



# Le phénomène de sensibilisation ou du kindling ou le difficile défi de prise en soins du trouble bipolaire avec l'avancée en âge

**Dr Benjamin Calvet**

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte,  
de la Personne âgée et d'Addictologie (PUP3A)

CH Esquirol, Limoges

CMRR du Limousin & INSERM UMR1094

Jeudi 6 Juin 2024

# Déclaration de liens d'intérêts

- Intérêts commerciaux directs ou indirects
  - Subventions et aides à la recherche : Fondation Médéric Alzheimer, Fondation de l'avenir
  - Honoraires de conférenciers : Novartis, Astrazeneca, Lilly, Janssen-Cilag
  - Honoraires droits d'auteur : Vidal, Lavoisier
  - Invitations à des réunions, congrès nationaux ou internationaux : Novartis, Otsuka, BMS, Lilly, Lundbeck, Servier, Janssen-Cilag, Astrazeneca
- Pas de liens d'intérêts en rapport avec cette présentation

**ST04 - Le trouble bipolaire avec l'avancée en âge : difficile challenge de prise en soins**



# Troubles bipolaires chez la PA

- Diagnostic après 55 ans : 15 à 20 % des TB
- TB > 60 ans : 1 %
- ↓ Prévalence avec âge
- Décès prématuré
  - ✓ Comorbidités somatiques
  - ✓ Suicide
- Changements présentation clinique



(Calvet & Clément, 2019)

# Troubles bipolaires chez la PA : un groupe hétérogène !

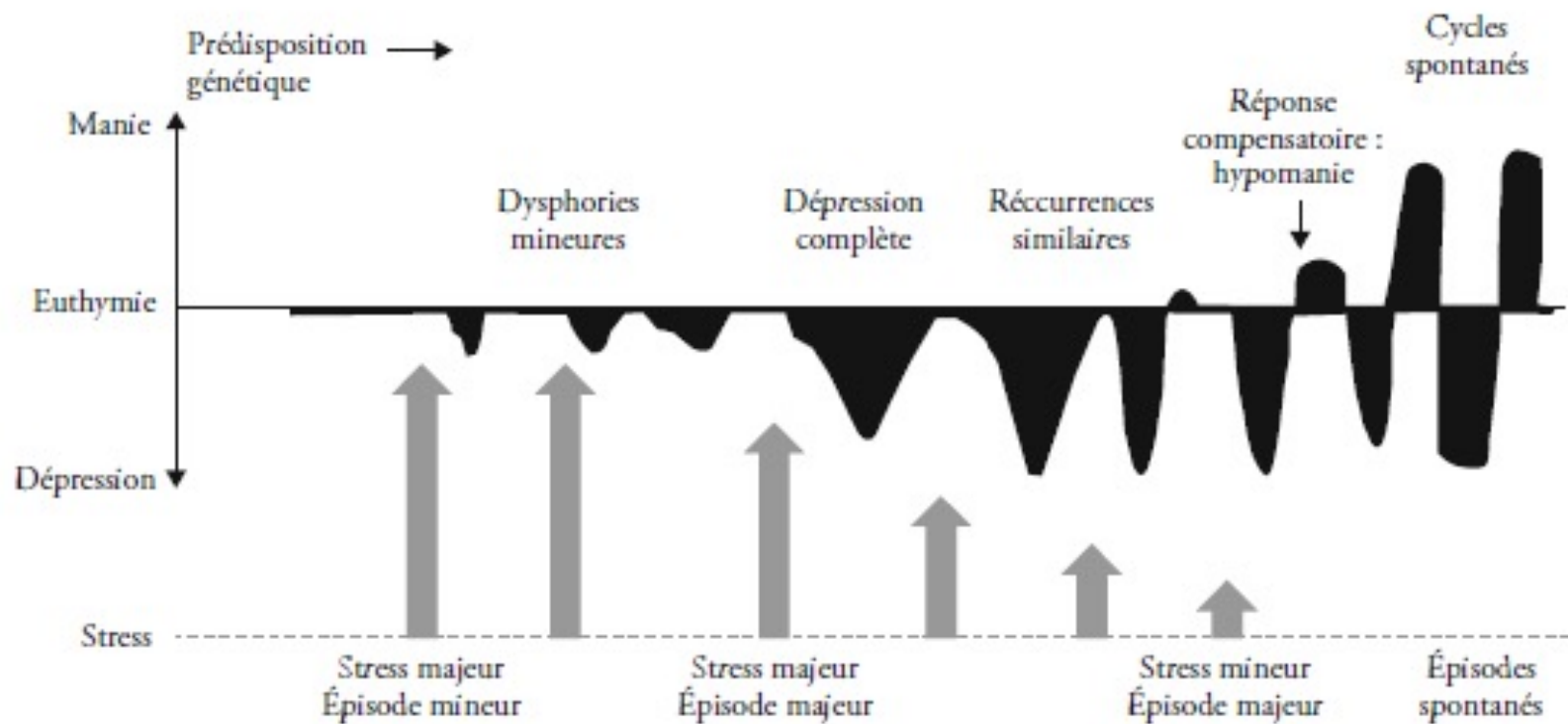
- 3 sous-types
- TD récurrents âge adulte devenant bipolaires tardivement (7 à 30 %)
  - ✓ Dans 50 % des cas  $\geq$  3 épisodes dépressifs
- Troubles bipolaires vieillissants (13 à 60 %)
  - ✓ Symptomatologie atypique ou mixte + fréquente
- Troubles bipolaires tardifs (20 à 26 %) (> 60 ans)
  - ✓ + de 70 % origine neurologique (cérébrovasculaire)
  - ✓ Manie secondaire

# Troubles bipolaires chez la PA :

## Evolution

- Données contradictoires
  - ✓ Taux récidive : 30-50 % : continue récidive malgré âge
- Évolution vers chronicité des épisodes : 5-30 %
- Épisodes thymiques + longs
- Amélioration thymique + difficile
- Manie chronique + fréquente
- Intervalles + courts entre chaque épisode
- Rechutes et récidives thymiques + fréquentes
- Évolution TB dû à une affection médicale selon pathologie sous-jacente

# Le phénomène de sensibilisation ou de kindling : Qu'est-ce que c'est ?



# Un peu d'histoire : précurseurs aux travaux de Robert M. Post

Trends in Neurosciences



Volume 6, 1983, Pages 275-279

Review

## The kindling model of epilepsy

Graham V. Goddard <sup>1</sup>

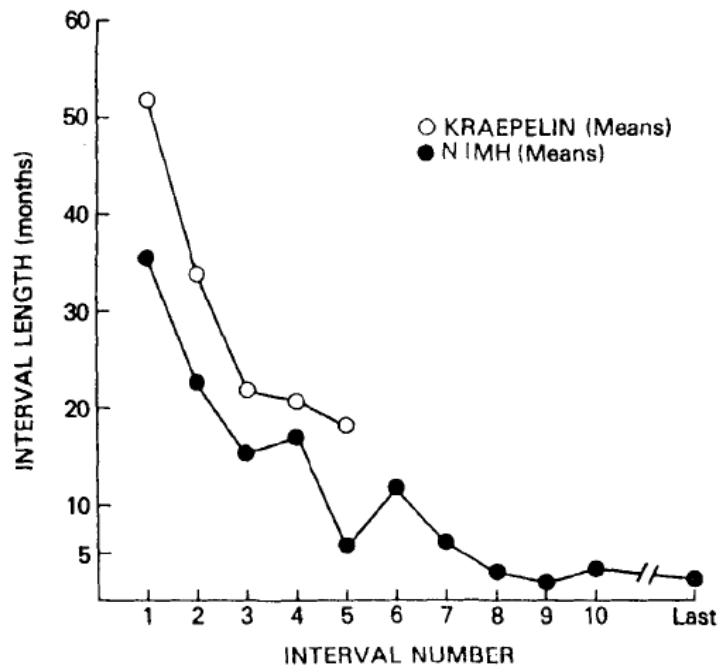


FIGURE 2. Decreasing well intervals in recurrent affective illness.



