the most solid evidence exists for pharmacotherapy, a bio-psycho-social treatment approach including psycho-education and psychotherapy is required to achieve optimal treatment outcomes for patients with Bipolar Disorder. Group psychoeducation, internet psychoeducation and supported employment have been included as evidence-based psychosocial interventions. The recommendations are largely unchanged. For acute mania, lithium, valproate, several atypical antipsychotics and their combinations remain the first-line treatment options; asenapine and paliperidone have been added to the list of recommended atypical antipsychotics. Quetiapine and lithium and newly lamotrigine are recommended for Bipolar Depression as well as combinations of mood stabilizing drugs with SSRI or bupropion. In 2013, lurasidone was approved for Bipolar depression in the USA. First-line options for maintenance treatment of Bipolar Disorder are lithium, quetiapine, lamotrigine (the latter predominately for prevention of depression), valproate, olanzapine, aripiprazole (the latter for prevention of mania only) and lithium or valproate combined with quetiapine. Aripirazole, risperidone und lamotrigine have been added as add-on options in the maintenance treatment. The guidelines include recommendations regarding safety monitoring of pharmacological treatment.

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 publication initiale en 2011 [1], les critères diagnostiques des troubles bipolaires ont été modifiés dans

le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) et de nouvelles études et métaanalyses pertinentes ainsi que des révisions de deux recommandations thérapeutiques importantes relatives aux troubles bipolaires ont été publiées, à savoir la directive S3 de la Société allemande des troubles bipolaires (DGBS) [3, 4] et la mise à jour du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et de l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) [5]. 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 du «off-label use», 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: métaanalyse 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.

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

Les recommandations thérapeutiques ne sont délibérément pas identiques à l'évidence scientifique, car celle-là ne constitue pas une mesure objective. Cela est illustré pas 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 à long terme avec une période d'observation suffisante.
- Les études avec «enrichissement» (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 de l'évidence 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 maladies somatiques comorbides, la recommandation peut s'écarter de l'évidence générale.

Aperçu du traitement des troubles bipolaires

Le traitement des troubles bipolaires comprend plusieurs éléments (*Assessment, Care, Treatment*; ACT) coordonnés entre eux [6].

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

Dans le contexte de la psychiatrie basée sur les preuves, les critères du DSM jouent un rôle particulier lors de l'examen psychiatrique, car les diagnostics sont établis conformément au DSM dans presque toutes les études cliniques. Récemment publié, le DSM-5 [7] contient les modifications suivantes des critères diagnostiques:

- Les troubles bipolaires ne font plus partie de la catégorie *Mood Disorders* («Troubles de l'humeur»), mais forment leur propre catégorie *Bipolar and Related Disorders* («Troubles bipolaires et apparentés»).
- Le critère A «période délimitée d'augmentation anormale et persistante de l'activité ou l'énergie» a été ajouté à la définition des épisodes maniaques, et doit être rempli en plus de l'élévation de l'humeur ou l'augmentation de l'irritabilité.
- Les épisodes mixtes ont été supprimés en faveur de la spécification «Avec caractéristiques mixtes», qui peut être utilisée en cas d'épisodes dépressifs, hypomaniaques et maniaques. Le diagnostic d'un tel état «mixte» requiert trois symptômes de l'autre pôle.
- Les épisodes maniaques ou hypomaniaques survenant sous traitement antidépresseur sont désormais considérés comme suffisants pour le diagnostic d'une manie/hypomanie en cas de troubles bipolaires.
- La spécification «Avec détresse anxieuse» permet de diagnostiquer des symptômes anxieux survenant fréquemment en cas de troubles bipolaires.

– Un nouveau chapitre «Autres troubles bipolaires et apparentés spécifiés» a été ajouté. Etant donné qu'aucune évidence clinique suffisante n'existe pour ces troubles, ils ne sont pas traités dans cette recommandation.

