

# Recommandations thérapeutiques relatives aux troubles bipolaires

Société Suisse des Troubles Bipolaires<sup>1</sup>

Gregor Hasler, Martin Preisig, Thomas Müller, Edith Holsboer-Trachsler, Philippe Conus, Jean-Michel Aubry, Waldemar Greil<sup>2</sup>

## Informations essentielles pour les non-spécialistes

- Les troubles bipolaires – autrefois également appelés maladie maniaco-dépressive – sont des affections psychiatriques récidivantes graves qui, non traitées, conduisent le plus souvent à des préjudices sociaux considérables, à une invalidité et à des altérations cérébrales.
- Les objectifs du traitement sont la rémission des symptômes au cours des épisodes aigus de la maladie, la prévention des récurrences et la neuroprotection.
- Pour obtenir un résultat thérapeutique optimal, malgré l'efficacité largement démontrée des traitements pharmacologiques, les approches thérapeutiques psychosociales, y compris la psychoéducation, jouent un rôle essentiel.
- Parmi les mesures psychothérapeutiques associées, les preuves d'efficacité sont les plus probantes pour la thérapie cognitive comportementale, pour la thérapie interpersonnelle et du rythme social, et pour la thérapie familiale.
- Pour le traitement de la manie aiguë, les recommandations thérapeutiques préconisent comme traitement de choix les monothérapies par lithium, valproate ou divers antipsychotiques atypiques. En raison de leur efficacité, les associations composées d'un stabilisateur de l'humeur (lithium, valproate) et d'un antipsychotique atypique sont également recommandées comme traitement de choix.
- Dans la dépression bipolaire, la quétiapine et le lithium en monothérapie possèdent les meilleures preuves d'efficacité. Les associations alliant un stabilisateur de l'humeur ou un antimaniaque et un antidépresseur (avant tout inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [SSRI] ou bupropion) sont également recommandées.
- Les substances suivantes sont préconisées en tant que traitement de premier choix pour la prévention des récurrences: lithium, quétiapine, lamotrigine (lamotrigine essentiellement pour la prévention des épisodes dépressifs), aripiprazole (pour la prévention des épisodes maniaques), olanzapine, valproate, ainsi que l'association de lithium et de valproate et les associations de lithium ou valproate plus quétiapine.
- Pour éviter la survenue d'effets indésirables dans le cadre d'un traitement médicamenteux aigu et à long terme, une évaluation minutieuse des facteurs de risque avant le début du traitement et des contrôles biologiques réguliers durant le traitement sont indispensables. La tératogénicité potentielle du valproate doit être prise en compte.

## Généralités

La Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP) a chargé la Société Suisse des Troubles Bipolaires d'élaborer des recommandations thérapeutiques pour les troubles bipolaires. Les préconisations suivantes abordent uniquement les traitements de premier choix afin de circonscrire l'étendue des recommandations. Par conséquent, les recommandations ne contiennent pas de suggestions en cas d'échec des traitements de première ligne. Pour l'énumération des substances recommandées, l'ordre de succession des substances reflète les recommandations des auteurs. Les situations spéciales concernant une forme thérapeutique spécifique sont signalées dans des notes de bas de page. Ces recommandations se basent sur des études scientifiques et sur des recommandations internationales et elles ne correspondent pas nécessairement aux indications recommandées dans le Compendium Suisse des Médicaments. Lors de toute prescription d'un traitement, le patient doit être avisé des utilisations «off-label», c.-à-d. des éventuelles utilisations en dehors des indications stipulées dans le Compendium.

La classification des preuves scientifiques pour les options thérapeutiques médicamenteuses suit les critères suivants:

- Niveau de preuve 1: méta-analyse ou deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo
- Niveau de preuve 2: au moins une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ou comparateur actif
- Niveau de preuve 3: étude prospective, non contrôlée, avec au moins 10 participants

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

Les recommandations thérapeutiques ne sont volontairement pas identiques à la preuve scientifique, car celle-ci ne représente pas une valeur objective absolue, comme illustré par les exemples suivants:

- La pharmacothérapie fait l'objet de plus de recherches que la psychothérapie.
- Les substances brevetées sont davantage étudiées que les substances anciennes.
- Il n'existe guère d'études sur la prévention à long terme avec une durée d'observation suffisante.

La SSTB est soutenue par AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag et Lilly.