(Kraepelin, 1921; Cutler & Post Compr. Psychiatry, 1982)

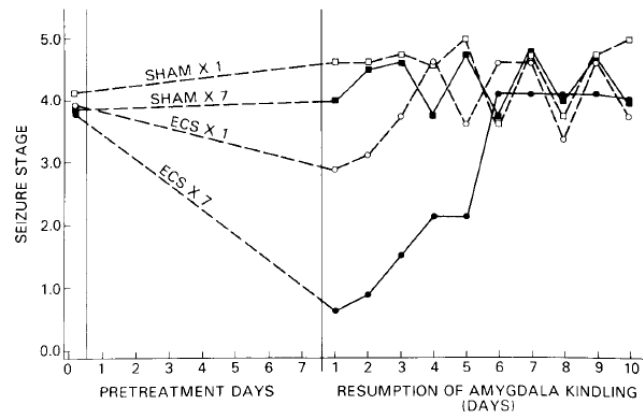
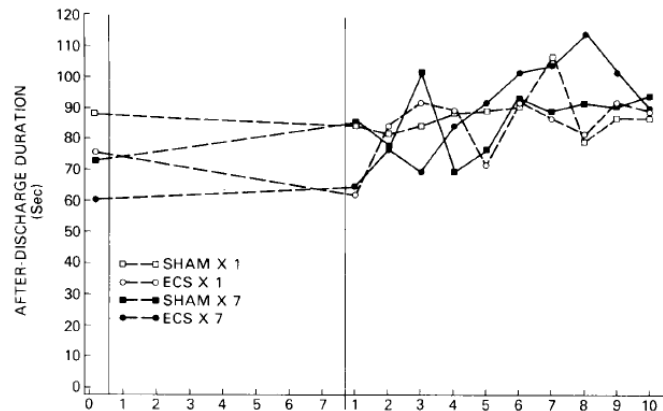
# Les travaux de Robert M. Post

*Epilepsia*, 25(2):234-239, 1984  
Raven Press, New York  
© International League Against Epilepsy

## Electroconvulsive Seizures Inhibit Amygdala Kindling: Implications for Mechanisms of Action in Affective Illness

R. M. Post, F. Putnam, N. R. Contel, and B. Goldman

Section on Psychobiology, Biological Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland

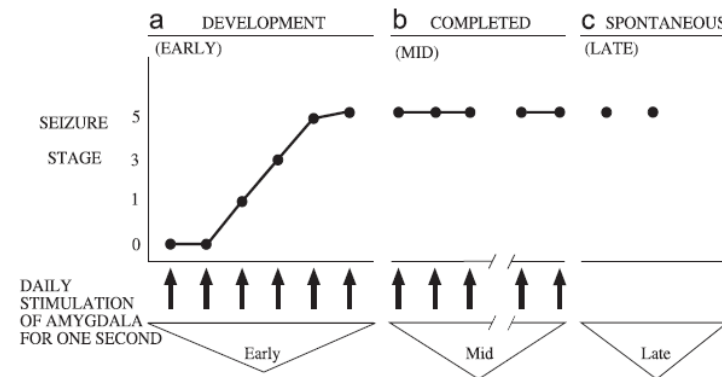


CLINICAL EEG and NEUROSCIENCE

©2004 VOL. 35 NO. 1

## Convergences in Course of Illness and Treatments of the Epilepsies and Recurrent Affective Disorders

Robert M. Post and Susan R.B. Weiss



### TREATMENTS

ECS	++	++	
VALPROATE	++	++	
LEVETIRACETAM	++	++	
DIAZEPAM	++	++	0
PHENYTOIN	0	±	++
CARBAMAZEPINE	0	++	
LAMOTRIGINE	0	++	
MK 801*	++	0	
CLONIDINE (alpha 2 agonist)	++	0	
ATROPINE (acetylcholine antagonist)	(++)	0	

++ = highly effective; ± = ambiguous; 0 = not effective; ( ) = inconsistent data

\* glutamate NMDA<sub>R</sub> antagonist



# Les travaux de Robert M. Post

- 3 phénomènes dans le trouble bipolaire
  - ✓ Kindling (ou embrasement)
  - ✓ Sensibilisation
  - ✓ Conditionnement



Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and Sensitisation in the Longitudinal Course of Affective Illness. *British Journal of Psychiatry*. 1986;149(2):191-201.

Review

# Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena

Robert M. Post\*

*Penn State College of Medicine, 3502 Turner Lane, Chevy Chase, MD 20815, USA*

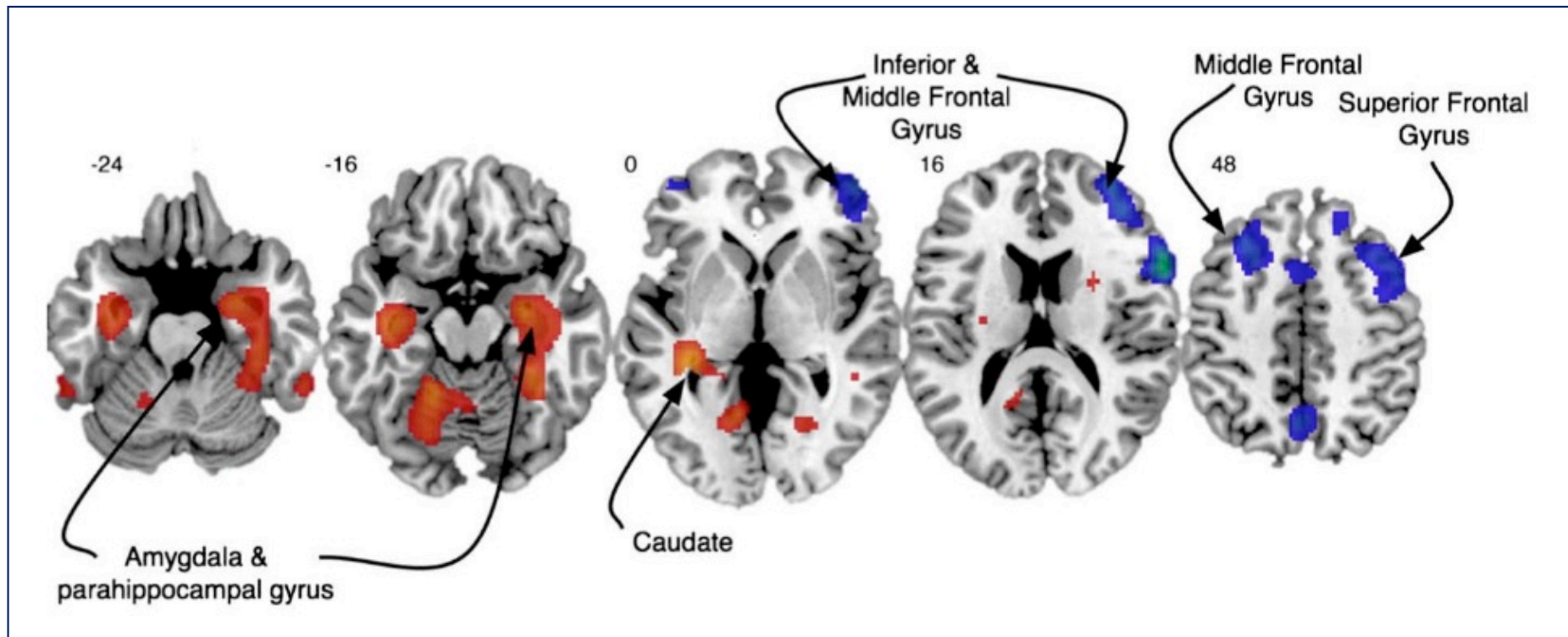
Phenomena in course of affective disorders modeled by kindling and behavioral sensitization

Descriptors	Kindling (K)	Sensitization (S)	Phenomenon in affective illness
Stressor vulnerability	—	++	Initial stressors early in development may be without effect but predispose to greater reactivity upon rechallenge
Stressor precipitation	++	++	Later stress may precipitate full-blown episode
Conditioning may be involved	±	++	Stressors may become more symbolic
Episode autonomy	++	-	Initially precipitated episodes may occur spontaneously
Cross-sensitization with stimulants or local anesthetics	++	++	Comorbidity with drug abuse may work in both directions affective illness ↔ drug abuse
Vulnerability to relapse	++	++	S and K demonstrate long-term increases in responsivity
Episodes may			
• become more severe	++	++	Both S and K show behavioral evolution in severity or stages
• show more rapid onsets	++	++	Hyperactivity and stereotypy show more rapid onsets
• become spontaneous	+		K seizures evolve to spontaneous seizures
Anatomical and biochemical substrates evolve	++	+	K memory-trace evolves from unilateral to bilateral; S memory trace evolves from midbrain to n. accumbens
IEGs involved	++	++	Immediate Early Genes (IEGs) such as c-fos induced
Alterations in gene expression occur	++	++	IEGs may change later gene expression, for example, peptides over longer time domains
Change in synaptic microstructure occurs	++	—	Neuronal sprouting and cell loss indicate structural changes
Pharmacology differs as function or stage of evolution	++	++	K differs as a function of stage; S differs as a function of development versus expression



## Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder

John O. Brooks III<sup>a,b,\*</sup>, Jennifer C. Hoblyn<sup>b</sup>, Stephanie A. Woodard<sup>b</sup>, Allyson C. Rosen<sup>b,c</sup>, Terence A. Ketter<sup>c</sup>