L'introduction de la spécification «Avec caractéristiques mixtes» est particulièrement pertinente, car les épisodes avec symptômes «mixtes» sont particulièrement résistants au traitement, associés à un risque suicidaire accru et répondent particulièrement bien à certains antipsychotiques (voir ci-dessous). La spécification «Avec détresse anxieuse» tient compte du fait que les patients bipolaires présentant des symptômes anxieux prononcés tendent plutôt à une évolution chronique, une augmentation du risque de dépendance à l'alcool et aux drogues et un risque suicidaire accru.
L'accompagnement *(Care)* inclut l'établissement d'une alliance thérapeutique basée sur un partenariat, l'intégration de l'entourage familial, la psychoéducation et la reconnaissance de signes avant-coureurs.
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 de l'humeur récidivants, la distinction est faite entre traitement aigu, traitement de continuation et prévention des récidives (fig. 1).

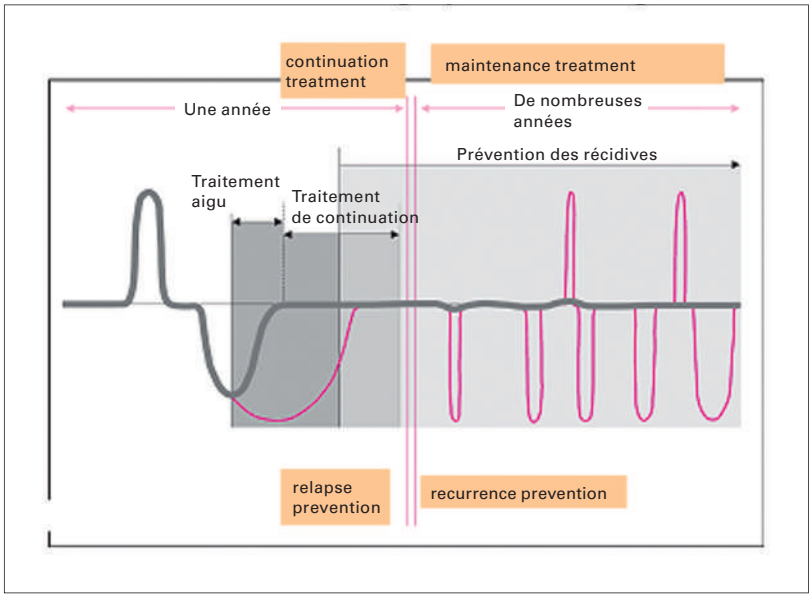

Figure 1: Traitements de stabilisation de l'humeur, Thieme.
Conformément à la dénomination anglaise «continuation treatment», il a été proposé de remplacer le terme «traitement d'entretien» par «traitement de continuation».
Greil & Giersch (2006) (modifié).

Lorsque le traitement est arrêté après succès thérapeutique face à la symptomatique aiguë (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. Dans nos dernières recommandations, nous avons désigné cette phase thérapeutique par le terme courant de traitement d'entretien. Nous l'appelons désormais, de manière correcte du point de vue du contenu et de la langue, traitement de continuation, dérivé de l'anglais *continuation treatment*. La durée du traitement de continuation ne se laisse pas déterminer de façon fiable et doit être estimée selon des valeurs empiriques générales. En principe, il est recommandé de faire suivre un traitement aigu réussi par un traitement de continuation d'env. six mois [8]. Alors que le traitement de continuation sert à empêcher une rechute dans la phase actuelle de maladie, la prévention des récidives (angl. *maintenance treatment*) est censée prévenir la survenue de phases futures (récidives, angl. *recurrences*).
Les recommandations thérapeutiques du CANMAT et de l'ISBD ne prévoient pas une telle subdivision en traitement de continuation et prévention des récidives, puisque cette séparation n'existe que théoriquement et la transition est progressive [9, 10]. Une telle distinction peut toutefois être utile lorsqu'il est expliqué aux patients pourquoi la poursuite 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 interpersonnelles – 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'introduc-

tion dans le DSM-5 de la spécification «Avec caractéristiques mixtes» a pour but d'encourager la recherche dans ce domaine.