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

1 En collaboration avec: Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP): Daniel Bielinski, Yvette Attinger Andreoli, Anouk Gehret Germann et Hans Kurt; Société Suisse de Psychiatrie Biologique: Martin Hatzinger.

2 Cet article se base sur une contribution à un livre de: Greil W, von Stralendorff I. Bipolare Störungen: Medikamentöse Therapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. 6. Auflage. Oxford: Elsevier; 2011. p. 180–91.


- L'«enriched design» (évaluation portant uniquement sur les patients ayant répondu à la substance expérimentale) fausse la comparaison entre les médicaments au profit de la substance expérimentale.
- Il n'existe aucune méthode standardisée pour pondérer les effets indésirables.
- Pour des groupes spécifiques de patients (par ex. femmes enceintes ou patients avec des comorbidités somatiques spécifiques), la recommandation peut diverger par rapport aux recommandations générales.

## Aperçu du traitement des troubles bipolaires

Le traitement des troubles bipolaires comporte différents éléments (ACT), qui sont coordonnés [2].

Initialement, il convient de pratiquer un bilan (*assessment*), qui comporte une estimation des risques, un examen psychiatrique (y compris somatique) et l'indication de mesures immédiates.

La prise en charge (*care*) désigne l'établissement d'une alliance thérapeutique basée sur le respect mutuel, l'implication de membres de la famille, la psychoéducation et l'identification de signes d'alerte précoces.

Le traitement (*treatment*) des troubles bipolaires vise à atténuer les symptômes, à prévenir la résurgence des symptômes et à conférer une neuroprotection. Pour le traitement des troubles affectifs récidivants, il convient de faire la distinction entre le *traitement aigu*, le *traitement d'entretien* et la *prévention des récurrences* (fig. 1 )

En cas de succès du traitement des symptômes aigus (traitement aigu), si le traitement est arrêté avant la disparition complète de la phase pathologique – en fonction de l'évolution naturelle de la maladie –, il faut s'attendre à une résurgence des symptômes (rechute, angl. *relapse*). Le traitement médicamenteux devrait être poursuivi pendant toute la durée que la phase pathologique aurait mise à disparaître en l'absence de traitement (traitement d'entretien, angl. *continuation treatment*). Toutefois, il est impossible de déterminer précisément cette durée, qui doit être estimée sur la base de données empiriques. En règle générale, après un traitement aigu réussi, un traitement d'entretien d'une durée d'env. 6 mois devrait prendre le relais [3]. Tandis que le traitement d'entretien a pour objectif d'éviter une rechute durant l'épisode thymique actuelle, la prévention des récurrences (angl. *maintenance treatment*) vise à

empêcher la survenue d'épisodes thymiques ultérieures (récidives, angl. *recurrence*).

Dans les recommandations thérapeutiques du «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments» (CANMAT) et de la «International Society for Bipolar Disorders» (ISBD), une telle distinction entre le traitement d'entretien et la prévention des récurrences n'est pas effectuée, dans la mesure où cette distinction serait uniquement théorique et où les deux entités s'enchevêtreraient dans la pratique [4, 5]. Néanmoins, une telle distinction peut être utile pour expliquer aux patients pourquoi, même après la disparition des symptômes, il est nécessaire de poursuivre le traitement à court terme et à plus long terme.