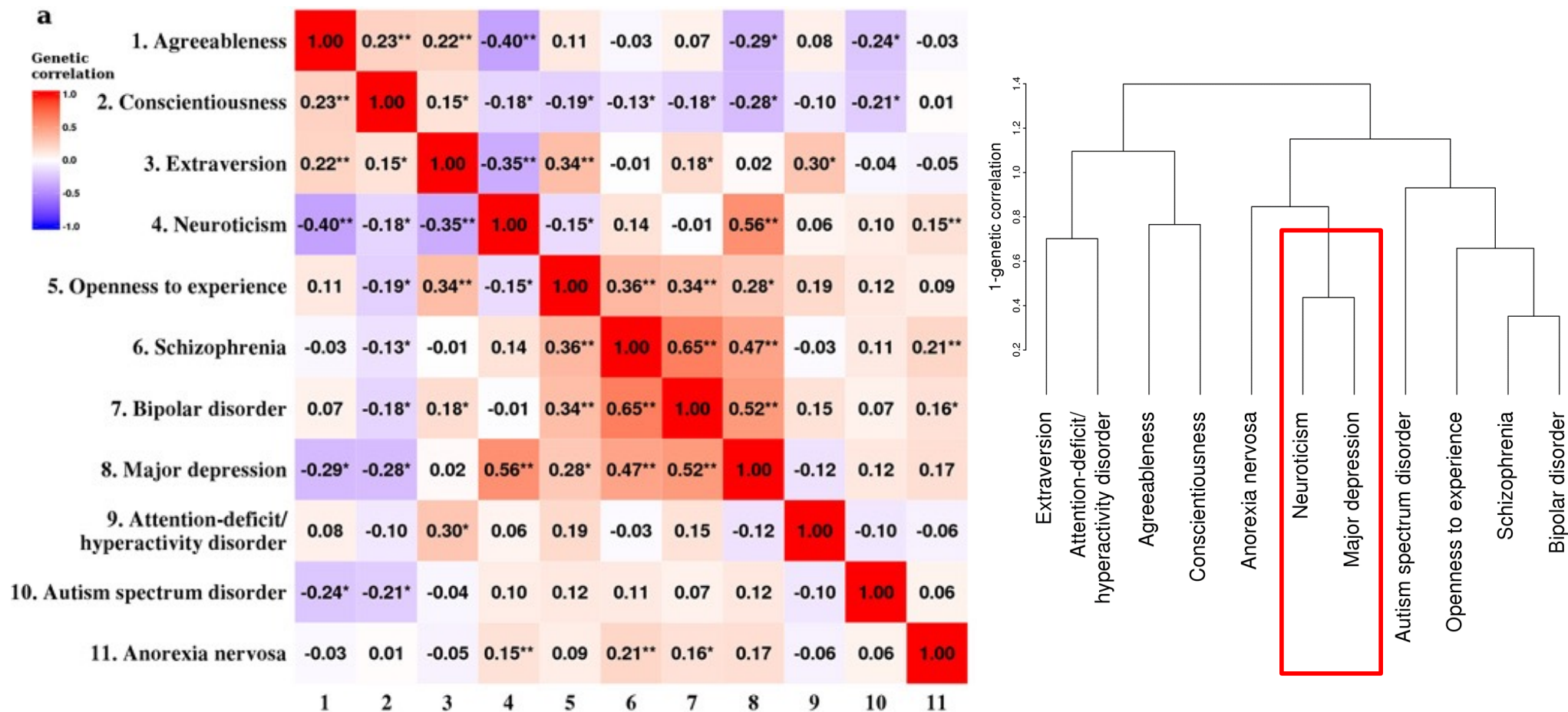
# Troubles dépressifs & récurrence :

## Facteurs de risque / Facteurs de vulnérabilité

Facteurs de risque de récurrence thymique	Facteurs de vulnérabilité à la récurrence thymique
Nombre d'épisodes antérieurs	Événements de vie stressants [d'autant + terrain fragile, domaine investi]
Précocité du début : avant âge adulte [svt ATCD familiaux associés] / absence précoce de Tt « neuroprotecteur »	Personnalité / Interaction Personnalité-Événement [hérédité Neuroticisme, coping, résilience]
Présence de comorbidités psychiatriques (TP, addictions)	Événements de vie traumatiques précoces
Intensité de la symptomatologie dépressive au cours de l'épisode	Anomalies cognitives persistantes [Tb attention, concentration, mnésique, exécutif]
Réponse au traitement ép. dépressif [nombre de symptômes résiduels]	

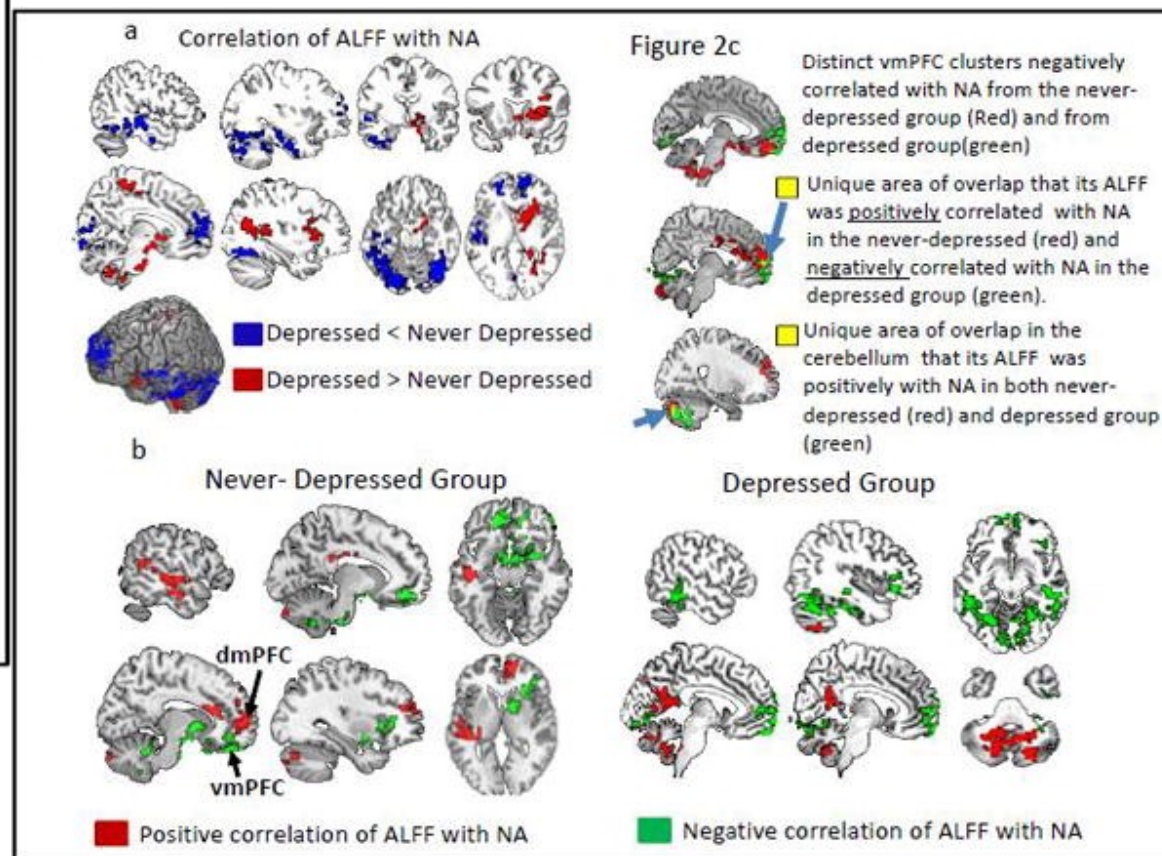
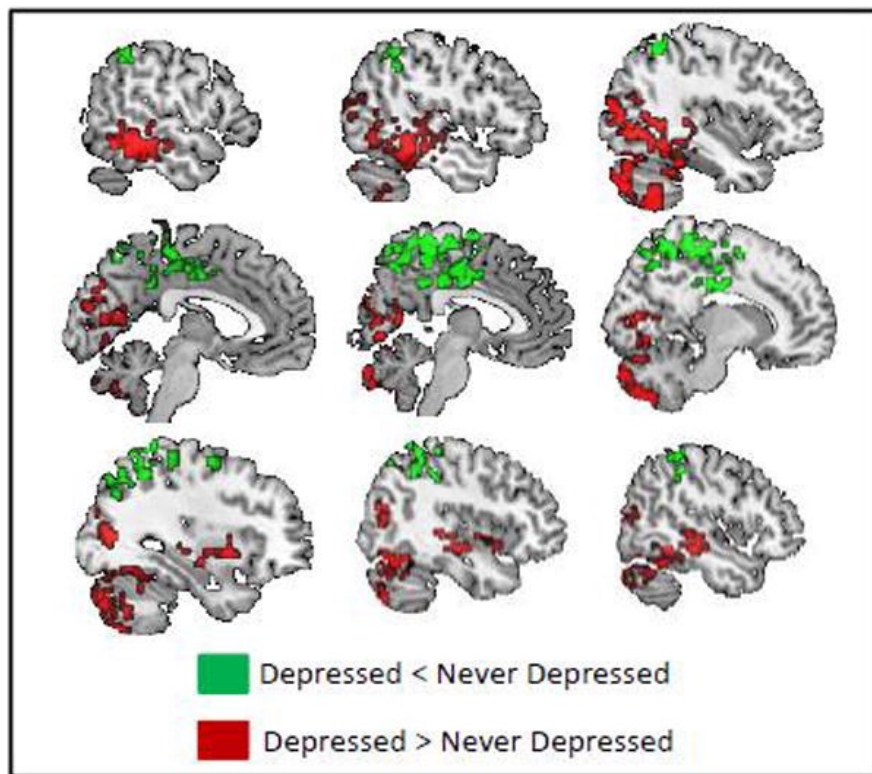
*(d'après Goudemand, 2014)*

# Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders



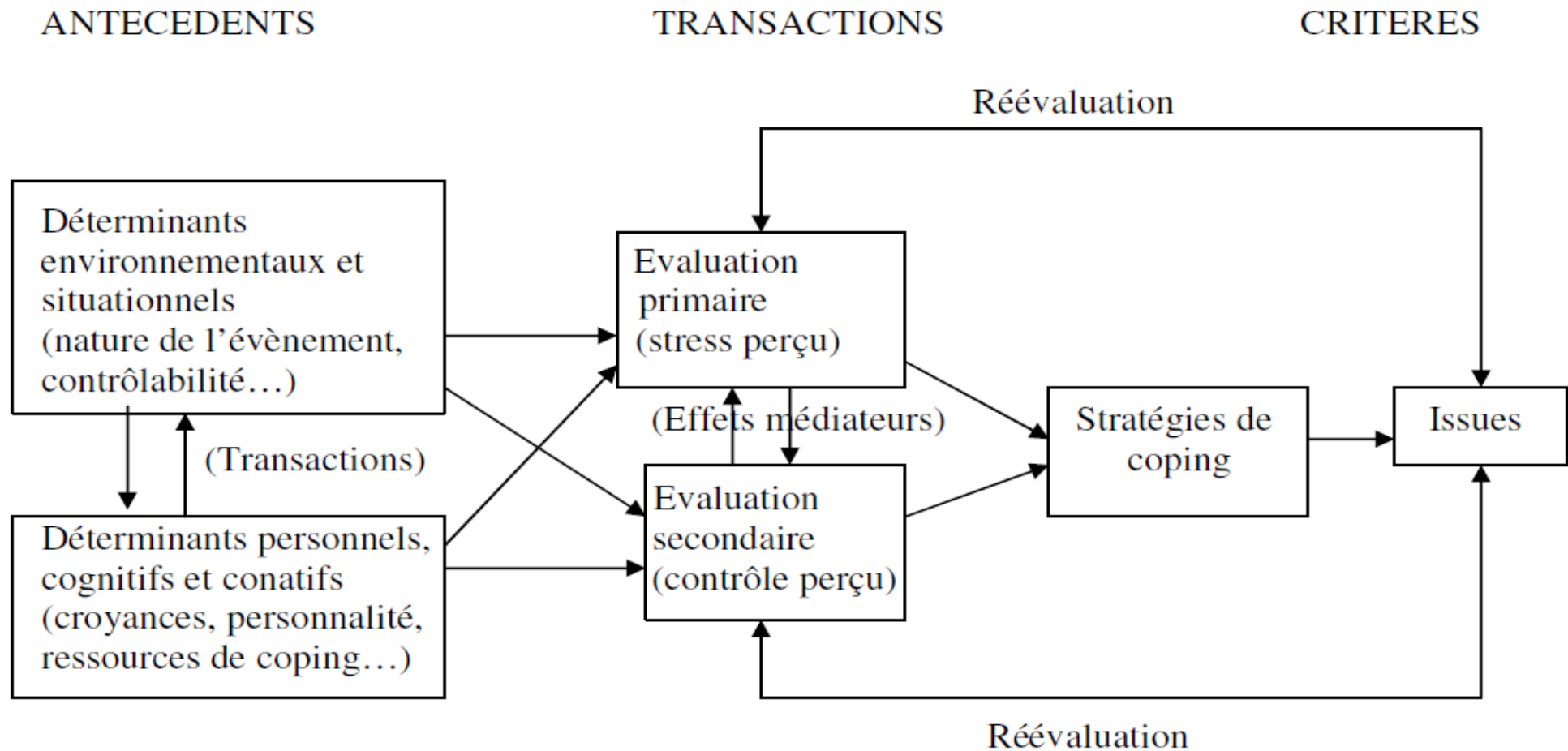
(Lo et al. Nat Genet., 2017)

# Negative affectivity, aging, and depression: results from the Neurobiology of Late-life Depression (NBOLD) study



(Steffens et al. Am J Geriatr Psychiatry, 2017)

# Vieillesse, Coping & Emotions



**Schéma : Les étapes et les déterminants du processus de coping**

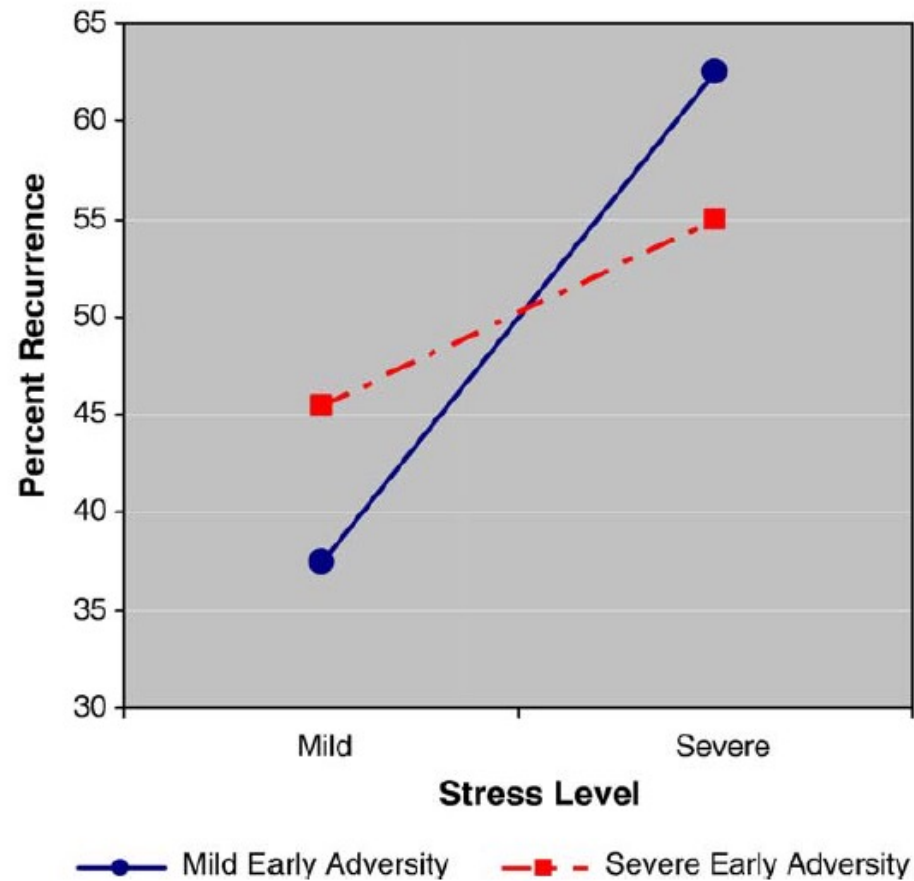
*(Lazarus. Psychosomatic Medicine, 1993)*

# Personnalité, Événements de vie, Cognition & Dépression

- Rôle de schémas cognitifs dysfonctionnels ?  
*(Barnett et Gotlib, 1988; Hammen et al., 1990; Charlton et al., 1995)*
- Résignation apprise *(Seligman, 1967)*
- Lieu de contrôle externe et affects négatifs  
*(Abramson, 1978 et 1989; Rotter, 1966; Metalsky et al., 1993)*
- Événements de vie traumatiques précoces (vulnérabilité)
  - Perte précoce d'un parent ou séparations prolongées  
*(Patten, 1991)*
  - Maltraitements physiques, psychologiques ou sexuelles  
*(Kaufman, 1991, Léger & Ouango, 2002)*
- Événements de vie traumatiques tardifs (facteurs précipitants)
  - Expériences de pertes
  - Facteurs socio-économiques *(Brown, 1978)*