En ce qui concerne la prévention de futurs épisodes maniaques et dépressifs de la maladie, la thérapie du rythme social et la thérapie systémique sont des interventions psychothérapeutiques dont le rôle est essentiel. Il s'agit de la rythmisation du comportement circadien, la reconnaissance de signes avant-coureurs et la réaction face à ces signes, qui peuvent être très différentes d'un individu à l'autre (typique en cas de manie: diminution du besoin de sommeil, augmentation des activités), et la gestion du stress engendré par la maladie pour l'entourage.

L'observance médicamenteuse est d'une importance cruciale.

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 ces troubles sont en grande partie d'origine génétique. Toutefois, des facteurs sociaux et psychologiques en forme d'interactions gène-environnement et de l'épigénétique jouent un rôle clé, pour le déclenchement et l'évolution de ces troubles [11]. C'est pourquoi une approche thérapeutique bio-psycho-sociale sous forme de modèle intégré de *Collaborative Care* est recommandée [10]. 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 psychologiques basées sur des preuves

- Psychoéducation (également pour les proches)
- Psychoéducation en groupes
- Programmes psychoéducatifs via internet
- Psychothérapie
  - Thérapie cognitivo-comportementale
  - Thérapie interpersonnelle et du rythme social
  - Thérapie focalisée sur la famille
- Emploi assisté

Au début du traitement, il convient toujours d'avoir recours à des éléments thérapeutiques psychoéducatifs [12] 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 récidive. 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 [13]. 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 [14, 15].

Au cours des dernières années, divers auteurs ont élaboré différents programmes psychoéducatifs. La distinction est faite entre les approches visant l'intervention individuelle [16, 17] et les approches destinées à l'utilisation en groupes [17–19], ainsi qu'en termes de matériel d'information pour les personnes concernées et pour le praticien [20]. La psychoéducation obtient des effets particulièrement favorables aux stades précoces de la maladie [21]. La psychoéducation des proches peut diminuer le risque de rechute (principalement des phases hypomaniaques/maniaques) [22] et est particulièrement efficace chez les patients ayant peu conscience de la maladie. De premiers résultats indiquent que la psychoéducation basée sur internet peut réduire les symptômes dépressifs et améliorer la qualité de vie [23].

Outre la psychoéducation, diverses formes de psychothérapie se sont avérées efficaces. La thérapie interpersonnelle et du rythme social, la thérapie cognitivo-comportementale 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 [24]. L'état actuel de la recherche thérapeutique comporte encore des lacunes dans les connaissances permettant de déterminer quelles caractéristiques du patient, quelle forme thérapeutique et quel moment d'intervention sont les plus prometteurs. Les données issues d'études contrôlées indiquent qu'en cas de traitement de longue durée, les patients n'ayant connu que peu de phases de maladie profitent davantage de la psychothérapie. Les entraînements cognitifs spéciaux et psychothérapies spécifiques, qui augmentent le niveau fonctionnel général, semblent convenir particulièrement bien aux stades avancés de la maladie [25].

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 se base sur des preuves, les résultats étant issus de plusieurs études randomisées contrôlées. Par ailleurs, l'amélioration

des symptômes psychopathologiques a été démontrée chez les patients souffrant de psychoses bipolaires affectives et schizophréniques [26, 27].

Traitement médicamenteux

Traitement aigu de la manie

Traitement aigu de la manie
Monothérapies
Lithium (1)[a], valproate/valproate ER (1)[b], olanzapine (1)[c], rispéridone (1)[c];
quétiapine/quétiapine XR (1)[c], aripiprazole (1), asénapine (1), palipéridone ER (1)
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)

[a] principalement favorable en termes de traitement de longue durée
[b] déconseillé chez les femmes en âge de procréer
[c] déconseillé en cas de risques de troubles métaboliques

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, l'olanzapine, la quétiapine, l'aripiprazole, la ziprasidone et l'asénapine a été particulièrement bien examinée [5, 28]. Les recommandations de dosage des antipsychotiques atypiques pour le traitement de la manie correspondent à celles du traitement de la schizophrénie.