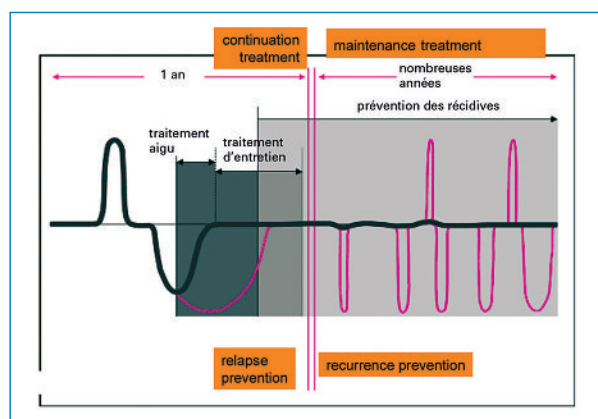
## Traiter dans deux directions

La singularité du traitement des troubles bipolaires est que la maladie, comme son nom l'indique, possède deux pôles. Les deux pôles s'opposent l'un à l'autre à bien des égards et requièrent des stratégies thérapeutiques propres. Pour la manie, le traitement médicamenteux occupe l'avant-plan. Pour la dépression bipolaire, des interventions psychothérapeutiques et médicamenteuses devraient être initiées dès le départ. Sur le plan psychothérapeutique, les thérapies cognitives comportementales et les stratégies interpersonnelles, c.-à-d. visant à construire des activités positives et à modifier les cognitions et le comportement interpersonnel, ainsi que l'implication des proches du patient se sont avérées être particulièrement efficaces. Pour la prévention de futurs épisodes maniaques et dépressifs, la thérapie du rythme social et la thérapie systémique jouent également un rôle essentiel parmi les interventions psychothérapeutiques, servant à rythmer le comportement circadien, à identifier les signes d'alerte précoces et à réagir en conséquence, et à gérer le fardeau pesant sur les proches. L'adhérence médicamenteuse revêt une importance centrale.

Il est déterminant d'avoir des perspectives à long terme dans le traitement des troubles bipolaires, car il s'agit d'une maladie chronique pouvant persister à vie. Des études menées avec des jumeaux ont montré que ces troubles sont en grande partie causés par des composantes génétiques. Toutefois, le déclenchement et l'évolution des troubles sont largement conditionnés par des facteurs sociaux et psychologiques, c.-à-d. par des interactions gènes-environnement et par des composantes épigénétiques [6]. Pour cette raison, il est recommandé d'adopter une approche thérapeutique bio-psycho-sociale, dans le sens d'un modèle intégré de «collaborative-care» [5]. Ce modèle devrait reposer sur la collaboration de différents experts et inclure différents programmes thérapeutiques (par ex. psychothérapie, traitement médicamenteux, «lifestyle-coaching», programmes nutritionnels, sport et contrôle des paramètres métaboliques).

## Psychoéducation et psychothérapie (tab. 1 )

Au début du traitement, des composantes thérapeutiques psycho-éducatives devraient toujours être implémentées [7], afin d'obtenir l'adhérence thérapeutique du patient. En effet, une mauvaise adhérence est largement responsable de taux de récurrences élevés. Les raisons pouvant être à l'origine d'une mauvaise adhésion des patients sont



**Figure 1**  
Phases du traitement des troubles bipolaires (modifié d'après [15]).

avant tout les effets indésirables réels ou redoutés des médicaments, l'absence d'«insight» (conscience) des phases maniaques ou hypomaniaques de la maladie ou une conception dysfonctionnelle de la maladie [8]. L'adhérence thérapeutique peut être améliorée par la psychoéducation ou par différentes approches psychothérapeutiques, qui se sont avérées efficaces parallèlement à la pharmacothérapie [9, 10].

Au cours des dernières années, divers programmes psycho-éducatifs ont été élaborés par différents auteurs. Parmi ces programmes, il convient de faire la distinction entre les interventions individuelles [11, 12] et les interventions de groupes [12–14] et entre le matériel d'information pour le patient et celui pour le soignant [15]. Une nouvelle étude est parvenue à montrer que la psychoéducation en groupe des proches du patient permettait également de diminuer le risque de rechute du patient, surtout les rechutes (hypo)maniaques [16].

À côté de la psychoéducation, différentes formes de psychothérapie se sont avérées efficaces. La thérapie interpersonnelle et la thérapie du rythme social, la thérapie cognitive comportementale et la thérapie familiale augmentent la probabilité de guérison, raccourcissant la durée jusqu'à l'obtention d'une guérison, et améliorent les compétences interpersonnelles et la satisfaction de la vie [17]. L'état actuel de la recherche sur le traitement de la maladie comporte encore des lacunes, notamment quant à savoir quelle forme thérapeutique et quel moment d'intervention sont les plus prometteurs d'un succès thérapeutique. Des données d'études contrôlées indiquent que dans le traitement

à long terme, la psychothérapie profitait le plus aux patients ayant uniquement présenté un faible nombre d'épisodes. La forme thérapeutique choisie joue probablement un rôle moindre, l'essentiel étant qu'elle inclue des éléments psycho-éducatifs concernant notamment l'utilisation des médicaments, la régularité du mode vie et la détection des symptômes précoces [18].

## Traitement médicamenteux

### Traitement aigu de la manie (tab. 2)

Au cours des dernières années, l'efficacité de différents antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë a pu être démontrée dans des études contrôlées. L'efficacité de l'olanzapine, de la rispéridone, de l'aripiprazole, de la ziprasidone et de la quétiapine a été particulièrement bien étudiée [19–30].