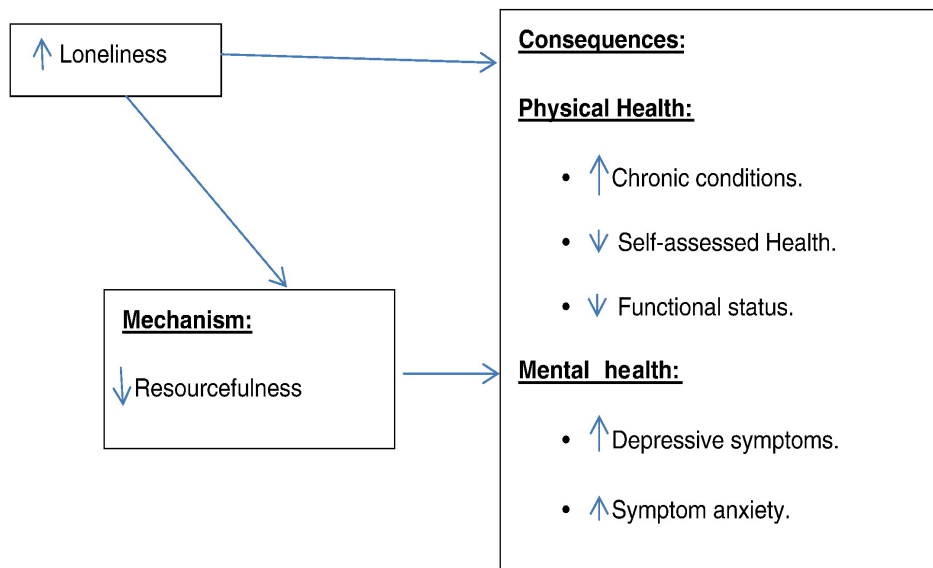


# Evénements négatifs précoces & Récurrence du TB



(Dienes et al., *J Aff Dis* 2006 ; Shapero et al. *Behav Ther.*, 2017) <sup>17</sup>

# Solitude-Isolement social VS Trouble de l'humeur & Récurrences



*(Bekhet & Zauszniewski. Arch Psychiatr Nurs., 2012)*

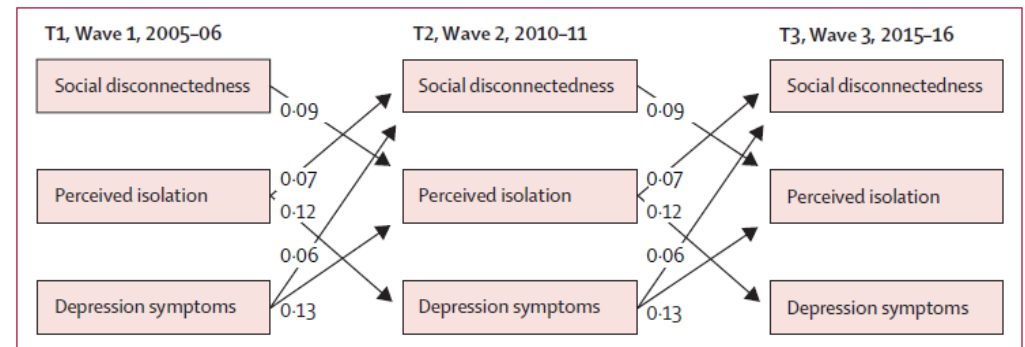


Figure 1: Model 1 longitudinal associations between social disconnectedness, perceived isolation, and depression symptoms  
Data shown are coefficients and all associated p values were less than 0.0001.

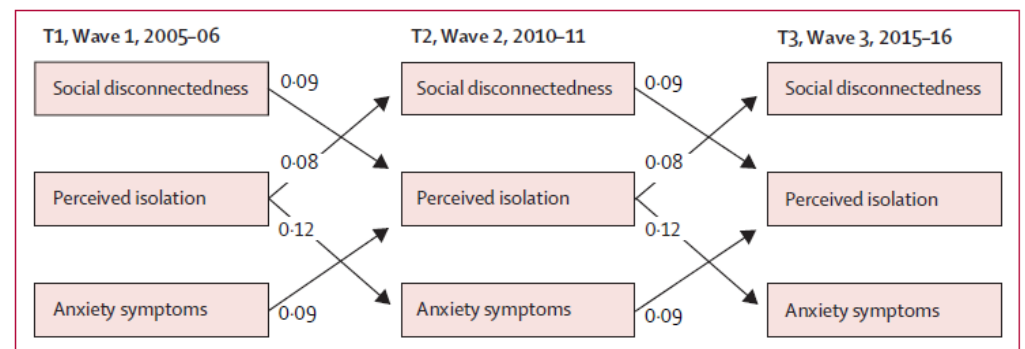


Figure 2: Model 2 longitudinal associations between social disconnectedness, perceived isolation, and anxiety symptoms  
Data shown are coefficients and all associated p values were less than 0.0001.

*(Cohen et al. J Aff Disord., 2004 ; Santini et al. Lancet Public Health, 2020)*

# TB & Vulnérabilités aux stress

- TB : Forte composante génétique (jumeaux monozygotes 40 à 70 %)
- Stress = facteur impliqué mais pas étiologique principal
- Réactivité aux stress
  - ✓ Sensibilisation (controversée)
  - ✓ Événements bouleversant les rythmes sociaux
  - ✓ Vécu de stress subjectif de l'événement
  - ✓ Traits de personnalité (introversion, obsessionnalité), TP

Modèles explicatifs de l'expression et devenir du trouble bipolaire.

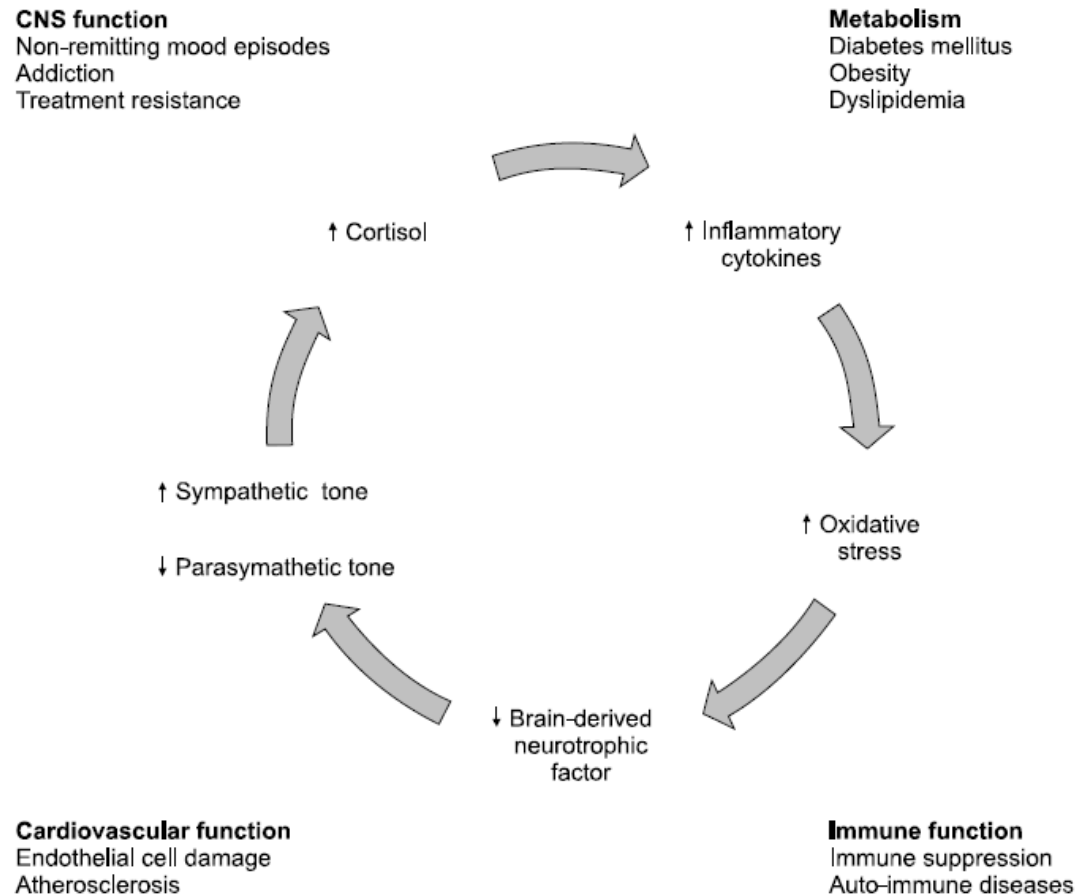
	<i>Puissance prédictive</i>	
	<i>Expression du trouble</i>	<i>Timing des épisodes</i>
Modèle A : « pénétrance » ou « effet principal » – vulnérabilité génétique	40-70 p. 100 <sup>(1)</sup>	0 p. 100
Modèle B : interaction « simple » – vulnérabilité génétique + stress	40-70 p. 100	Risque d'apparition augmenté de 4,5 <sup>(2)</sup>
Modèle C : interaction « complexe » – vulnérabilité génétique + stress + réactivité au stress	40-70 p. 100	Prédiction à 80 p. 100 <sup>(3)</sup> d'apparition précoce

(1) Craddock et al., 1999 [7].

(2) Ellicot et al., 1991 [9].

(3) Swendsen et al., 1995 [29].