Le lithium a présenté une bonne efficacité antimaniaque, comme le prouvent diverses études contrôlées et une métaanalyse [28]. Il y avait une efficacité supérieure à celle du placebo et un effet comparable par rapport aux antipsychotiques classiques, aux anticonvulsivants et aux antipsychotiques atypiques olanzapine, rispéridone et quétiapine [9, 10]. La concentration plasmatique de lithium visée peut être plus élevée lors du traitement aigu (>0,8 mmol/l) que durant la prévention des récidives.

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.

Sur le plan métaanalytique, aucune efficacité antimaniaque n'a pu être démontrée pour la gabapentine, le topiramate et la lamotrigine [28].

Etant donné qu'un effet de prévention des épisodes du trouble a été démontré pour le lithium [29], le valproate [29], l'olanzapine [30], la quétiapine [31], la rispéridone [32] et l'aripiprazole [33], l'administration de ces médicaments en cas de manie aiguë permet d'éviter le changement de médicament pour la prévention des récidives. La rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole ont l'avantage de pouvoir être administrés par injection à effet retard.

Une métaanalyse prouve que l'association d'antipsychotiques atypiques et de stabilisateurs de l'humeur est le traitement le plus efficace de la manie aiguë [34]. Si un seul médicament s'avère déjà efficace, il convient toutefois de privilégier la monothérapie, puisque, dans ce cas, l'administration d'une substance supplémentaire ne garantit pas le renforcement de l'efficacité. Des études contrôlées randomisées portant sur l'olanzapine [35] et la quétiapine [36] comme «add-on medication» vont dans ce sens.

Traitement aigu de la dépression bipolaire

Traitement aigu de la dépression bipolaire
Monothérapies (plutôt exceptionnelles)
Quétiapine/quétiapine XR (1), lithium (1), lamotrigine[a] (2)
Traitements combinés
Association avec la lamotrigine[a] (2) ou un autre antidépresseur (2), dont les plus recommandés sont: ISRS (sauf paroxétine) (2) et bupropion (2)

[a] 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) [5, 6, 9, 37]. En cas de dépression bipolaire, la quétiapine présente, à une dose de 300 ou 600 mg par jour, une nette efficacité antidépressive [38–41].

Par ailleurs, les stabilisateurs de l'humeur lithium et lamotrigine sont proposés pour le traitement aigu d'une dépression bipolaire. Le lithium [42] est mentionné dans certaines directives comme stratégie thérapeutique de première intention [6, 9], de même que dans la mise à jour CANMAT/ISBD de 2013 [5]. 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 [43], une métaanalyse basée sur les données individuelles de 1072 patients indique néanmoins une efficacité antidépressive [44], surtout en présence d'une symptomatique dépressive très

prononcée [45]. L'utilisation de lamotrigine dans le traitement aigu est limitée par le fait que la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves.

Aux Etats-Unis, l'antipsychotique atypique lurasidone a récemment été autorisé pour la dépression bipolaire. Ce médicament, qui présente un profil favorable d'effets secondaires métaboliques, s'est avéré efficace aussi bien comme monothérapie qu'en association avec le lithium ou le valproate [46, 47]. Cependant, la lurasidone est jusqu'à présent autorisée en Suisse uniquement pour le traitement de la schizophrénie.