Dans la mesure où il a été démontré que l'olanzapine [31] et la quétiapine [32] exerçaient une action préventive sur les phases de la maladie, l'administration de ces médicaments au cours de la manie aiguë peut permettre d'éviter de changer de médicaments pour la prévention des récurrences. Les recommandations posologiques pour les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie sont identiques à celles pour le traitement de la schizophrénie. Différentes études contrôlées ont montré que le lithium possédait une bonne action antimaniaque. Son efficacité était supérieure au placebo et comparable à celle des antipsychotiques classiques, des anticonvulsivants et des antipsychotiques atypiques olanzapine, rispéridone et quétiapine [4, 5]. Il est possible de cibler des concentrations plasmatiques de lithium plus élevées (>0,8 mmol/l) durant le traitement aigu par rapport au traitement de prévention des récurrences.

Le valproate a également fait preuve d'une bonne efficacité antimaniaque dans différentes études. Par rapport au lithium, le valproate possède l'avantage d'un début d'action plus rapide et l'escalade de dose peut par ailleurs être très rapide sous valproate. D'une manière générale, le valproate devrait être évité chez les femmes en âge de procréer.

Une méta-analyse a montré que l'association d'antipsychotiques atypiques et de stabilisateurs de l'humeur constituait le traitement le plus efficace de la manie aiguë [33]. En cas de très bonne efficacité d'un médicament individuel, une monothérapie doit néanmoins être privilégiée car dans ce cas, l'ajout d'une deuxième substance pourrait ne pas permettre d'obtenir des effets thérapeutiques additifs. Les résultats de deux études randomisées et contrôlées ayant respectivement évalué l'olanzapine [34] et la quétiapine [35] en traitement d'appoint vont dans ce sens.

### Traitement aigu de la dépression bipolaire (tab. 3)

Différentes recommandations internationales préconisent l'antipsychotique atypique quétiapine ou quétiapine à libération prolongée comme stratégie thérapeutique de premier choix pour traiter la dépression dans le cadre de troubles bipolaires (dépression bipolaire) [2, 4, 36]. Des études récentes montrent notamment que l'administration de quétiapine à la dose de 300 mg ou 600 mg par jour exerçait une action antidépressive significative dans le cadre de la dépression bipolaire [37–40].

**Tableau 1. Mesures psychologiques éprouvées.**

Psychoéducation (également pour les proches)	
Psychothérapie	Thérapie cognitive comportementale
	Thérapie interpersonnelle et du rythme social
	Thérapie familiale

**Tableau 2. Traitement aigu de la manie.**

Monothérapies	Lithium (1) <sup>a</sup>
	Valproate (1) <sup>b</sup>
	Olanzapine (1) <sup>c</sup>
	Rispéridone (1) <sup>c</sup>
	Quétiapine (1) <sup>c</sup>
	Aripiprazole (1) <sup>d</sup>
Traitements d'association	Lithium ou valproate + quétiapine (1)
	Lithium ou valproate + rispéridone (1)
	Lithium ou valproate + olanzapine (2)
	Lithium ou valproate + aripiprazole (2)

<sup>a</sup> avant tout bénéfique pour le traitement à long terme

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

<sup>c</sup> non recommandé en cas de risques de troubles métaboliques

<sup>d</sup> jusqu'à présent, peu d'expérience clinique



**Tableau 3. Traitement aigu de la dépression bipolaire.**

<b>Monothérapies</b>	Quétiapine (1)
	Lithium (1)
<b>Traitements d'association</b>	Combinaison avec un antidépresseur (2), dont les plus recommandés sont: SSRI (2) et bupropion (2)

**Tableau 4. Prévention médicamenteuse des récurrences.**

<b>Monothérapies</b>	Lithium (1)
	Quétiapine (1)
	Lamotrigine (uniquement chez les patients avec hypomanies) (1 <sup>a</sup> , 2 <sup>b</sup> )
	Aripiprazole (1, essentiellement pour la prévention des manies)
	Olanzapine (2)
	Valproate (2)
<b>Traitements d'association</b>	Lithium + valproate <sup>c</sup>
	Lithium + quétiapine <sup>d</sup>
	Valproate + quétiapine <sup>d</sup>