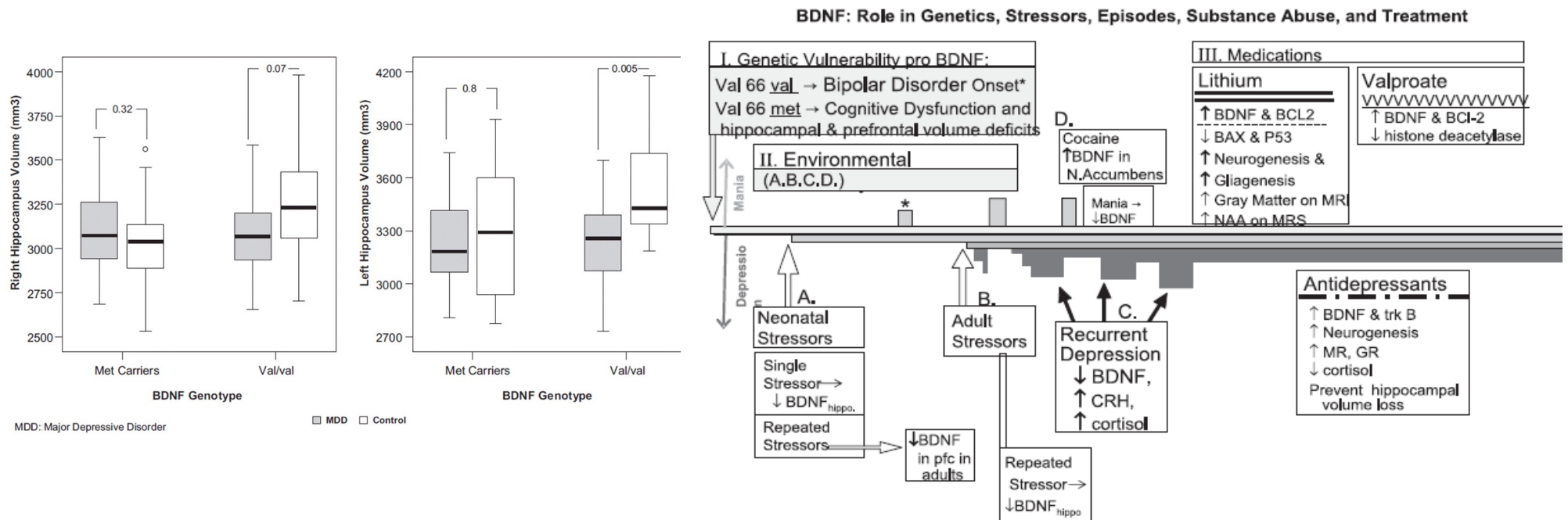
# Vieillesse, charge allostatique & facteurs modulateurs



*(Munee Clinical Psychophar. Neuroscience, 2016)*

# Kindling & Neurobiologie

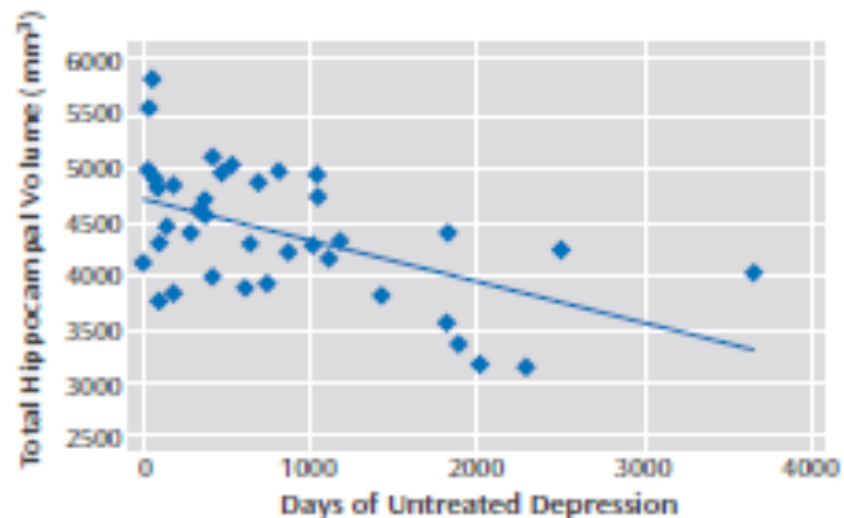
- Cytotoxicité des épisodes dépressifs
- ↓ volume hippocampique (cortisol)
- Altération de la voie du BDNF (brain-derived neurotrophic factor) / Expression du polymorphisme Val66Met



(Gonul et al. World J Biol Psychiatry, 2011) (Post, Neuro Biobehav. Reviews, 2007)

# Untreated Depression and Hippocampal Volume

FIGURE 1. Relationship Between Hippocampal Volume and Days of Untreated Depression in 38 Female Outpatients With Recurrent Depression in Remission<sup>a</sup>



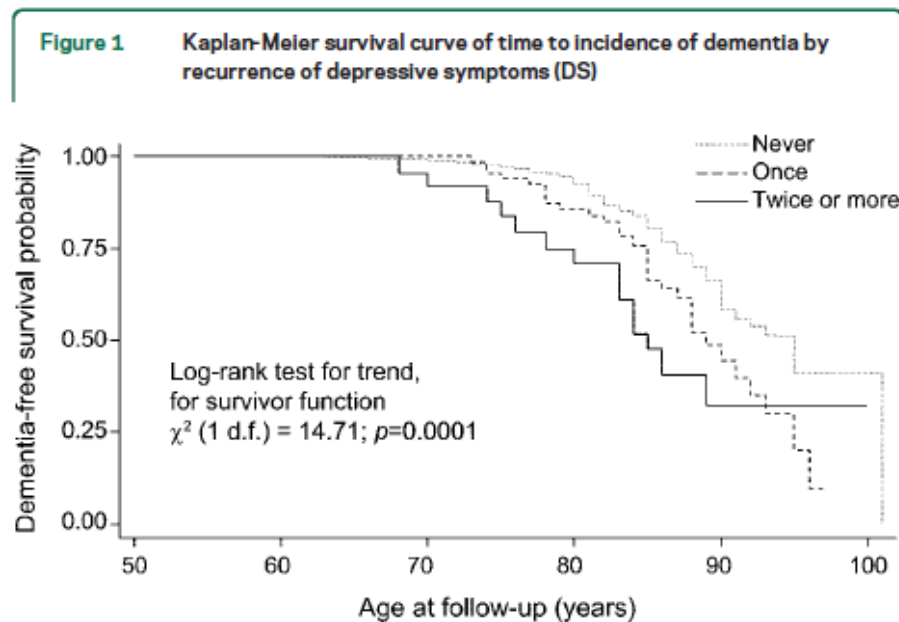
<sup>a</sup> The total time each patient had been in a depressive episode was divided into days during which the patient was receiving antidepressant medication versus days during which no antidepressant medication was being given. The regression plot shown here depicts the significant inverse relationship between total hippocampal volume and the length of time depression went untreated (beta=-0.38;  $R^2=0.28$ ;  $F=14.0$ ,  $df=1, 36$ ,  $p=0.0006$ ).

- Durées longues ou épisodes dépressifs non traités = réduction volume de l'hippocampe
- Absence relation significative entre durée dépression et perte volume de l'hippocampe
- Les antidépresseurs = effet neuroprotecteur durant la dépression

(Sheline et al. *Am J Psychiatry*, 2003)

# Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment

Baltimore Longitudinal Study of Aging : 1239 sujets âgés suivis pendant 25 ans



	HR (95% CI)	p Value*
<b>EDS as continuous variable</b>	<b>1.14 (1.01-1.28)</b>	<b>0.030</b>
<b>EDS as categorical variable</b>		
<b>Never</b>	<b>1</b>	
<b>Once</b>	<b>1.87 (1.21-2.88)</b>	<b>0.004</b>
<b>Twice or more</b>	<b>2.08 (1.23-3.52)</b>	<b>0.006</b>

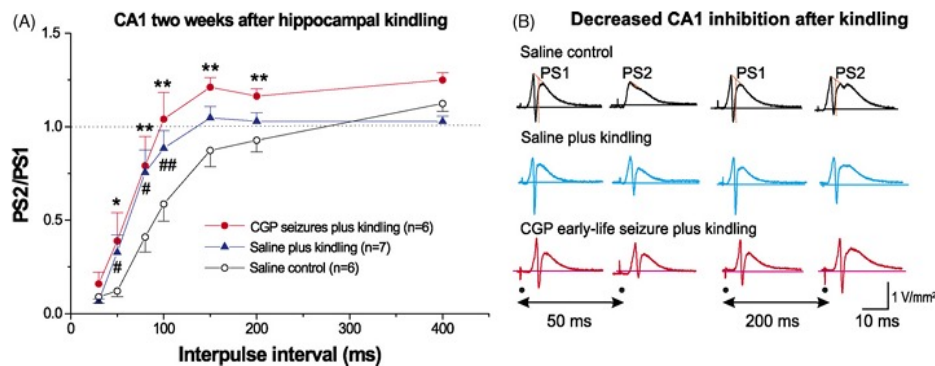
Dépression = FRD démence  
Récurrences dépressives : particulièrement  
pernicieuses

(Dotson et al. Neurology, 2010)

