

5^e Congrès

**Société Francophone
de Psychogériatrie et de
Psychiatrie de la Personne Âgée**



SF3PA

**Vieillesse des pathologies psychiatriques
Jeudi 6 et vendredi 7 JUIN 2024**

Faculté de Droit et de Science Politique - MONTPELLIER

www.sf3pa-congres.com

Les spécificités thérapeutiques dans les troubles bipolaires de l'âge

Dr Didier Papéta

60 rue de Lyon

29200 BREST

d.papeta@orange.fr

Conflits d'intérêt

- Interventions lors de réunions professionnelles dans les 5 dernières années (2019-2024) au profit des Laboratoires LUNDBECK, OTSUKA et ETHYPHARM

Préambule

- L'arsenal thérapeutique des troubles bipolaires chez l'adulte est vaste : règles d'hygiène de vie, pharmacothérapie, psychoéducation, psychothérapies (TIPARS, TCC méditation de pleine conscience,...)
- Chez le sujet âgé, ces diverses approches peuvent être plus compliquées à mettre en place en particulier dans les formes à début tardif.
- Cette communication ne concernera que les spécificités de l'utilisation des psychotropes chez le sujet âgé en sachant que la polypharmacie est globalement la règle chez la plupart de ces patients et qu'il n'existe aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre les différents psychotropes, ni entre les psychotropes et les autres traitements.

Caractéristiques cliniques générales (1)

- Chez l'âgé le trouble bipolaire est plus complexe en raison de facteurs divers dont les comorbidités (en particulier neurologiques) ne sont pas les moindres.
- L'expression clinique des épisodes qu'ils soient dépressifs ou maniaques est atypique et pose des problèmes de diagnostic différentiel en raison de la présence fréquente d'altérations cognitives.
- Distinction classique entre les troubles bipolaires à début précoce (EOB : Early Onset Bipolar disorder) qui évoluent sur des décennies et les formes à début tardif (LOB : Late Onset Bipolar disorder) voire très tardif.

Caractéristiques cliniques générales (2)

- Une revue de la littérature de 2021¹ distingue 3 formes de LOB :
 - Les formes à début tardif « réelles » où un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte apparaît *de novo* après 50 ans sans aucun atcd d'épisode thymique
 - Les formes à début tardif avec évolution pseudo unipolaire antérieure (une étude anglaise de 2005² estime qu'elles représentent 10 % des patients bipolaires)
 - Les manies secondaires à un trouble somatique (pathologie neurovasculaire, maladies systémiques, infections diverses dont HIV, etc..) ou à des effets secondaires d'un traitement pharmacologique (cortisone, certains antibiotiques, chimiothérapies)

1- Ljubic N., Ueberberg B., Grunze H., Assion H-J. Treatment of bipolar disorders in older adults : a review. *Annals of General Psychiatry*, 2021 : 20 : 45. 2-. Incidence and distribution of first episode mania by age. *Psychol Med*, 2005 ; 35 (6) : 855-63.

Caractéristiques TBP âgés vs jeunes adultes

Caractéristiques	Sujets âgés	Jeunes adultes
Comorbidité somatique	Fréquence élevée	Fréquence basse
Événement déclenchant psychosocial	Plus fréquent	Moins fréquent
Dysfonctionnement cognitif	Fréquence élevée	Fréquence basse
Symptômes maniaques et dépressifs	Fréquence similaire	Fréquence similaire
Prévalence d'épisodes dépressifs	Fréquence élevée	Fréquence basse
Sévérité des épisodes dépressifs	Faible	Forte
Usage d'un antidépresseur	Fréquence élevée	Fréquence basse
Manie secondaire	Fréquence élevée	Fréquence basse
Histoire familiale de tr. de l'humeur	Fréquence basse	Fréquence élevée
Comorbidité psychiatrique	Fréquence basse	Fréquence élevée
Trouble usage de substance	Fréquence basse	Fréquence élevée
Troubles de la personnalité	Fréquence basse	Fréquence élevée
THADA	Fréquence basse	Fréquence élevée

1- Ljubic N., Ueberberg B., Grunze H., Assion H-J. Treatment of bipolar disorders in older adults : a review.. *Annals of General Psychiatry*, 2021 : 20: 45.