<sup>a</sup> pour la prévention des épisodes dépressifs

<sup>b</sup> pour la prévention des épisodes maniaques

<sup>c</sup> étude randomisée

<sup>d</sup> étude clinique observationnelle sur une durée de 4 ans

Par ailleurs, les stabilisateurs de l'humeur lithium et lamotrigine sont également recommandés dans le traitement aigu de la dépression bipolaire. Le lithium [41] est cité comme stratégie thérapeutique de premier choix dans certaines recommandations [2, 4]. Toutefois, dans la pratique, le lithium est plutôt instauré en association médicamenteuse pour traiter la dépression bipolaire. L'efficacité de la lamotrigine n'est pas formellement démontrée. D'après des revues et des méta-analyses récentes, dans la dépression bipolaire, la lamotrigine serait apparemment uniquement efficace en cas de symptômes dépressifs très prononcés [42]. Son utilisation dans le traitement aigu est également limitée par le fait que l'escalade de dose peut uniquement être très lente avec la lamotrigine, en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves.

La question de savoir s'il faut également instaurer des antidépresseurs pour le traitement des dépressions bipolaires donne lieu à des discussions controversées. Le risque que les antidépresseurs déclenchent des phases hypomaniaques ou maniaques est vraisemblablement plus faible que ce qui était initialement admis [43, 44]. Plusieurs études ont en effet montré que les antidépresseurs étaient sûrs et efficaces dans le traitement aigu de la dépression bipolaire [45], mais leur efficacité en traitement d'appoint reste encore contestée [43]. Malgré ces discussions controversées, les évaluations (à ce jour non publiées) du projet «Arzneimittel-Sicherheit in der Psychiatrie» (AMSP – «sécurité des médicaments en psychiatrie») indiquent que plus de 70% des patients atteints de dépression bipolaire dans les cliniques participant au projet en Allemagne, en Autriche et en Suisse ont reçu des antidépresseurs, généralement en association avec des stabilisateurs de l'humeur ou des antipsychotiques atypiques (Greil et al. 2010, communication orale). Les recommandations CANMAT/

ISBD [4, 5] considèrent l'association de stabilisateurs de l'humeur et d'un SSRI ou de bupropion comme une stratégie thérapeutique de premier choix potentielle dans la dépression bipolaire.

### Formes évolutives spécifiques

Les épisodes mixtes, c.-à-d. associant des symptômes maniaques et dépressifs, sont particulièrement difficiles à traiter. Ils constituent un facteur prédictif de comorbidité accrue, de nombre accru d'épisodes pathologiques, de taux accru de contacts thérapeutiques et d'incapacité de travail [4]. Le traitement des épisodes mixtes a pour l'instant uniquement été évalué de manière systématique dans des études prospectives. Dans les études contrôlées contre placebo, les épisodes mixtes sont généralement classés parmi les épisodes maniaques. Des analyses *post hoc* ont montré que l'olanzapine et l'aripiprazole étaient également efficaces contre les symptômes maniaques dans les épisodes mixtes [25, 46]. Des études plus anciennes ont indiqué que dans les épisodes mixtes, le lithium était moins efficace que le valproate, la carbamazépine, l'olanzapine et la rispéridone [30].

La forme dite «à cycles rapides» («rapid cycling»), dont l'évolution est caractérisée par quatre épisodes ou plus en l'espace d'un an, constitue un facteur supplémentaire compliquant le traitement. Les quelques études ayant porté sur les troubles bipolaires à cycles rapides ont montré que l'aripiprazole possédait également une action antimaniaque dans cette forme évolutive [47]; les substances quétiapine (à la dose de 600 mg/jour), lithium et lamotrigine ont, quant à elles, montré une action antidépressive dans des études contrôlées [4]. Pour le traitement à long terme des formes à cycles rapides, la version mise à jour en 2007 des recommandations CANMAT préconise le valproate et le lithium comme traitement de premier choix [48].

La cyclothymie est définie par une alternance d'épisodes maniaques et dépressifs subsyndromiques. Ainsi, les épisodes dépressifs sont caractérisés par un score HAM-D (échelle de dépression de Hamilton) compris entre 8 et 14 et les épisodes maniaques par un score YMRS (échelle de manie de Young) également compris entre 8 et 14 [49]. Des épisodes subsyndromiques peuvent également survenir en cas de troubles bipolaires de type I et de type II. Bauer et al. ont attiré l'attention sur le fait qu'en l'absence de traitement, les troubles subsyndromiques de l'humeur pouvaient contribuer à une chronicisation [50]. Toutefois, il n'existe pas de recommandations séparées pour le traitement de la cyclothymie. En général, en fonction des souffrances, il est recommandé d'instaurer un traitement dont les modalités correspondent à celles appliquées dans les troubles bipolaires dans un sens plus étroit [51, 52]. Pour le traitement des épisodes subsyndromiques au cours des troubles bipolaires de type I et II, il convient de se référer aux recommandations relatives au traitement aigu et au traitement d'entretien [49].