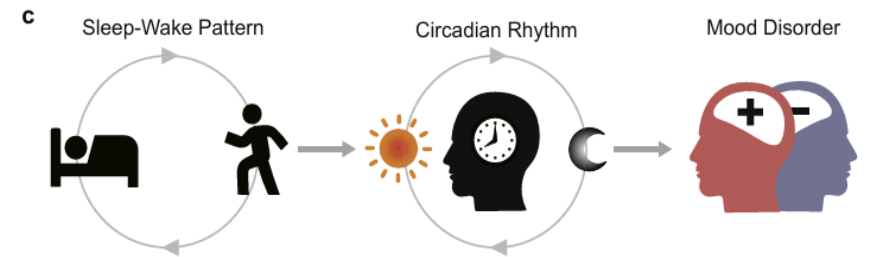
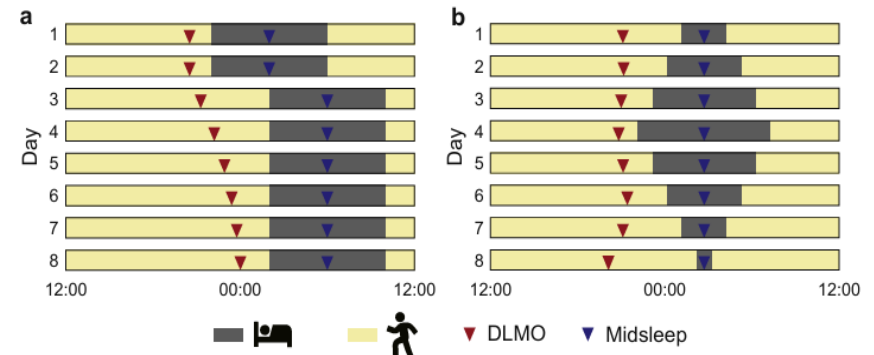
# Phénomène du kindling & Comorbidités addictives

&

- Comorbidités addictives aggravent pronostic du TB : cycles + fréquents + rapides, euthymie + courte
  - ✓ Action sur le système GABAergique
  - ✓ Dysrégulation des phases veille-sommeil



**Figure 7** Kindling resulted in paired-pulse inhibition (PPI) decrease, or PS2/PS1 ratio increase, in CA1 at early interpulse intervals (IPIs) in saline or CGP56999A-induced early-life seizure rats. (A) Group paired-pulse population spike ratio (PS2/PS1; mean  $\pm$  S.E.M.) were plotted with IPI. Saline plus kindling rats, compared to saline controls, had increased PS2/PS1 at early (50–100 ms) IPIs;  $^{\#}P < 0.05$ ,  $^{\#\#}P < 0.01$ , early-life CGP56999A seizure plus kindling rats, compared to saline controls, had increased PS2/PS1 at early and late (50–200 ms) IPIs;  $^*P < 0.05$ ,  $^{**}P < 0.01$ . All  $P$  values were post hoc Newman–Keuls test after a significant ANOVA (main or interaction effect). (B) For each of the three groups, representative paired-pulse responses (current source density) at 50 and 200 ms IPIs are shown.

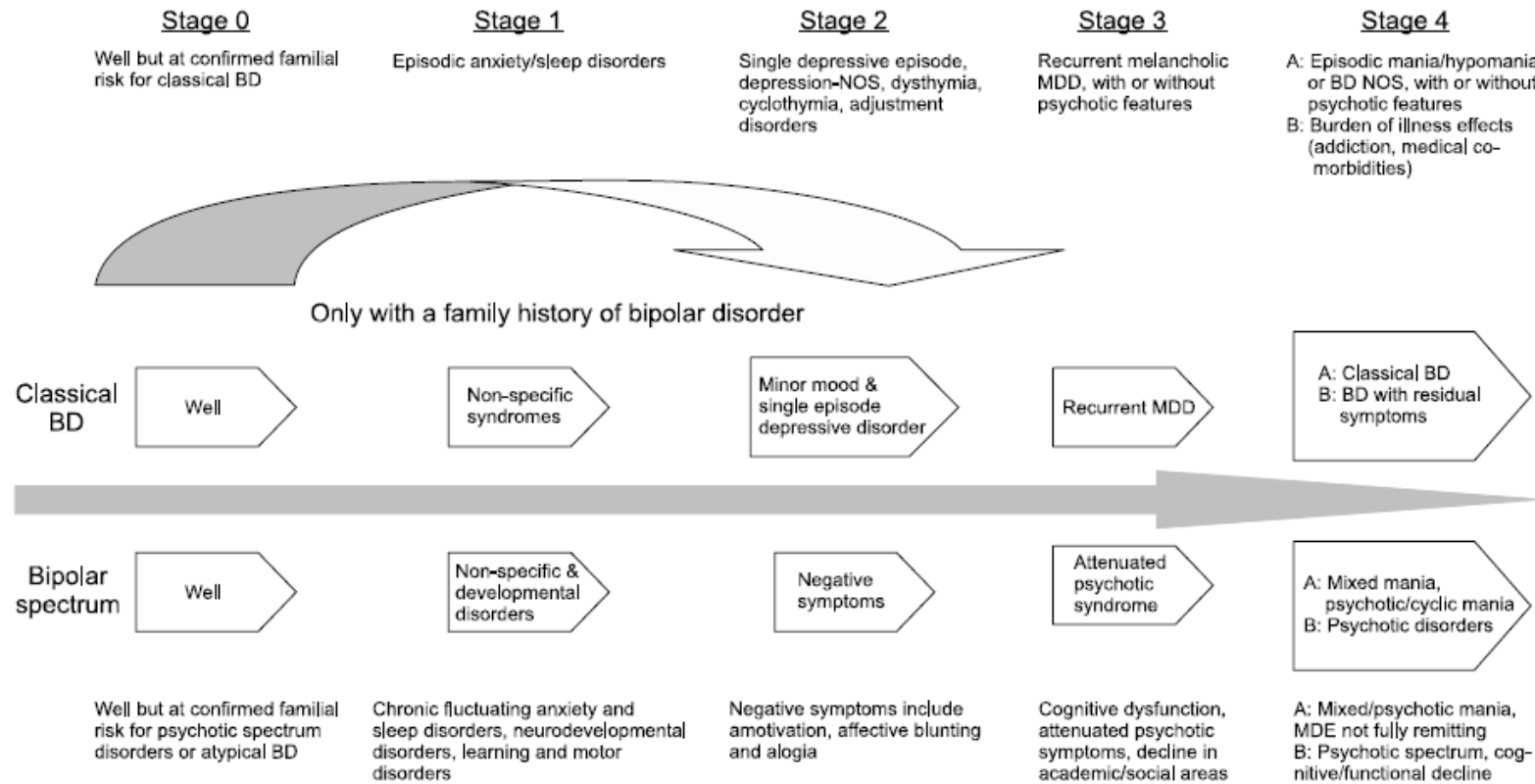


(Tsai et al. Epilepsy Research, 2008)

(Min Song et al. eBioMedicine, 2024)



# Stades du Trouble bipolaire



**Fig. 2.** Duffy's integrative clinical staging model for bipolar disorder.

BD, bipolar disorder; MDD, major depressive disorder; MDE, major depressive episode; NOS, not otherwise specified.