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 [48, 49]. Plusieurs études ont certes montré que les antidépresseurs étaient sûrs et efficaces dans le traitement aigu de la dépression en cas de troubles bipolaires [50], leur efficacité en tant que médication supplémentaire reste néanmoins contestée [51]. Le rapport coût-bénéfice des antidépresseurs est plus favorable en cas de dépression bipolaire de type II qu'en cas de dépression bipolaire de type I [51]. 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 [52, 53]. La mise à jour CANMAT/ISBD de 2013 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 première 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 prédicteurs d'une augmentation de la comorbidité, du nombre d'épisodes de maladie, du taux de contacts thérapeutiques et de l'incapacité de travail [9]. Le traitement des épisodes mixtes n'a jusqu'à présent pas été suffisamment examiné de manière systémique 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 [54], aripiprazole [55] et olanzapine [56] sont également efficaces en cas d'épisodes mixtes. Des études antérieures indiquent qu'en cas d'épisodes mixtes, le lithium est moins efficace que le valproate, la carbamazépine, l'olanzapine et la rispéridone [57].

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 rendant le traitement difficile. 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 [58]. Les quelques études portant sur les cycles rapides montrent que l'aripiprazole agit également de manière antimaniaque pour cette forme évolutive [59] et que la quétiapine (à une dose de 600 mg/jour), le lithium et la lamotrigine présentent une efficacité antidépressive dans des études contrôlées [9]. Pour le traitement de longue durée de la forme à cycles rapides, les directives du CANMAT recommandent le valproate et le lithium comme substances de première intention [60].

La cyclothymie est caractérisée par une alternance des épisodes subsyndromiques maniaques et dépressifs. Les épisodes dépressifs présentent un score entre 8 et 14 sur l'échelle de dépression de Hamilton à 17 questions (HAM-D-17), les épisodes maniaques évoluent également entre 8 et 14 sur l'échelle de manie de Young (YMRS) [61]. 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 [62]. Cependant, il n'existe aucune directive spéciale concernant le traitement de la cyclothymie. De manière générale, un traitement est préconisé en cas de souffrance psychique correspondante, avec des procédés similaires à ceux employés en cas de troubles bipolaires au sens strict [63, 64]. Conformément aux directives S3 de la DGBS de 2013 [3, 4], 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 récidives

Prévention médicamenteuse des récidives
Monothérapies
Lithium (1)
Quétiapine (1)
Lamotrigine (1[a], 2[b], efficacité limitée pour la prévention de manies)
Aripiprazole (1, principalement pour la prévention de manies)
Olanzapin[c] (2)
Valproate (2)
Rispéridone en injection à effet retard (1)
Traitements combinés
Lithium + valproate
Lithium + quétiapine/aripiprazole/rispéridone en injection à effet retard/lamotrigine
Valproate + quétiapine/aripiprazole/rispéridone en injection à effet retard/lamotrigine

[a] concernant la prévention de la dépression
[b] concernant la prévention de la manie
[c] les effets métaboliques indésirables doivent être pris en considération et surveillés en cas d'indication

L'efficacité du lithium en termes de prévention des récidives de troubles bipolaires a jusqu'à présent été la mieux examinée et a pu être démontrée dans de nombreuses études [65–67]. Le lithium sous forme de monothérapie et l'association de lithium et de valproate ont montré une efficacité plus prononcée que le valproate seul [29]. Dans le cas du lithium, le tableau clinique de la maladie joue un rôle essentiel pour l'efficacité prophylactique. Ainsi, le traitement par le 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 [42, 68]. Lorsque le lithium est utilisé à la dose actuellement courante avec une concentration entre 0,6 et 0,8 mmol/l, il agit de manière préventive à la fois contre la manie et la dépression [69]. En ce qui concerne la suicidalité, le lithium semble présenter une action prophylactique plus prononcée par rapport aux substances de comparaison [70].

Au vu des résultats positifs de quelques études de longue durée [31] sur un à deux ans, les directives CANMAT/ISBD [9] et d'autres recommandations [6, 71] préconisent également la quétiapine comme médicament de première intention pour le traitement de longue durée des troubles bipolaires. Cela est également confirmé par une nouvelle étude (dose moyenne: 550 mg/jour) [67].

Concernant la lamotrigine, deux grandes études randomisées ont permis de démontrer une efficacité de prévention des récidives principalement contre les épisodes dépressifs [65, 66].