### Prévention médicamenteuse des récurrences (tab. 4 ↻)

Pour l'instant, l'efficacité du lithium dans la prévention des récurrences des troubles bipolaires a été le mieux évaluée et a pu être démontrée dans de nombreuses études [53, 54].

**Tableau 5. Mesures de référence préalables à tout traitement par stabilisateur de l'humeur (International Society for Bipolar Disorders [ISBD]).**

<b>Anamnèse</b>	Antécédents médicaux
	Tabagisme, consommation d'alcool
	Anamnèse familiale concernant les risques cardiovasculaires, l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète sucré
	Grossesse, contraception
<b>Examen clinique</b>	Circonférence de la taille et/ou indice de masse corporelle (poids corporel [kg] / taille [m] <sup>2</sup> )
	Pression artérielle, inspection de la peau
<b>Analyses biologiques</b>	Hémogramme différentiel
	Electrolytes, urée, créatinine
	Valeurs hépatiques (au moins valeurs ASAT, ALAT, GGT)
	Glycémie à jeun*
	Profil lipidique à jeun*
	Test de grossesse (si indiqué)

\* éventuellement valeurs non à jeun

Le lithium en monothérapie et l'association de lithium et de valproate ont montré une efficacité supérieure par rapport au valproate seul [55]. Pour le lithium, le tableau clinique de la maladie joue un rôle essentiel dans l'efficacité prophylactique. Ainsi, chez les patients maniaques-dépressifs «typiques», le traitement par lithium est très prometteur, tandis qu'il est bien moins efficace en cas de symptômes «atypiques» et d'évolution atypique [41, 56]. Lorsque le lithium est instauré à la posologie usuelle, en ciblant des concentrations plasmatiques de lithium comprises entre 0,6 et 0,8 mmol/l, il exerce à la fois une action préventive contre la manie et la dépression [57]. Quant à la suicidalité, le lithium semble exercer une plus grande action préventive que les autres substances administrées dans ce contexte [58].

En raison de résultats positifs dans certaines études à long terme [32] menées durant 1 à 2 ans, les recommandations CANMAT/ISBD [4] et d'autres recommandations [2, 59] préconisent également la quétiapine comme médicament de premier choix pour le traitement à long terme des troubles bipolaires.

Deux grandes études randomisées ont montré que la lamotrigine exerçait une action préventive contre les récurrences, avant tout contre les épisodes dépressifs [53, 54].

L'aripiprazole a pour l'instant été évalué dans une étude contrôlée contre placebo de 6 mois [60] et dans une étude contrôlée contre placebo de 2 ans [61]. Ces études confirment un allongement de la période asymptomatique sous aripiprazole. En revanche, cet allongement de la période asymptomatique concerne uniquement les récurrences maniaques et non les récurrences dépressives. Pour cette raison, cette substance est préconisée dans les recommandations usuelles comme médicament de premier choix pour la prévention des récurrences maniaques.

L'olanzapine a montré une action préventive consistante contre les phases maniaques dans de grandes études

randomisées en double aveugle [31]. L'olanzapine s'est également avérée être efficace pour la prévention des épisodes mixtes [62]. D'après les récents *Texas-Guidelines* [27], l'olanzapine devrait plutôt être instaurée comme médicament alternatif malgré son efficacité bien démontrée, car le risque d'effets indésirables (avant tout prise de poids et paramètres métaboliques) serait accru sous olanzapine par rapport au lithium, à la lamotrigine ou au valproate [2, 4, 59].