Pharmacocinétique des psychotropes chez le sujet âgé (1)

- L'absorption : la valeur du pH gastrique augmente en raison d'une diminution des sécrétions acides, ceci pouvant entraîner une modification de la dissolution. Le temps de vidange gastrique est raccourci et le transit intestinal est allongé. Ainsi, la vitesse d'absorption est ralentie et la biodisponibilité peut être perturbée.
- La distribution :
 - la masse grasseuse augmente avec l'âge : risque d'accumulation des molécules lipophiles (la plupart des psychotropes)
 - l'hydratation du corps diminue ce qui provoque une augmentation de la concentration plasmatique des molécules hydrosolubles

Pharmacocinétique des psychotropes chez le sujet âgé (2)

- Métabolisme hépatique :
 - La réduction de la masse et du débit sanguin hépatiques diminue l'effet de premier passage hépatique et augmente la biodisponibilité de certains médicaments.
 - Les systèmes enzymatiques sont moins efficaces.
- Excrétion rénale :
 - Le débit de filtration glomérulaire diminue avec l'âge et on sait que les apports en eau diminuent  risque d'accumulation
 - Il est donc recommandé d'évaluer la fonction rénale afin d'adapter les posologies

Quid des publications ?

- Il n'existe aucune recommandation internationale spécifique pour le traitement des troubles bipolaires chez l'âgé sans doute parce qu'il existe assez peu de recherches rigoureuses et d'études cliniques dans la littérature.
- La principale cause en est sans doute que les comorbidités somatiques fréquentes empêchent de les inclure dans les études de phase 3.
- Il existe cependant quelques études concernant le lithium et le valproate essentiellement mais la lamotrigine et l'oxcarbazépine n'ont fait l'objet que de rares publications en add-on.
- En l'absence de preuves la plupart des travaux publiés conseillent des stratégies similaires chez le sujet âgé à celles des adultes jeunes en portant une attention spécifique aux comorbidités et aux effets indésirables et donc en utilisant des posologies plus faibles.

Recommandations formalisées d'expert (RFE)

- Faute de recommandations internationales basées sur les preuves les RFE publiées en 2010 sous l'égide de PM LLORCA se sont intéressées aux troubles bipolaires chez le sujet âgé.

	Épisode maniaque	Épisode dépressif	Phase de prophylaxie
1 ^{ère} ligne	Lithium ou anticonvulsivant	Anticonvulsivant +/- Antidépresseur ou ECT	Lithium ou anticonvulsivant ou poursuite du traitement de phase aiguë s'il est efficace
2 ^{ème} ligne	Antipsychotique de 2 ^{ème} génération +/- anticonvulsivant	Lithium +/- antidépresseur	
3 ^{ème} ligne	ECT	Antipsychotique de 2 ^{ème} génération +/- antidépresseur	

Le lithium

- S'il constitue toujours la molécule régulatrice de l'humeur à utiliser en première ligne il semble actuellement être moins prescrit.
- Chez le patient âgé sa pharmacocinétique est modifiée :  de la fonction rénale,  du volume de distribution, comorbidités et interactions médicamenteuses.
- Par ailleurs sa tolérance est moins bonne avec des effets neurotoxiques (ataxie, akathisie, tremblements) et des effets néphrotoxiques plus fréquents, ainsi qu'un risque d'hypercalcémie.
- Il est donc indiqué d'utiliser des posologies plus faibles pour obtenir un taux plasmatique réduit.

Le lithium

- En effet, son efficacité serait obtenue pour des taux plasmatiques plus bas (0,6 mEq/l) aussi bien comme thymorégulateur que comme molécule « anti-suicide » et neuroprotectrice.
- Par ailleurs, il diminuerait les taux du peptide bêta-amyloïde et de la protéine tau impliqués dans la maladie d'Alzheimer et pourrait donc avoir un effet préventif d'une évolution vers cette pathologie.
- Cette hypothèse semble d'ailleurs confirmée par une étude¹ sur une population de plus de 5000 patients où la prescription de sels de lithium diminuait significativement le risque de démence.

1- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia ? *Bipolar Disorder*, 2010, 12 : 87-94.

Les dérivés de l'acide valproïque

- L'indication de ces molécules qui a permis d'obtenir l'AMM (ac.valproïque, valpromide, divalproex) est le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au Lithium.
- Des modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observées chez les sujets âgés (diminution de la clairance et de la liaison aux protéines).
- Par ailleurs des interactions médicamenteuses avec l'aspirine, la fluoxétine et la carbamazépine nécessitent des précautions.

Les dérivés de l'acide valproïque

- Leur efficacité a été démontrée dans des études rétrospectives à des posologies variant de 250 à 2250 mg/j avec une progression lente des doses (125 à 250 mg tous les 2 à 5 j) mais il existe une grande variabilité interindividuelle.
- Le taux sérique efficace serait supérieur à celui qui est retrouvé chez les adultes jeunes (60 à 90 mg/l vs 50 mg/l).
- A noter : dans une étude rétrospective¹ qui a l'inconvénient de ne comporter qu'un faible nombre de patients leur efficacité serait équivalente à celle du lithium.

1- Chen ST, AltschulerLL, Melnyk KA et al. Efficacy of lithium vs valproate in the treatment of mania in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60 : 181-186.

La lamotrigine

- Indiqué dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un BP 1 avec prédominance d'épisodes dépressifs, il ne l'est pas dans les épisodes dépressifs ou maniaques. Et pourtant ...
- Dans des études rétrospectives^{1,2} et à des posologies de 25 à 400 mg/j elle montre une efficacité dans les épisodes dépressifs bipolaires tout en étant bien tolérée alors que sa pharmacocinétique n'est pas influencée par l'âge avec les mêmes dosages plasmatiques efficaces.
- Même s'il n'y a pas d'études rigoureuses le confirmant, sa prescription en pratique clinique quotidienne est de plus en plus fréquente en commençant par des doses très progressives pour éviter les effets allergiques graves avec des résultats de bonne qualité.

1-Sajatovic M et al. Managing bipolar disorder in the elderly : defining of the newer agents. *Drugs aging*, 2005, 22 : 39-54. 2- Sajatovic et al. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriat Psychiatry*, 2007, 22 : 945-950.

Autres anticonvulsivants

- L'oxcarbazépine est de plus en plus utilisée pour son efficacité sur la dimension irritable et agressive avec un effet antimaniaque, même en monothérapie. Mais il n'existe pas de données issues d'études cliniques. En pratique les doses peuvent aller de 300 à 1800 mg/j. Son effet sur la natrémie et la kaliémie impose une surveillance biologique régulière.
- D'autres anticonvulsivants comme la gabapentine ou le topiramate ont fait l'objet de publications de séries de cas en complément d'autres molécules mais ne possèdent pas l'indication dans les troubles bipolaires. Le topiramate est cependant parfois utilisé comme traitement de fond de la maladie migraineuse souvent associée au trouble bipolaire.

Les antipsychotiques

- Les plus utilisés chez les sujets âgés sont :
 - la rispéridone,
 - la clozapine, qui est la molécule indiquée s'il existe un Parkinson comorbide
 - l'olanzapine
 - la quétiapine
 - plus rarement l'aripiprazole
- Elles ont fait l'objet de quelques essais ouverts et d'études rétrospectives montrant leur efficacité antidépressive et régulatrice de l'humeur
- En dehors de la quétiapine qui a fait l'objet d'une étude montrant son efficacité à des doses de 400 à 800 mg dans la manie, les posologies des autres molécules doivent être adaptées en fonction de l'avancée en âge et des comorbidités.