*(Muneeer Clinical Psychophar. Neuroscience, 2016)*

# Stratégies thérapeutiques selon le Stade

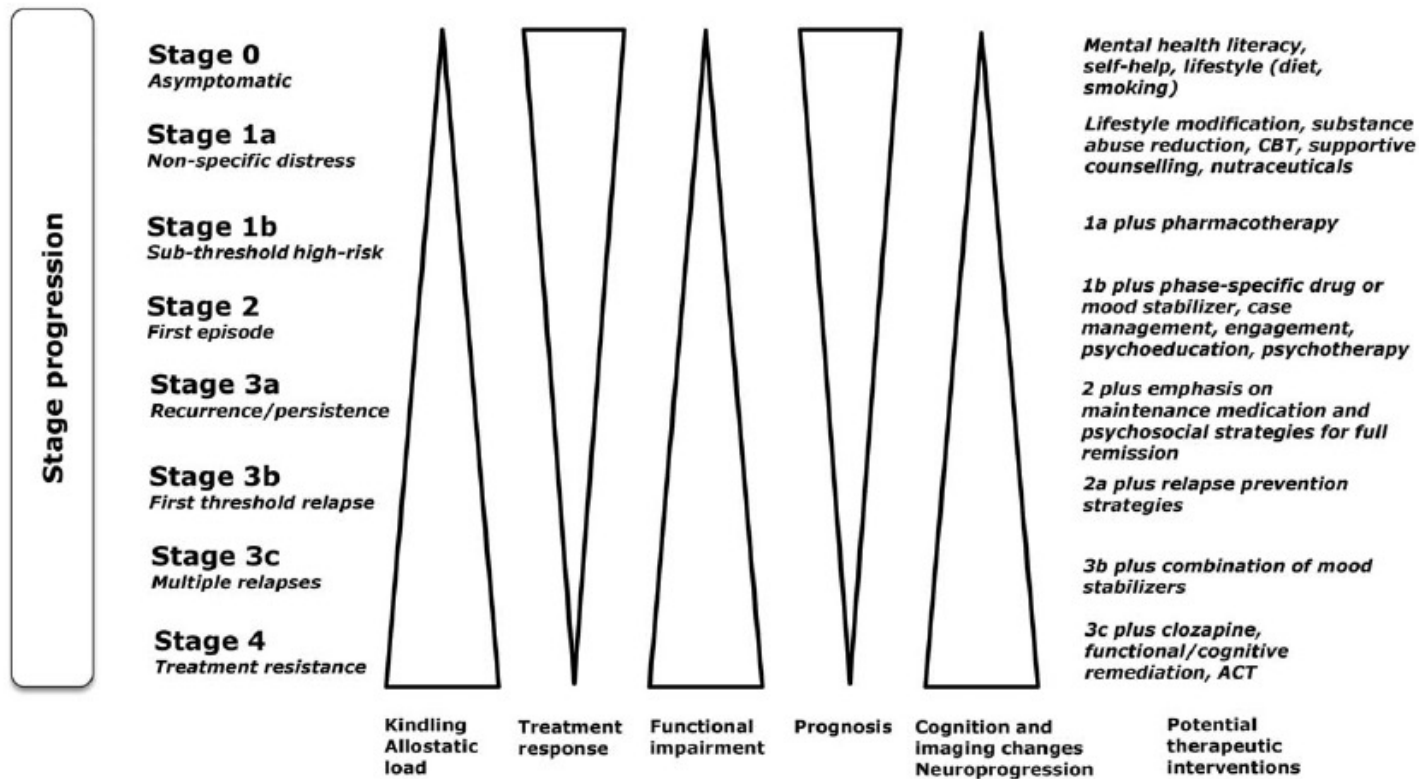
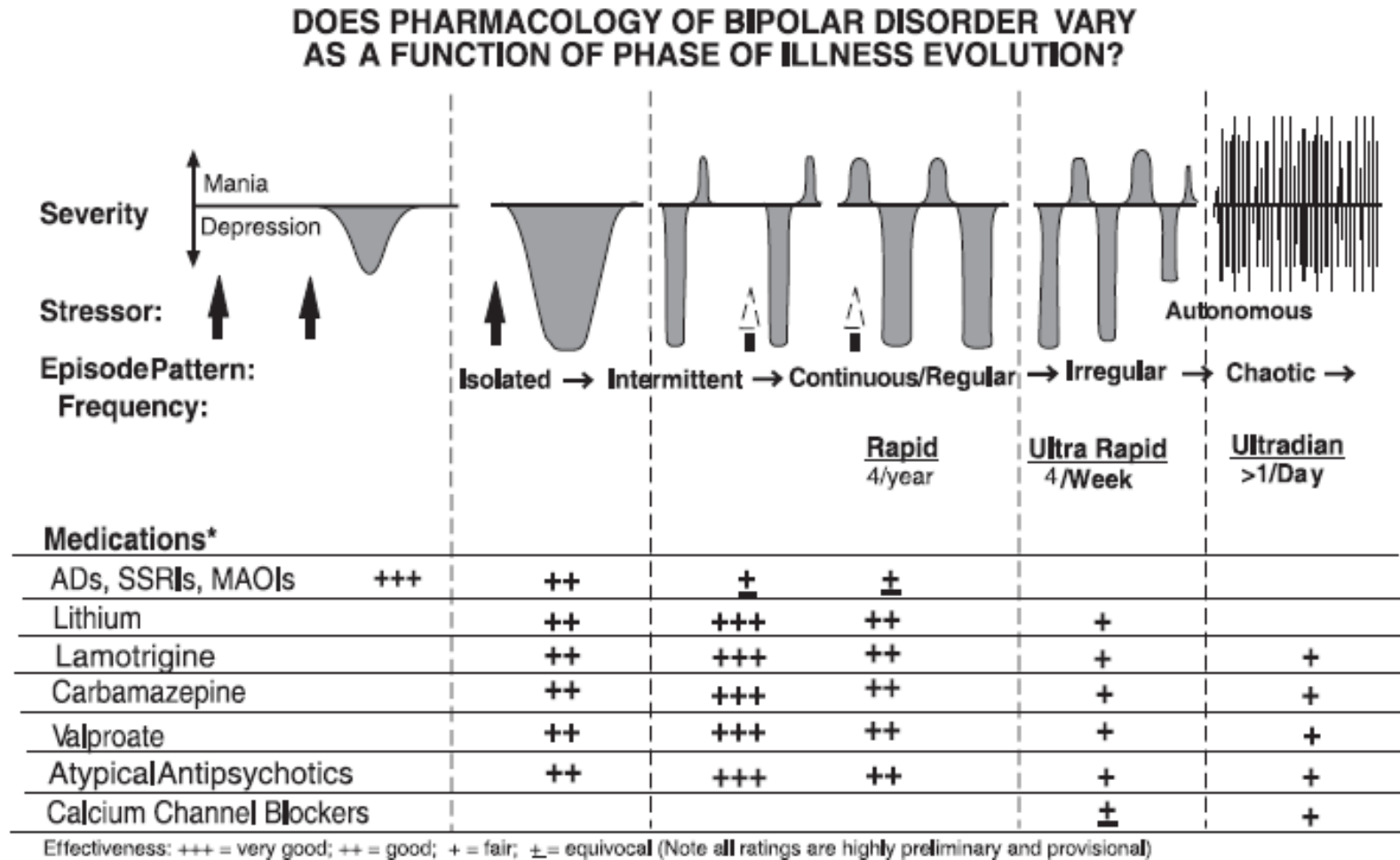


Figure 1 Staging in bipolar disorder. CBT – cognitive behaviour therapy, ACT – assertive community treatment

(Berk et al. World Psychiatry, 2017)

# Traitements pharmacologiques



*(Post, Neuro Biobehavioral Reviews, 2007)*

# Stratégies thérapeutiques chez la PA

- Lithium : utilisation préférentielle en 2<sup>ème</sup> ligne en cas ED
- Antipsychotiques : utilisation préférentielle en 2<sup>ème</sup> ligne pour ED et épisodes maniaques
- Electroconvulsivothérapie : utilisation préférentielle en 1<sup>ère</sup> ligne dans ED sévère

	<i>Épisode maniaque</i>	<i>Épisode dépressif</i>	<i>Phase de prophylaxie</i>
Première ligne	Lithium <i>ou</i> Anticonvulsivants	Anticonvulsivants <i>ou</i> Anticonvulsivants + antidépresseurs <i>ou</i> Électroconvulsivothérapie	Lithium <i>ou</i> Anticonvulsivants <i>ou</i> Poursuite du traitement efficace en phase aiguë
Deuxième ligne	AP2G <i>ou</i> Anticonvulsivants + AP2G	Lithium <i>ou</i> Lithium + antidépresseurs	
Troisième ligne	Électroconvulsivothérapie	AGP2G <i>ou</i> AGP2G + antidépresseurs	

(Llorca et al., *Encephale*, 2010)

# Trts non pharmacologiques chez la PA

- Importance techniques gestion du stress
- Exercice physique régulier
- Psychoéducation (Education du sommeil)
- Réhabilitation psychosociale : remédiation cognitive, peu développée chez la PA

TABLE 10 Strength of evidence and recommendations for adjunctive psychological treatments for bipolar disorder<sup>3</sup>

	Maintenance: Recommendation (Level of Evidence)	Depression: Recommendation (Level of Evidence)
Psychoeducation (PE)	First-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive behavioural therapy (CBT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Family-focused therapy (FFT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)	Third-line (Level 2)	Third-line (Level 2)
Peer support	Third-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive and functional remediation	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Dialectical behavioural therapy (DBT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Family/caregiver interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Online interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence

(Yatham et al., *Bipolar Disord.* 2018)  
*CANMAT/ISBD guidelines 2018*

# CONCLUSIONS - TAKE HOME MESSAGES

- Phénomènes du Kindling et de la Sensibilisation fréquents
- Début jeune (<20 ans) & absence de neuroprotection
- Vieillesse favorise ces phénomènes
  - ✓ Durée de la maladie / absence de prise en charge précoce (intérêt des biomarqueurs)
  - ✓ Nombreuses pertes (stress chronique, ↓ plasticité cérébrale)
  - ✓ Comorbidités psychiatriques et somatiques + fréquentes
  - ✓ Stratégies de coping moins efficaces
- Suivant le stade du TB, les stratégies thérapeutiques notamment pharmacologiques varient
  - ✓ Identiques chez la PA ?
- Toxicité neurologique cumulative des variations de l'humeur
  - ✓ Evolution vers troubles neurocognitifs (FDR)

# Merci de votre attention

contacts :

[benjamin.calvet@ch-esquirol-limoges.fr](mailto:benjamin.calvet@ch-esquirol-limoges.fr)

[benjamin.calvet@inserm.fr](mailto:benjamin.calvet@inserm.fr)



*Robert M. Post*