Dans les recommandations récentes [2, 4, 27, 59], le valproate est considéré comme une stratégie thérapeutique de premier choix. Cette préconisation repose sur deux études en double aveugle et sur une étude contrôlée en ouvert, qui ont montré que le valproate avait une efficacité comparable à celle du lithium et de l'olanzapine [63]. Par ailleurs, l'expérience clinique et la relativement bonne tolérance du valproate soutiennent l'instauration de ce médicament dans le traitement à long terme des troubles bipolaires. Toutefois, dans la récente étude Balance, menée sur une durée de 2 ans et demi, la prévention des récurrences sous valproate seul s'est révélée être moins efficace par rapport à une monothérapie par lithium ou à l'association de lithium et de valproate [55]. Chez les femmes en âge de procréer, le valproate devrait uniquement être initié en cas d'indication très stricte, car l'exposition intra-utérine au valproate est associée à un risque accru de malformations ainsi qu'à des indices de réduction de l'intelligence de l'enfant [64].

Afin de mieux pouvoir contrôler les différents aspects des troubles bipolaires, les traitements d'association sont usuels dans la pratique clinique quotidienne. Une preuve empirique d'efficacité est uniquement disponible pour certaines associations, comme lithium + valproate [55]. Il existe au moins une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle ayant évalué les associations lithium + valproate, lithium + carbamazépine et lithium ou valproate + olanzapine (ou quétiapine). Dans les recommandations CANMAT/ISBD, les associations lithium + rispéridone, lithium + lamotrigine et olanzapine + fluoxétine sont également citées comme traitement de second choix [4, 5]. Une étude naturaliste d'une durée de 4 ans a montré une bonne efficacité en termes de prévention des récurrences, y compris pour les états subdépressifs, pour l'association quétiapine + valproate, mais surtout pour l'association quétiapine + lithium [65].


En ce qui concerne la durée de la prévention des récurrences, il n'existe pas de données fiables. Il peut être recommandé de fixer initialement une durée de traitement d'env. 2-3 ans, puis d'évaluer l'efficacité du traitement et de l'adapter en conséquence. Des données épidémiologiques montrent que les troubles bipolaires persistent à vie dans la majorité des cas et que la fréquence des épisodes tend même à augmenter avec le temps [66]. Ce constat suggère qu'une prévention des récurrences devrait en règle générale être poursuivie à vie.

### Contrôles biologiques et autres examens de routine

Le traitement médicamenteux des troubles bipolaires peut occasionner une série d'effets indésirables graves, qui apparaissent le plus souvent uniquement après un certain temps et qui, non détectés et traités, peuvent contribuer à

Tableau 6. Examens supplémentaires en fonction des stabilisateurs de l'humeur choisis.

	Avant le début du traitement	Début du traitement	Surveillance à long terme
<b>Lithium</b>	TSH, calcium	Taux sérique de lithium: deux dosages jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique, puis tous les 3-6 mois après augmentation de la dose et quand indiqué	Electrolytes, urée, créatinine tous les 3-6 mois; calcium, TSH, poids après 6 mois, puis annuellement
<b>Antipsychotiques atypiques</b>	Glycémie, profil lipidique (voir ci-dessus. Mesures de référence pour tous les médicaments!)		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
<b>Antiépileptiques</b>	Hématologie et antécédents hépatiques	Taux sérique: deux contrôles après l'atteinte de la dose thérapeutique (à un intervalle de 4 semaines pour la carbamazépine)	<i>Valproate</i> : poids, hémogramme, valeurs hépatiques, cycle, tous les 3 mois durant la 1 <sup>re</sup> année, puis annuellement; glycémie, profil lipidique et densité osseuse, si indiqué <i>Carbamazépine</i> : hémogramme, valeurs hépatiques, électrolytes, urée, créatinine, mensuellement durant 3 mois, puis annuellement; attention: éruptions cutanées (premiers mois), densité osseuse en cas de facteurs de risque, contraception! (en raison des effets indésirables fréquents et des interactions fréquentes, la carbamazépine n'a pas été mentionnée dans ces recommandations) <i>Lamotrigine</i> : attention: réactions cutanées (interrogatoire et inspection périodiques)

une morbidité et à une mortalité accrues. Ainsi, tout traitement doit être précédé d'une évaluation minutieuse des facteurs de risque et des contrôles biologiques réguliers doivent avoir lieu durant le traitement. La synthèse suivante des contrôles biologiques à pratiquer se base sur les recommandations de l'*International Society for Bipolar Disorders* [67] (tab. 5 et 6 .