Pour ce qui est de l'aripiprazole, il existe jusqu'à présent une étude contrôlée contre placebo d'une durée de six mois [72] et une autre sur deux ans [73]. Ces études confirment un avantage en termes de durée de l'intervalle sans symptôme. La survenue des récidives maniaques a été retardée, mais pas celle des récidives dépressives. La substance est donc mentionnée dans les directives usuelles comme médicament de première intention pour la prévention des récidives maniaques. Depuis peu, l'aripiprazole est également disponible en Suisse sous forme d'injection à effet retard.

L'olanzapine a présenté une efficacité cohérente sur la prévention de phases maniaques dans de grandes études randomisées en double aveugle [30]. L'olanzapine s'est également avérée efficace pour la prévention d'épisodes mixtes [74]. Conformément aux Texas-Guidelines [75], 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 [6, 9, 71].

Dans les nouvelles recommandations [6, 9, 71, 75], le valproate est considéré comme la stratégie thérapeutique de première intention. Cette recommandation se justifie par le fait que le valproate a présenté uneefficacité comparable à celle du lithium et de l'olanzapine dans deux études en double aveugle et une étude ouverte contrôlée [76]. 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. Dans la nouvelle étude intitulée Balance, d'une durée de deux ans et demi, la prévention des récidives sous valproate seul s'est toutefois avérée moins efficace qu'une monothérapie par le lithium ou l'association du lithium et du valproate [29]. Chez les femmes en âge de procréer, le valproate ne doit être employé qu'en cas d'indication très stricte, car une exposition intra-utérine au valproate présente, outre le risque accru de malformation, des indications d'une réduction de l'intelligence de l'enfant [77].

Afin de pouvoir mieux contrôler les divers aspects des troubles bipolaires, les traitements combinés sont courants au quotidien clinique. Il existe au moins une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle portant sur les associations lithium + valproate [29], lithium + lamotrigine [78], lithium + carbamazépine, 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 [79]. Une étude naturaliste sur quatre ans a mis

en évidence une bonne efficacité de prévention des récidives, même concernant les états en dessous du seuil de la dépression, des associations quétiapine + valproate et, en particulier, quétiapine + lithium [80]. Il n'existe aucun résultat fiable concernant la durée de la prévention des récidives. 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 au fil de l'évolution [81]. Cela suggère qu'une prévention des récidives doit en règle générale être effectuée à vie.

Contrôles biologiques et autres examens routiniers

Le traitement médicamenteux des troubles bipolaires peut causer une série d'effets indésirables sérieux, 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 biologiques réguliers pendant le traitement. Le résumé suivant des analyses biologiques s'oriente sur les recommandations de l'International Society for Bipolar Disorders [82]:

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 relative aux risques cardio-vasculaires, hypertension, dyslipidémie, diabète sucré
Grossesse, contraception

Examen clinique
Tour de taille et/ou
indice de masse corporelle (poids [kg])/taille [m]^2)
Pression artérielle, inspection de la peau

Analyses biologiques
Hémogramme différentiel
Electrolytes, urée, créatinine
Valeurs hépatiques (minimum ASAT, ALAT, GGT)
Glycémie à jeun*
Profil lipidique à jeun*
Test de grossesse (si indiqué)

* éventuellement valeurs non à jeun

Examens complémentaires selon les stabilisateurs de l'humeur choisis

Lithium

Référence
TSH, calcium (Ca).

Début du traitement
Taux sérique: 2 dosages jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique, puis tous les 3–6 mois après augmentation de la dose et si indiqué.

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

Antipsychotiques atypiques

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

Référence
Hématologie et antécédents hépatiques.

Début du traitement
Taux sérique: deux contrôles après l'atteinte de la dose thérapeutique (à un intervalle de 4 semaines pour la carbamazépine).