Les antidépresseurs

- Leur usage en première intention en monothérapie est toujours déconseillé et leur utilisation en association à des thymorégulateurs reste l'objet de controverses en raison du risque de virage maniaque ou d'induction de formes à cycles rapides.
- D'un autre côté la réponse clinique parfois rapide peut inciter à les conserver, d'autant que les virages de l'humeur sont plus rares chez le sujet âgé.
- Faute de recommandations basées sur des études cliniques à la méthodologie rigoureuse difficiles à mettre en place en raison des comorbidités la décision appartient au praticien en fonction de son expérience clinique individuelle.

Cas clinique 1: Francine

- Femme de 67 ans lors de notre première rencontre. Adressée par sa généraliste pour un virage hypomaniaque modéré après la prescription d'un ISRN. Ancienne directrice générale d'une maison de couture renommée elle ne présente aucun antécédent dépressif mais la description de son mode de vie antérieur montre une personnalité hyperactive, addict au travail et aux soirées mondaines où l'alcool avait sa place évoquant un tempérament bipolaire.
- En première intention je lui propose un sevrage progressif de l'antidépresseur en lui prescrivant de la quétiapine à doses progressives et un bilan pré-lithium avec un ECG.

Francine : suite

- 10 j plus tard, elle dort mieux mais apparait encore un peu tachypsychique. Son bilan est sans anomalie. Maintien de la quétiapine et prescription d' 1 cp de 400 mg de lithium en forme à libération prolongée avec dosage de la lithiémie une semaine plus tard.
- Celle-ci est à 1.25 mEq/l obligeant à diminuer la dose à ½ comprimé.
- Son état s'améliore en quelques semaines alors que le sevrage progressif de l'antidépresseur prendra 3 mois.
- 6 mois plus tard introduction de la lamotrigine à doses progressives pour permettre un arrêt de la quétiapine
- Elle est actuellement bien stabilisée avec une association de lamotrigine (100 mg matin et soir), ½ comprimé de Téralithe 400 LP

Cas clinique 2 : Gustave

- Gustave est né en 1927. Il est suivi depuis les années 60 pour une PMD dont le premier épisode (dépressif) a eu lieu quelques semaines après son mariage en 1958. Il était officier mécanicien dans la Royale et a bénéficié à l'époque d'un traitement par imipramine qui venait tout juste d'être mise sur le marché.
- Il a ensuite présenté deux autres épisodes dépressifs également traités par imipramine.
- Il déclenche un épisode maniaque délirant en mai 1968 à la suite des « événements » qui enflamment la France. Il est alors mis sous lithium et est déclaré inapte au service à la mer.
- Il est cliniquement stable jusqu'à sa retraite de la Marine en 1985.

Gustave : suite 1

- En 1988 l'apparition de tremblements des extrémités va conduire son psychiatre à interrompre le lithium. Il est alors traité par de la loxapine qui vient de sortir et 75 mg de clomipramine.
- Lorsque je le rencontre en 1991 son humeur n'est pas complètement stabilisée et il se plaint d'être ralenti avec la loxapine. Je lui propose un essai de la carbamazépine et d'arrêter la loxapine. Le résultat est très positif et il profite de sa vie de retraité et de ses petits-enfants.
- En 2000, son état étant stable il demande si on peut arrêter la clomipramine car il en « a marre d'être constipé ». Son épouse ne le trouve plus déprimé mais souligne qu'il est plus irritable tout en estimant « que ce n'est pas grave car ce n'est pas comme quand il passait ses journées au lit ».

Gustave : suite 2

- En 2004, son état clinique est stable même si l'irritabilité persiste et je décide de lui proposer de substituer de l'oxcarbazépine à la carbamazépine en raison du moindre effet inducteur enzymatique.
- Son humeur reste positive d'autant qu'il respecte à la lettre les règles d'hygiène de vie que je lui ai prescrites.
- L'irritabilité va disparaître et son épouse me dira : « j'ai retrouvé le vrai Gustave ».
- 20 ans et deux prothèses de genoux plus tard, et alors que son épouse est décédée il y a un an, il ne cesse de me remercier de lui avoir redonné une « vie normale ».

Merci de votre attention