## Conclusions

Les principes thérapeutiques majeurs dans les troubles bipolaires sont les suivants:

- Le lithium reste le traitement de référence dans les troubles bipolaires. Il s'agit du médicament de premier choix dans la manie aiguë et avant tout, dans le traitement à long terme des troubles bipolaires.
- Les antipsychotiques atypiques peuvent également être envisagés comme traitement de premier choix dans la manie, dans la dépression bipolaire et dans le traitement à long terme (ce qui vaut pour l'olanzapine, mais surtout pour la quétiapine).
- Les anticonvulsivants présentent une efficacité variable sur les phases maniaques et dépressives: le valproate exerce une action antimaniaque aiguë, tandis que la lamotrigine exerce une action préventive contre la dépression.
- Des interventions supplémentaires sont essentielles:
  - Psychoéducation (également pour les proches des patients);
  - Psychothérapie;
  - Conseils diététiques, sport;
  - Lifestyle-coaching.

### Correspondance:

Prof. Dr Gregor Hasler  
 Extraordinarius und Chefarzt für Soziale Psychiatrie  
 Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie  
 Universitäre Psychiatrische Dienste Bern  
 Bolligenstrasse 111  
 CH-3000 Bern 60  
[gregor.hasler@puk.unibe.ch](mailto:gregor.hasler@puk.unibe.ch)

### Référence

La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Disclaimer: La SSPP développe des recommandations thérapeutiques et autres relatives à des questions pratiques essentielles destinées à aider ses membres; ces recommandations s'inscrivent également dans le cadre des efforts d'assurance qualité de la SSPP dans le traitement psychiatrique-psychothérapeutique. Ces recommandations sont basées sur les connaissances scientifiques les plus récentes et sur les procédés ayant fait leurs preuves dans la pratique. Au cas par cas, d'autres modes et approches thérapeutiques peuvent également permettre d'atteindre l'objectif visé. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement réexaminée. La SSPP publie ses recommandations avec le plus grand soin, sous une forme adaptée à ses membres et aux éventuelles autres personnes intéressées. Le respect ou le non-respect de ces recommandations ne peut engager de poursuites pénales pour le médecin.

# Behandlungsempfehlungen für bipolare Störungen / Recommandations thérapeutiques relatives aux troubles bipolaires

## Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 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; 2011:180–91.
- 2 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.
- 3 Prien R. Maintenance treatment of depressive and manic states. In: Georgotas A, Cancro R, eds. *Depression and Mania.* New York: Elsevier; 1988:439–51.
- 4 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):225–55.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2004;65(7):966–74.
- 9 Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5(Suppl 2):80–7.
- 10 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):480–6.
- 11 Pery 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):149–53.
- 12 Schaub A, Schmidgall B, Gauck L. Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Göttingen: Hogrefe; 2004.
- 13 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):402–7.
- 14 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.
- 15 Greil W, Giersch D. Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Ein Fachbuch für Betroffene, Angehörige und Therapeuten. Stuttgart: Thieme; 2006.
- 16 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):511–9.
- 17 Miklowitz DJ. A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 11):28–33.
- 18 Scott J, Colom F. Gaps and limitations of psychological interventions for bipolar disorders. *Psychother Psychosom.* 2008;77(1):4–11.
- 19 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(5):481–9.
- 20 Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1057–65.
- 21 Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1651–8.
- 22 Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):741–8.
- 23 Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 2005;187:229–34.
- 24 McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(5):573–85.
- 25 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):536–46.
- 26 Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(1):75–84.
- 27 Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altschuler 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):870–86.
- 28 Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):702–9.
- 29 Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(6):923–34.

- 30 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.
- 31 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):1281–90.
- 32 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):251–63.
- 33 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):442–55.
- 34 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):135–43.
- 35 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):212–20.
- 36 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.
- 37 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):135–60.
- 38 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):600–9.
- 39 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):150–62.
- 40 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):163–74.
- 41 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.
- 42 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):323–33.
- 43 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):1711–22.
- 44 Gijssman 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):1537–47.
- 45 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.
- 46 Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(2):132–7.
- 47 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):145–54.
- 48 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):721–39.
- 49 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):453–73.
- 50 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.
- 51 Brieger P. Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia. *MMW Fortschr Med*. 2010;152(3):31–3.
- 52 Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. *J Affect Disord*. 1997;45(3):117–26.
- 53 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):1013–24.
- 54 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.
- 55 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):385–95.
- 56 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):455–60.
- 57 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):466–70.
- 58 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.
- 59 Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):346–88.



- 60 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):626–37.
- 61 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):1480–91.
- 62 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.
- 63 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):1263–71.
- 64 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):1597–605.
- 65 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):135–41.
- 66 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):339–44.
- 67 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):559–95.