Surveillance à long terme

Valproate
Poids, hémogramme, valeurs hépatiques, cycle, tous les 3 mois durant la 1re année, puis annuellement; glycémie, profil lipidique et densité osseuse si indiqués.

Carbamazépine
Hémogramme, valeurs hépatiques, électrolytes, urée, créatinine, mensuellement durant 3 mois, puis annuellement; attention: densité osseuse en présence de facteurs de risque, contraception! (En raison de la fréquence des effets indésirables et des interactions, la carbamazépine n'a pas été mentionnée dans ces recommandations.)

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

Conclusions

Les principales approches thérapeutiques relatives aux troubles bipolaires sont les suivantes:

- Le lithium reste le traitement de référence 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.
- Les antipsychotiques atypiques sont également envisageables comme substances de première intention en cas de manie, de dépression bipolaire et de traitement de longue durée (cela vaut principalement pour la quétiapine).
- 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.
- Les interventions complémentaires sont essentielles:
  - psychoéducation (également pour l'entourage du patient);
  - psychothérapie;
  - conseil diététique, sport;
  - *lifestyle-coaching*.
- Les principales modifications depuis la publication initiale de ces recommandations [1] sont les suivantes:
  - 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 en groupes et les programmes psychoéducatifs disponibles sur internet se sont avérés être des interventions efficaces en cas de troubles bipolaires.
  - 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 récidives, les associations du lithium ou du valproate avec l'aripiprazole, la rispéridone et la lamotrigine sont depuis peu recommandées.

Correspondance:
Dr Gregor Hasler
Psychiatric University Hospital
Bolligenstrasse 111
CH-3000 Bern 60
gregor.hasler[at]puk.unibe.ch

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.

Financement / Conflits d'intérêts potentiels
GH: Astra Zeneca, Lundbeck, Takeda, Servier, Otsuka, Pfizer, Sandoz, Lilly. WK: Honoraires pour des conférences et la participation à des congrès de Eli Lilly, Vifor, Takeda. TM: L'auteur a reçu des subventions de la part de différentes entreprises pharmaceutiques pour des exposés présentés dans le cadre de formations et de comités consultatifs. WG: Lundbeck, Astra Zeneca, Servier. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Références
La liste complète des références numérotées se trouve en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1 Hasler G, Preisig M, Müller T, Holsboer-Trachsler E, Conus P, Aubry J, et al. Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen. Schweiz Med Forum. 2011;11(18):308-313.

2 Greil W, von Stralendorff I. Bipolare Störungen: Medikamentöse Therapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. 6. Auflage: Elsevier; 2011:180-191.

3 DGBS/DGPPN. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Berlin: Springer; 2013.

4 Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Braunig P, Brieger P, Falkai P, et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen Entwicklungsprozess und wesentliche Empfehlungen Nervenarzt. 2012;83(5):568-586.

5 Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2012;15(1):1-44.

6 Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2009(439):27-46.

7 Falkai P, Wittchen HU. DSM-5. Deutsche Ausagbe. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2015.

8 Prien R. Maintenance treatment of depressive and manic states. In: Georgotas A, Cancro R, eds. Depression and Mania. New York: Elsevier; 1988:439-451.

9 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009;11(3):225-255.

10 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord. 2005;7 Suppl 3:5-69.

11 Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. Am J Psychiatry. 2009;166(7):795-804.

12 Rouget BW, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. J Affect Disord. 2007;98(1-2):11-27.

13 Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? J Clin Psychiatry. 2004;65(7):966-974.

14 Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2003;5 Suppl 2:80-87.

15 Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. Bipolar Disord. 2004;6(6):480-486.

16 Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. BMJ. 1999;318(7177):149-153.

17 Schaub A, Schmidgall B, Gauck L. Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Göttingen: Hogrefe; 2004.

18 Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):402-407.

19 Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? Can J Psychiatry. 2005;50(2):95-100.

20 Greil W, Giersch D. Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Ein Fachbuch für Betroffene, Angehörige und Therapeuten. Stuttgart: Thieme; 2006.

21 Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnin CM, Franco C, Sole B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. J Affect Disord. 2010;123(1-3):81-86.

22 Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. Bipolar Disord. 2008;10(4):511-519.

23 Smith DJ, Griffiths E, Poole R, di Florio A, Barnes E, Kelly MJ, et al. Beating Bipolar: exploratory trial of a novel Internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(5-6):571-577.

24 Miklowitz DJ. A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 11:28-33.

25 Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. Am J Psychiatry. 2013;170(8):852-859.

26 Burns T, Catty J, Becker T, Drake RE, Fioritti A, Knapp M, et al. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9593):1146-1152.

27 Lauber C, Kawohl W. Supported Employment. In: Rössler W, Kawohl W, eds. Soziale Psychiatrie. Das Handbuch für die psychosoziale Praxis. Band 2. Stuttgart: Kohlhammer; 2013.

28 Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011;378(9799):1306-1315.

29 Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet. 2010;375(9712):385-395.

30 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1281-1290.

31 Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008;109(3):251-263.

32 Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2010;68(2):156-162.

33 Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord. 2011;13(2):133-144.

34 Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(4):442-455.

35 Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. Br J Psychiatry. 2008;192(2):135-143.

36 Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(4):212-220.

37 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2):81-109.

38 Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1351-1360.

39 Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006;26(6):600-609.

40 Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):150-162.

41 McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):163-174.

42 Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. Bipolar Disord. 2009;11 Suppl 2:34-44.

43 Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(5):579-590.

44 Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. Br J Psychiatry. 2009;194(1):4-9.

45 Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. Bipolar Disord. 2008;10(2):323-333.

46 Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):169-177.

47 Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):160-168.

48 Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711-1722.

49 Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1537-1547.

50 Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. Am J Psychiatry. 2010;167(7):792-800.

51 Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry. 2013;170(11):1249-1262.

52 Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. BMC Psychiatry. 2012;12:153.

53 Greil W, Haberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. J Affect Disord. 2012;136(3):534-542.

54 Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, Nations KR, Mackle M, Panagides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. BMC Psychiatry. 2011;11:101.

55 Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2006;20(4):536-546.

56 Houston JP, Ketter TA, Case M, Bowden C, Degenhardt EK, Jamal HH, et al. Early symptom change and prediction of subsequent remission with olanzapine augmentation in divalproex-resistant bipolar mixed episodes. J Psychiatr Res. 2011;45(2):169-173.

57 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry. 2009;10(2):85-116.

58 Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):372-380.

59 Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. J Affect Disord. 2008;107(1-3):145-154.

60 Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord. 2006;8(6):721-739.

61 Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar Disord. 2009;11(5):453-473.

62 Bauer M, Glenn T, Grof P, Schmid R, Pfennig A, Whybrow PC. Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? Psychopathology. 2010;43(1):1-7.

63 Brieger P. [Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia]. MMW Fortschr Med. 2010;152(3):31-33.

64 Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. J Affect Disord. 1997;45(3):117-126.

65 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(9):1013-1024.

66 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):392-400.

67 Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). J Clin Psychiatry. 2011;72(11):1452-1464.

68 Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol. 1998;18(6):455-460.

69 Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. J Affect Disord. 2009;115(3):466-470.

70 Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2006(4):CD003492.

71 Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2009;23(4):346-388.

72 Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67(4):626-637.

73 Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry. 2007;68(10):1480-1491.

74 Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar 1 disorder. J Affect Disord. 2009;116(1-2):43-50.

75 Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(7):870-886.

76 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry. 2003;160(7):1263-1271.

77 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009;360(16):1597-1605.

78 van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. Bipolar Disord. 2011;13(1):111-117.

79 Vieta E, Nieto E, Autet A, Rosa AR, Goikolea JM, Cruz N, et al. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. World J Biol Psychiatry. 2008;9(3):219-224.

80 Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. J Affect Disord. 2008;110(1-2):135-141.

81 Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(5):339-344.

82 Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord. 2009;11(6):559-595.